UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Laboratoriotutkimusten viitearvojen määrittäminen ja merkitys kliinisessä päätöksenteossa

Uotila, Lasse; Hämäläinen, Esa; Kouri, Timo

2019

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim

http://hdl.handle.net/10138/313737

Uotila, L, Hämäläinen, E & Kouri, T 2019, 'Laboratoriotutkimusten viitearvojen määrittäminen ja merkitys kliinisessä päätöksenteossa', Duodecim, Vuosikerta. 135, Nro 4, Sivut 367-375. < https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14777 >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Lasse Uotila, Esa Hämäläinen ja Timo Kouri

Laboratoriotutkimusten viitearvojen määrittäminen ja merkitys kliinisessä päätöksenteossa

On arvioitu, että 70 % lääketieteellisistä päätöksistä perustuu laboratoriotutkimuksien tuloksiin. Ne on suhteutettava paitsi potilaan omiin aikaisempiin tuloksiin, myös ikäryhmä- ja sukupuolikohtaisiin viitearvoihin. Siksi viitearvojen oikea määrittäminen ja käyttö on tärkeää. Viitearvoilla tarkoitetaan kaikkia viitehenkilöiden laboratoriotuloksia. Ne tuotetaan terveiden verrokkien näytteistä tai valikoitujen potilastulosten tietokannoista. Viiteväliksi valitaan tavallisimmin ei-parametrisesti tulosjakauman 95 %:n keskipersentiiliväli, joka on 2,5 %:n viitealarajan ja 97,5 %:n viiteylärajan väli. Kudosvaurioiden merkkiaineista voidaan käyttää vain viiteylärajaa. Potilastyössä käytetään erilaisten viiterajojen lisäksi hoitosuosituksissa sovittuja päätös-, tavoite- tai ennusterajoja. Laboratorioiden entistä yleisemmät laitehankinnat ja kansainvälinen standardointi muuttavat viiterajoja aiempaa useammin. Uusien viiterajojen käyttöönotto edellyttää laboratorioiden ja hoitoyksiköiden aktiivista vuoropuhelua.

Potilaiden tuloksia tulkitaan usein vain yksinkertaisina poikkeamina terveiden henkilöiden vertailu- eli viitearvoista tarkastelematta niitä syvällisemmin. Koska jopa 70 % kliinisistä päätöksistä perustuu laboratoriotuloksiin, on hyvä tietää viitearvojen luonteesta ja määrittämisestä, jotta voisi soveltaa niitä oikein (1). Esittelemme viitearvojen teoreettista taustaa. Laboratoriomenetelmien muutokset antavat aiheen viitearvotietojen aktiiviseen päivittämiseen.

Viitearvot ja niiden määrittäminen

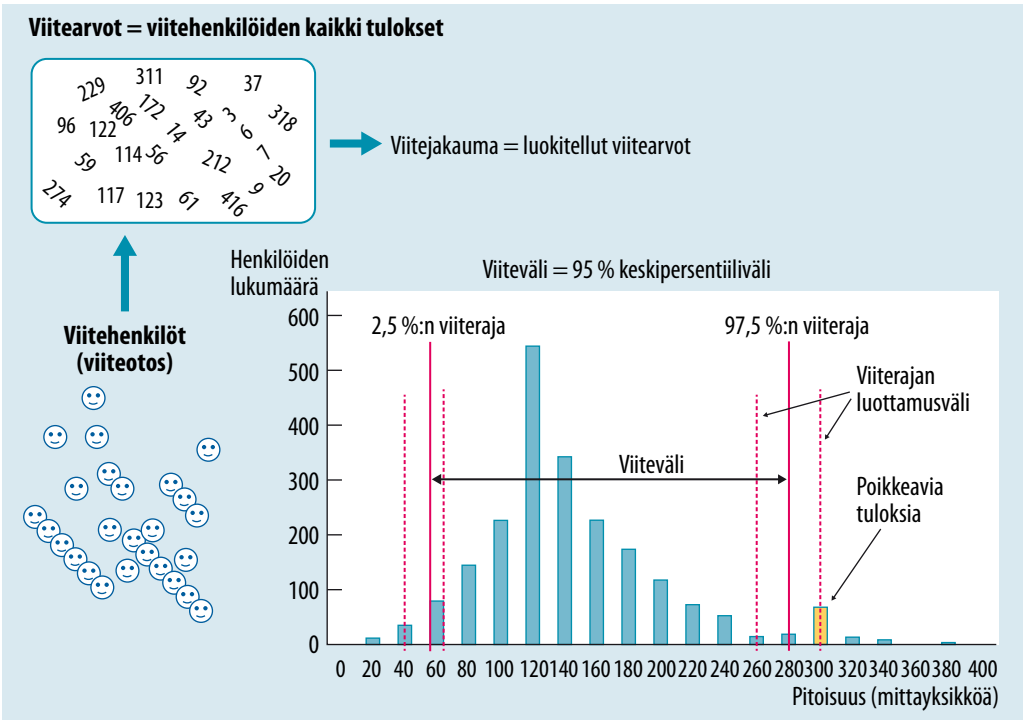
Suomalaiset Ralph Gräsbeck ja Nils-Erik Saris esittivät vuonna 1969, että terveydenhuollossa käytettäviä vertailutuloksia kutsuttaisiin viitearvoiksi (reference values, ”vertailuarvot”) (2). Termiä ”normaaliarvot” kritisoitiin, koska normaaliarvoilla voidaan tarkoittaa sairauden puuttumista, tuloksen yleisyyttä tai sitä, että tulokset noudattavat normaalijakaumaa (Gaussin jakaumaa) (3). Viitearvoilla tarkoitetaan yleisesti sitä muiden tulosten joukkoa, johon potilaan tulos kulloinkin olisi suhteutettava. Potilaan aikaisempia tuloksia samasta tutkimuksesta voidaan hyödyntää vain hänen seurannassaan. Useimmiten potilaan tulosta verrataan muiden, väestöotoksesta saatujen terveiden henkilöiden tuloksiin.

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) ja Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ovat julkaisseet suositukset, joiden mukaisesti viitearvot tulee määrittää (3–7).

Viitehenkilöiden valinta. Viiteotokseen valitaan terveiksi ilmoittautuneita henkilöitä, joiden ikä ja sukupuoli sekä terveystiedot tallennetaan materiaalin kuvaamiseksi ja mahdollisten tulospoikkeamien selvittämiseksi (KUVA 1). Viitehenkilöt valitaan tavallisesti terveestä väestöotoksesta. Sen lisäksi sairaiden viitearvoja tarvitaan tautien diagnostiikassa, hoitovalinnoissa, seurannassa ja ennusteluokitteluissa.

Viitehenkilöiden tulisi olla ikänsä, sukupuolensa ja etnisen taustansa osalta biologisesti mahdollisimman samanlaisia kuin niiden henkilöiden, joihin tuotettuja viitearvoja sovelle-

Duodecim 2019;135:367–75



KUVA 1. Laboratoriotutkimusten viitearvojen käsitteitä. Viitearvomääritykseen valitut henkilöt muodostavat viiteotoksen. Tämän otoksen näytteistä saadut tulokset ovat viitearvoja. Viitearvot kootaan luokitelluksi viitejakaumaksi, josta voidaan joutua poistamaan selvästi poikkeavia tuloksia (outliers). Loppuaineistosta lasketaan 2,5 %:n viitealaraja ja 97,5 %:n viiteyläraja, joiden väliin jää 95 %:n keskipersentiiliväli. Viiterajojen tarkkuutta kuvataan viiterajojen 90 %:n luottamusväleillä, jotka saadaan binomiaalisesta jakaumasta (4).

taan, jotta tulokset ilmaisisivat vain sairautta tai sen puuttumista. Vilkkaan maahanmuuton aikana kansainväliset, etniseen sekaväestöön perustuvat viiteotokset ovat käyttökelpoisimpia. Niitä suositaan, ellei kansallisuudella tai etnisellä taustalla ole selvää vaikutusta määritystuloksiin.

Yleensä viiteotokseen sisältyvien henkilöiden terveystiedot selvitetään kyselylomakkeella. Sairaat voidaan sulkea pois terveiden otoksesta myös jonkin muun tutkimuksen perusteella. Alkoholinkäytölle ja tupakoinnille asetetaan rajoituksia, ja selvästi yli- tai alipainoiset voidaan jättää aineistosta pois (8). Lisäksi voidaan sulkea pois muita erityisryhmiä, kuten tietyissä ammateissa työskentelevät, raskaana olevat tai fyysisiltä harrastuksiltaan poikkeuksellisen aktiiviset. Lopuksi viiteotos anonymisoidaan tilastollista käsittelyä varten.

Näytteenotto. Viitetulosten teknisen tuottamistavan tulee muistuttaa mahdollisimman tarkasti laboratorion rutiinimaista näytteiden ottamista, käsittelyä ja analysointia. Sekä viitehenkilöiden että potilaiden näytteenotossa sovelletaan yleisiä vakiointiohjeita, joita on kerätty TAULUKKOON 1 (4,9,10). Seurauksia näistä ohjeista poikkeamisesta on koottu lisää muun muassa kansallisiin ohjeisiin laboratoriotutkimuksiin valmistautumisesta (11). Lisäksi joidenkin tutkimusten erityisohjeet löytyvät kunkin laboratorion ohjekirjasta.

Tulosten käsittely. Viitehenkilöiden tulokset (viitearvot) määritetään laboratoriossa laitteilla ja menetelmillä, joiden suorituskyky ja jäljitettävyys on tunnettu ja tarkistettu vertailumittauksin. Useiden laboratorioiden yhteistyönä tehdyissä viitemateriaaleissa eri laitteiden väliset mittaustulokset saatetaan vertailukelpoisiksi kalibroimalla tulokset tunnetuilla kontrollinäytteillä menetelmittäin samaan tulostasoon. Esimerkki tästä on pohjoismainen NORIP-viitearvoprojekti (Nordic Reference Interval Pro-

TAULUKKO 1. Laboratoriotutkimusten näytteenoton vakiointi. Viitehenkilöiden näytteenottoon liittyvät erityisasiat on lihavoitu (4,9,10).

Vaikuttava tekijä	Vakiointitapa
Paasto	Näytteenottoa edeltävinä päivinä henkilö syö ruokavalionsa mukaisesti. Ennen näytteenottoa paastotaan illasta (klo 20–22) alkaen, tuoreen eurooppalaisen suosituksen mukaan 12 tuntia (9). Juomisen tulee rajoittua yhteen lasilliseen vettä. Laboratoriot ilmoittavat paastoa (fasting) vaativat tutkimukset (f-etuliite).
Nautintoaineet	Alkoholinkäyttö ja tupakointi ovat paaston aikana kiellettyjä. Ne vaikuttavat varsinkin neste- ja elektrolyyttitasapainon, hormonien ja verikaasujen määrityksiin.
Fyysinen rasitus	Näytteenottoaamuna henkilö nousee ylös 1–3 tuntia ennen näytteenottoa ja rajoittaa fyysisen rasituksen lyhyeen rauhalliseen kävelyyn (alle 0,5 km). Kiire tai kuntoilu muuttavat mm. hormonien ja myoglobiinin pitoisuuksia veressä sekä virtsan albumiinipitoisuutta.
Vuorokaudenaika	Enemmistö näytteistä otetaan aamupäivällä, jolloin ravinnon ja rasituksen mahdollisia häiriövaikutuksia on vähiten. Jos aamunäyte on välttämätön, siitä ohjeistetaan erikseen laboratorio-ohjekirjassa. Useiden hormonien pitoisuus riippuu vuorokaudenajasta (esim. seerumin prolaktiini, tyreotropiini, kortisoli). Kolmivuorotyötä tekevien tai esim. nuorison vuorokausirytmi voi poiketa tavanomaisesta.
Näytteenotto-tekniikka	Verinäytettä otettaessa käytetään minimaalisesti staasia ja vältetään testattavan käden lihasliikkeitä. Näytteet otetaan yleensä alipaineistettuihin näyteputkiin.
Kehon asento	Näyte otetaan istuvalta henkilöltä, istumisen kesto vähintään 15 min. **Joskus halutaan määrittää nimenomaisesti vuodepotilaiden viitearvot, jolloin näytteet otetaan makaavilta henkilöiltä, jotka ovat mahdollista WC-käyntiä lukuun ottamatta olleet vuoteessa illalla klo 22:sta alkaen** (4).
Lääkitys	Henkilö on ilman vakiolääkkeitään näytteenottoon asti. **Terveinä pidetyillä viitehenkilöillä ei tule olla merkittäviä sairauksia tai lääkkeitä, mutta sairaiden vertailuryhmissä näitä voi olla.**
Näyteputkien ottojärjestys	Vakioidaan ihokontaminaation ja antikoagulanttien häiriövaikutusten välttämiseksi. Näytejärjestys on seuraava: veriviljelypullot, hyytymisputket, seerumiputket, hepariiniputket, EDTA-putket, fluoridisitraattiputket ja lopuksi muut kuten hivenaineputket (10).

ject), johon osallistui 102 pohjoismaista kliinisen kemian laboratoriota ja 3 035 viitehenkilöä. Projekti tuotti viitearvot 25:lle kliinisen kemian tutkimukselle mittausajankohdan ”pohjoismaisella tulostasolla” (12,13).

Viiterajojen muodostaminen tilastollisin menetelmin

Viitearvot luokitellaan tilastollista käsittelyä varten (KUVA 1). Kliinisen kemian tutkimusten viitejakaumat poikkeavat tavallisesti normaalijakaumasta joko vinouden (skewness), huipukkuuden (kurtosis) tai molempien vuoksi. Epäsymmetrisyys johtuu usein oikealle vinosta jakaumasta (KUVA 1). Vasemmalle vino jakauma tai huipukkuus ovat kliinisissä aineistoissa harvinaisempia (3,4).

Parametrinen menetelmä. Jos viitearvojakauma voidaan mallintaa matemaattisesti normaalijakaumalla, sen havainnot voidaan kuvata keskiarvon ja keskihajonnan avulla. Menettelyä sanotaan parametriseksi, toisin sanoen kahdella mainitulla parametrilla (keskiarvo, keskihajonta) voidaan kuvata koko lukujoukko. Kun tulokset noudattavat normaalijakaumaa, viiteväli on keskiarvo ± 1,96 keskihajontaa (4). Joskus muodoltaan poikkeava jakauma voidaan muuttaa matemaattisesti esimerkiksi logaritmimuunnoksella niin, että viiterajojen määritys parametrisin menetelmin mahdollistuu. Parametrisen viitevälilaskennan etuna on se, että sillä voidaan luotettavammin sulkea pois poikkeavia viitehenkilöiden tuloksia kuin ei-parametrisesti.

Ei-parametrinen menetelmä. Useimmiten kliinisen kemian tutkimusten viitevälit määritetään ei-parametrisilla menetelmillä (4). Viitehenkilöiden tulosten jälkiarvioinnissa tulee tällöin kiinnittää riittävästi huomiota poikkeavien tulosten (outliers) sulkemiseen pois lopullisista viitearvoista (KUVA 1). Tähän on useita matemaattisia tapoja silmämääräisen arvion lisäksi.

TAULUKKO 2. Viiterajojen laskentakaavat.

Viiterajojen persentiilit saadaan kaavoista
$\alpha \times (n + 1)$ ja $(1 - \alpha) \times (n + 1)$, jossa

n = viitetulosten lukumäärä ja

α = viiterajan persentiili
(esim. 2,5 % = 0,025; 97,5 % = 1 − 0,025)

Kaavoja käytetään ei-parametrisia viiterajoja määritettäessä (4).

Esimerkki: Jos viitetuloksia on 700, vastaisi pienimmästä suurimpaan järjestetyssä tulosjoukossa 2,5 %:n viitealarajaa järjestysnumero 17,5 (alaraja on tulosten 17 ja 18 välillä) ja 97,5 %:n viiteylärajaa järjestysnumero 683,5 (yläraja on tulosten 683 ja 684 välillä).

Tulos voidaan katsoa poikkeavaksi esimerkiksi silloin, kun se poikkeaa seuraavasta luvusta enemmän kuin yhden kolmasosan koko tulosjakauman leveydestä (14).

Viitejakaumasta viiteväli muodostetaan ei-parametrisesti vain tulosten suuruusjärjestyksen (rank) avulla pienimmästä suurimpaan (4). Viiteväli saadaan käyttämällä tulosten 2,5 %:n ja 97,5 %:n persentiilejä, jolloin viiteväli käsittää keskimmäiset 95 % tuloksista (**TAULUKKO 2**) (4,5).

Joillekin tutkimuksille on käytössä muita kuin **TAULUKON 2** mukaisia viiterajoja: esimerkiksi laskolle tai virtsan proteiinierityksellе on käytetty 95 %:n viiteylärajaa ja sydänlihasvaurion merkkiaineina toimiville troponiineille 99 %:n viiteylärajaa.

Viiterajojen luottamusvälit havainnollistavat viiterajoihin sisältyvää epävarmuutta. Viitearvot ovat sitä tarkempia, mitä suurempi viitehenkilöotos on. Tämä havaitaan myös laskennallisesti, kun luottamusvälit kaventuvat otoskoon suurentuessa. Luottamusvälit voidaan laskea, jos viitearvoja on vähintään 120 (4,14). Ala- ja yläviiterajoille lasketaan ei-parametriset useimmiten 90 %:n luottamusvälit käyttämällä binomiaalista jakaumaa. Vaihtoehtoisesti viitevälin ja viiterajan epävarmuuden laskentamenetelmänä voidaan käyttää bootstrap-menetelmää tai muuta laskentaintensiivistä menetelmää (14–16). Esimerkiksi miesten ja naisten plasman troponiini I:n pitoisuuksien 99 %:n viiteylärajat ovat erilaisia mutta rajojen luottamusvälit pääosin päällekkäisiä, jolloin päätöksenteossa ei tarvita sukupuolieroa.

Viitehenkilöt jaetaan usein ryhmiin (partitiointi) sukupuolen, iän, etnisen alkuperän tai muiden seikkojen perusteella. Liiallista partitiointia tulee välttää, koska jokaisessa ryhmässä tulee olla vähintään 40 viitehenkilöä, jotta 2,5 %:n ja 97,5 %:n viiterajat voidaan määrittää (4,14,17). Iästä riippuvien analyyttien osalta käytetään partitioinnin sijasta mieluummin matemaattista mallinnusta (14), esimerkiksi potilaan glomerulusten suodatusnopeuden (GFR, ml/min/1,73 m^2) arviointia plasman kreatiniinipitoisuuden, iän ja sukupuolen funktiona (18).

Erityisryhmien viitearvojen laatiminen

Väestön erityisryhmien, kuten lasten, vanhusten ja raskaana olevien viitearvojen laatiminen vaatii erityistä huomiota. Lasten laboratoriotulosten vertaaminen väärään lasten ikäryhmään tai aikuisten viitevälеihin voi johtaa jopa hengenvaarallisiin virhearviointeihin.

Lasten laboratoriotulosten merkittävin vaihtelu liittyy neonataalivaiheeseen, imeväisikään ja murrosiän kasvuvaiheeseen sekä sukupuoliseen kehitykseen. Vastasyntyneiden, erityisesti keskosten munuaisten, maksan ja keuhkojen kypsyminen on usein kesken, mikä vaikuttaa aineenvaihduntaan ja kykyyn poistaa elimistöstä eri yhdisteitä. Sen vuoksi useimmat vastasyntyneiden viitevälit poikkeavat vastaavista varttuneempien lasten ja aikuisten viitevälеistä (19). Esimerkiksi terveiden vastasyntyneiden plasman glukoosipitoisuuden viiteväli on 2,9–6,5 mmol/l (aikuisten 4,0–6,0 mmol/l) ja ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden viiteväli 1,05–1,50 mmol/l (aikuisten 1,16–1,30 mmol/l).

Lapsuudessa havaitaan useita kehitykseen ja kasvuun liittyvien laboratoriotulosten muutoksia. Plasman alkalisen fosfataasin aktiivisuus (P-AFOS) lisääntyy kasvupyrähdyksessä luustoperäisen isoentsyymin aktiivisuuden lisääntymisen vuoksi. Tällöin viiteyläraja suurenee moninkertaiseksi aikuisiin tai nuorempiin lapsiin verrattuna. Myös kasvuhormonin, insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) ja luuston merkkiaineiden, kuten osteokalsiinin ja kollageenien hajoamistuotteiden, kasvuikämuutokset ovat merkittäviä.

Murrosiässä endokriinisten järjestelmien aktivoituminen suurentaa steroidihormonien (androgeenien ja estrogeenien), gonadotropiinien ja muiden hormonien pitoisuuksia. Samalla muodostuvat erot tyttöjen ja poikien välille (19). Murrosiän yksilöllisyys aiheuttaa myös sen, ettei ikäryhmäkohtaisilla viitearvoilla ole välttämättä kliinistä käyttöarvoa. Esimerkiksi sukupuolihormonien ja kasvuhormonin osalta tuloksia tulisikin verrata lapsen kliinisen kypsyysasteen mukaan laadittuihin viitearvoihin, Suomessa yleisimmin Tannerin asteikkoon (20,21).

Lasten luotettavien viitearvojen laatiminen edellyttää useiden ikä- ja sukupuoliryhmien huomioon ottamista. Viitehenkilöiden rekrytoinnin sekä määritysten vaatima työmäärä ja kustannukset ovat usein yhdelle laboratoriolle ylivoimaisia. Viitearvojen tuottaminen terveille lapsille on erityisen vaativaa muun muassa tutkimusten eettisyyden kannalta (laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 8 §: alaikäinen tutkittavana). Tämän lisäksi on teknisiä syitä: imeväisten tiheä ruokailurytmi ei mahdollista paastoa vaativia näytekeräyksiä, pienten lasten ihopistonäyte on myös alttiimpi hemolyysille ja näytteenoton pelko häiritsee hormonimääritysten tuloksia. Lasten osalta onkin usein jouduttu tyytymään kirjallisuudesta poimittuihin viitearvoihin.

Lasten luotettavien viitearvojen tuottamiseksi on käynnistetty laajojakin monikeskushankkeita. Yksi esimerkki on Kanadassa ja Yhdysvalloissa vuonna 2008 aloitettu CALIPER-projekti, johon on osallistunut vanhempien suostumuksella jo yli 9 700 vapaaehtoista lasta ja nuorta (22). Osallistujilta on kerätty terveystiedot ja verinäytteet sopivan lääkärikäynnin yhteydessä. Projekti on tuottanut ikä- ja sukupuoliryhmien viitearvot jo yli sadalle yleiselle laboratoriotutkimukselle. Kootut viitearvot on verifioitu tunnetuimpien laite- ja reagenssitoimittajien analysaattoreille ja menetelmille. Tuotettuja viiterajoja käytetään jo useissa maissa, ja ne ovat saatavilla internetissä (23).

Vanhusten viitealueina voidaan useimmiten käyttää aikuisväestölle määritettyjä yleisiä viitealueita. Iäkkäiden plasman AFOS- ja urea-arvot sekä veren glukoosipitoisuus ja lasko ovat jonkin verran suurempia kuin nuorten aikuisten, veren hemoglobiininpitoisuus taas pienempi (24). Pohjoismaisessa 80-vuotiaiden 34:n yleisimmän laboratoriotutkimuksen selvityksessä vain plasman kreatiniini- ja urea-arvojen viiteylärajat olivat merkitsevästi suurempia ja plasman raudan paastoarvon ja albumiiniarvon viitealarajat pienempiä kuin nuorempien aikuisten NORIP-viitearvot (25). Tämä onkin otettava huomioon muun muassa GFR-estimaattien tulkinnassa ja vanhusten lääkeannoksissa.

Raskaana olevien viitearvoja on tarkemmin selvitetty suomalaisessa katsauksessa (26). Raskausajan hormonaalisten muutosten lisäksi tärkeää on plasman tilavuuden fysiologinen suureneminen, mikä ilmenee muun muassa hemoglobiinipitoisuuden pienenemisenä.

Ydinasiat

- Laboratoriotutkimusten tulokset suhteutetaan viitearvoihin, jotka ovat peräisin terveiltä tai sairailta viitehenkilöiltä.
- Viitearvoista lasketaan yleensä ei-parametrisesti viitejakauman keskimmäiset 95 % tuloksista käsittävä viiteväli.
- Viitearvojen tuottamista usean laboratorion monikeskusprojektina suositellaan.
- Sairaaloiden laboratoriotutkimustulosten tietokantoja voidaan käyttää viitevälien muodostamiseen, jos potilaat voidaan yksilöittäin luokitella taudin osalta.
- Hoidossa tarvitaan myös laboratoriotulosten diagnostisia raja-arvoja, tavoitearvoja, eri hoitomenetelmien kynnysarvoja ja hoitosuosituksiin perustuvia päätösrajoja.

Viitearvojen tuottaminen potilastietokannoista

Terveiden henkilöiden lisäksi viitearvoja voidaan tuottaa sairaalapotilaiden tulostietokannoista, mikäli yksittäiset potilaat voidaan ryhmitellä ”terveiksi”, ”sairaiksi” tai esimerkiksi ”huonoennusteisiksi” muun potilastiedon perusteella (esimerkiksi hoitojaksokohtaiset pois-

TAULUKKO 3. Esimerkkejä tavallisista viiterajoista ja vastaavista kliinisistä päätösrajoista.

Tutkimus	Terveiden viiterajat (lähde)	Kliiniset päätösrajat, tyyppi (lähde)
Plasman kolesterolin paastoarvo	18–29-vuotiailla 2,9–6,1 mmol/l 30–49-vuotiailla 3,3–6,9 mmol/l 50 vuotta täyttäneillä 3,9–7,8 mmol/l (NORIP)	Hoidon tavoiteraja alle 5,0 mmol/l (Käypä hoito -suositus, Dyslipidemiat 2017)
Plasman LDL-kolesterolin paastoarvo	18–29-vuotiailla 1,2–4,3 mmol/l 30–49-vuotiailla 1,4–4,7 mmol/l 50 vuotta täyttäneillä 2,0–5,3 mmol/l (NORIP)	Hoidon tavoiteraja Alle 3,0 mmol/l (potilaalla pieni riski) Alle 2,5 mmol/l (potilaalla suuri riski) Alle 1,8 mmol/l (potilaalla erityisen suuri riski) (Käypä hoito -suositus, Dyslipidemiat 2017)
Plasman glukoosi-pitoisuus	16 vuotta täyttäneillä 4,0–6,0 mmol/l (WHO) ≤ 5,5 mmol/l (ADA) 18 vuotta täyttäneillä 4,2–6,3 mmol/l (NORIP)	Diagnostinen päätösraja Suurentunut glukoosin paastoarvo 6,1–6,9 mmol/l (WHO); 5,6–6,9 mmol/l (ADA) Diabetes mellitus: vähintään 7,0 mmol/l (WHO, ADA ja Käypä hoito -suositus, Diabetes 2018)
Veren HbA_{1c}-pitoisuus	20–42 mmol/mol tai 4,0–6,0 % Kansainvälinen terveiden viiteväli	Diabetes mellitus: Diagnostinen raja ≥ 48 mmol/mol tai 6,5 % Tavoiteraja hoidon aikana ≤ 53 mmol/mol tai ≤ 7,0 % Yksilöllinen muu hoitoraja, esim. ≤ 58 mmol/mol tai ≤ 7,5 % (Käypä hoito -suositus, Diabetes 2018)
Plasman CRP-pitoisuus[1]	alle 2,5 mg/l (miehet) alle 3,0 mg/l (naiset) (HUSLAB)	Sydän- ja verisuonitautiriski (29) Pieni: alle 1,0 mg/l Kohtalainen: 1,0–3,0 mg/l Suuri: yli 3,0 mg/l Munuaistasoisen virtsatieinfektion raja 40 mg/l (Käypä hoito -suositus, Virtsatieinfektiot 2015)
Plasman troponiinien T- tai I-pitoisuus	Yläviiterajana käytetään menetelmän 99. persentiiliä	Sydäninfarktit luokitellaan viiteen tyyppiin, joiden diagnostinen päätösraja on taustan mukaan 1 x, 5 x tai 10 x viiterajan pitoisuus (Käypä hoito -suositus, Sydäninfarktin diagnostiikka 2014)

NORIP = Nordic Reference Interval Project; ADA = American Diabetes Association
[1]CRP-määritykset tehtiin ns. herkällä CRP-menetelmällä.

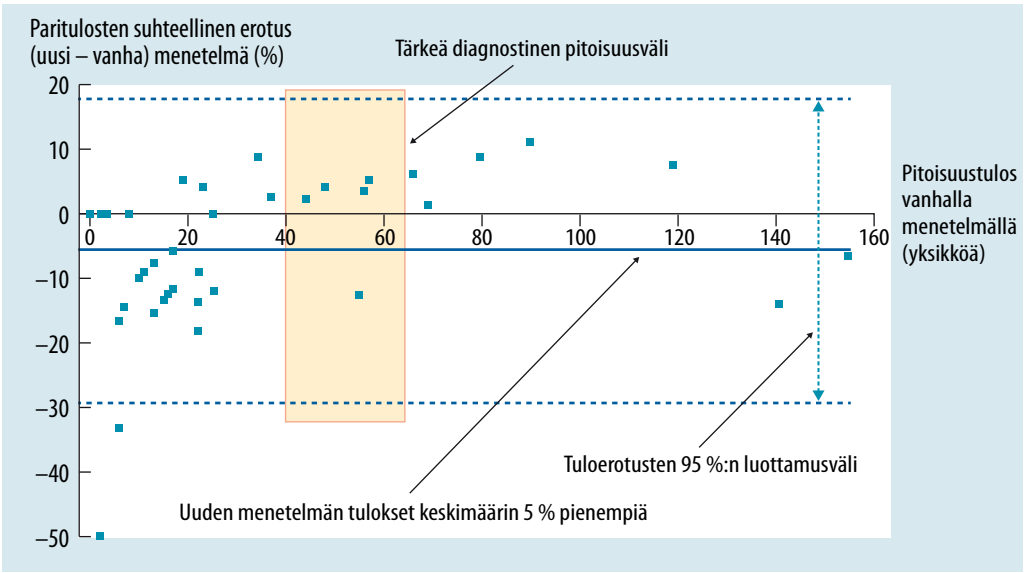
toilmoitustiedot) (27). Sairaalatietokantojen tuloksia käytettäessä etuna on suurten aineistokokojen lisäksi myös se, että potilaiden valmistautuminen, näytteenotto ja tulosten analysointi ovat tapahtuneet samoissa olosuhteissa kuin niiden henkilöiden, joihin viitearvoja sovelletaan. Sairaaloiden poistoilmoitustiedon luotettavuus on potilaskohorttien ennustetekijöiden (sairaiden vertailuarvot) määrittämisen kannalta tärkeää.

Sairaiden viitearvot ja kliiniset päätösrajat

Laboratoriotutkimuksen kliininen päätösraja on raja-arvo, jonka avulla päätetään diagnoosista sekä hoidon aloituksesta tai valinnasta. Päätösraja voi poiketa selvästi terveiden viiterajasta. Esimerkiksi plasman glukoosi- tai elektrolyyttiarvojen osalta hoitotoimista päätetään muutoinkin kuin viiterajojen perusteella, ja päätelmät eroavat selvästi pitoisuuksien mukaan.

Potilashoidon ja diagnostiikan päätösrajat voivat olla konsensuksia, kansainvälisiin tai kansallisiin hoitosuosituksiin (kuten Käypä hoito -suositus) perustuvia tai vain yhden auktoriteetin keräämiä raja-arvoja (28). Niihin vaikuttavat väestöjen biologian lisäksi tautien ominaisuudet ja eri hoitokäytännöt. TAULUKOSSA 3 on joitakin esimerkkejä laboratoriotutkimusten päätösrajoista kliinisen käytännön havainnollistamiseksi.

Yleensä terveiden ja sairaiden tulosjakaumat ovat päällekkäisiä. Kliinistä eli diagnostista luokittelurajaa (”päätösrajaa”) valittaessa jou-



KUVA 2. Mittausmenetelmien vertailu Bland–Altmanin kuvaajalla. Tutkittavan aineen pitoisuudet määritetään terveiden ja sairaiden henkilöiden näytteistä sekä uudella että vertailua varten käytettävällä vanhalla menetelmällä. Kuvaajan x-akseli on näytteiden pitoisuus vanhalla menetelmällä, y-akselina on uuden ja vanhan menetelmän tulosten erotus (%). Kuvaaja havainnollistaa menetelmien välisen eron riippuvuutta mitattavan aineen pitoisuudesta. Arvioinnissa on tärkeää, että menetelmien välillä ei ole merkittäviä pitoisuuseroja potilaiden luokittelurajalla terveiksi tai sairaiksi.

dutaan silloin pohtimaan, halutaanko painottaa laboratoriotutkimuksen herkkyyttä (vääriä negatiivisia mahdollisimman vähän) vai tarkkuutta eli kohdistuneisuutta (vääriä positiivisia mahdollisimman vähän).

Laboratoriotutkimuksen käyttötapaa voidaan kvantitatiivissa mittauksissa selvittää graafisesti kuvaamalla luokitteluraja kaikilla herkkuus- ja tarkkuusvaihtoehdoilla. Tätä sanotaan ROC-analyysiksi (receiver operating characteristic), jossa käyrän x-akselina on yleensä 1–tarkkuus (väärät positiiviset) ja y-akselina herkkyys (oikeat positiiviset) (5). ROC-käyrän etuna on diagnostisen riskiasettelun havainnollistaminen yksittäistä lukuparia paremmin.

Nyrkkisääntönä on, että vakavien tautien toteamisessa päätösrajassa pyritään herkkyyteen, monissa seulontatutkimuksissa taas tarkkuuteen jatkokustannusten minimoimiseksi. ROC-käyrän alle jäävä pinta-alan (area under curve, AUC) arvo mittaa testin yleistä käyttökelpoisuutta päätösrajasta riippumatta. Se vaihtelee arvottoman testin 0,5:stä täydellisen testin 1,0:aan. Hyvän testin AUC on yli 0,8 ja erinomaisen yli 0,9 (30).

Viitearvojen siirrettävyys

Suuret laboratoriotutkimusten valikoimat johtavat siihen, ettei useimmilla laboratorioilla ole teoriassakaan mahdollisuutta määrittää omia viitearvoja jokaiselle menetelmälle. Tämä on ylivoimaista varsinkin silloin, kun esimerkiksi tarjouskilpailun seurauksena laboratorio joutuu vaihtamaan kerralla suuren osan laite- ja menetelmävalikoimastaan. Muutosvaiheessa joudutaankin käyttämään toisesta laboratoriosta, tieteellisestä kirjallisuudesta tai uuden laitevalmistajan materiaalista saatuja viiterajoja.

Menetelmämuutoksissa tutkimusten tulostasot tarkistetaan. Se on tärkeintä potilaiden keskeisten luokittelurajojen, usein viiteylärajan kannalta (KUVA 2). Kliiniset laboratoriot eivät enää ylläpidä menetelmiensä aikaisemmin käytettyjä tulostasoja korjauskertoimien avulla, koska jäljitettävyysketjua ”oikeaan” tasoon on vaikeata ylläpitää vuosikausia. Sen sijaan laitevalmistajille on asetettu aiempaa voimakkaampi vaatimus menetelmiensä kansainvälisistä kalibraattoreista, joihin tulostasot perustuvat. Jos viiterajojen numeeriset erot ovat huomattavia,

annetaan menetelmäkohtaisia tulkintarajoja, kuten erilaisten sydäntroponiinien mittausmenetelmien osalta (31). Samalla päätökset perustuvat suhteellisiin rajoihin, kuten viiteyläarvojen kerrannaisiin.

Lopuksi

Kliininen laboratoriotoiminta kehittyy voimakkaasti sekä kansallisesti että kansainvälisesti, mikä aiheuttaa jatkuvia muutoksia laboratorioiden analysaattoreihin ja mittausmenetelmiin. Parhaimmillaan muutokset edistävät lääketieteen kansainvälistä yhdenmukaisuutta, mutta samalla laboratoriomenetelmien vaihtuvat viiterajat ja erilaiset päätösrajat edellyttävät hoitavalta lääkäriltä aktiivista seurantaa. Muutosten keskellä on syytä tiivistää kliinikoiden, laboratoriolääkärien ja muiden laboratorioammattilaisten yhteistyötä. Nykyään potilaat voivat seurata omien laboratoriotutkimustensa tuloksia Omakannasta. Tämänkin vuoksi tutkimustulosten yhteydessä ilmoitettujen viitearvojen on oltava päteviä ja vastattava kulloistakin mittausmenetelmää ja vertailutulosta. ■

LASSE UOTILA, dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, asiantuntijalääkäri
HUSLAB, erikoiskemian laboratorio ja Helsingin yliopisto, kliinisen kemian osasto

ESA HÄMÄLÄINEN, dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, lääketieteellinen johtaja
Vita Laboratoriot Oy
Helsingin yliopisto, kliinisen kemian osasto

TIMO KOURI, professori, kliinisen kemian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, kliinisen kemian osasto
HUSLAB, kliininen kemia ja hematologia, automaatiolaboratorio

SIDONNAISUUDET
Lasse Uotila: Muut sidonnaisuudet (Ulkoisen laadunarvioinnin kierrosasiantuntija Labquality Oy:ssä, ammoniumioni-kierros)
Esa Hämäläinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche Diagnostics), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Vita laboratoriot Oy), muut sidonnaisuudet (Labquality Oy, ulkoisen laadunarvioinnin kierrosasiantuntija, vitamiinit, 2017 lähtien)
Timo Kouri: Luento-/asiantuntijapalkkio (BD Preanalytical Solutions)

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

SUMMARY
Reference values of clinical laboratory methods: Determination and significance in clinical decision-making
The results of laboratory investigations are always interpreted against the clinical background and compared to earlier results of the patient, but also against age and sex-specific reference values. Reference values are usually produced from samples of healthy reference individuals or by using databases of selected patient results. Reference intervals of laboratory tests are usually determined non-parametrically, the interval comprising the central 95 % of health-related results between the 2,5 % lower and the 97,5 % upper reference limit. Best reference values are based on international co-operation. Reference values from patients are most often used to create diagnostic or prognostic subclasses or to decide treatments in clinical guidelines.

KIRJALLISUUTTA

1. Molinaro RJ, Winkler AM, Kraft CS, ym. Teachimg laboratory medicine to medical students: implementation and evaluation. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1432–9.
2. Gräsbeck R, Saris NE. Establishment and use of normal values. Scand J Clin Lab Invest 1969;24(Suppl 110):62–3.
3. Solberg, HE, Gräsbeck R. Reference values. Adv Clin Chem 1989;27:1–79.
4. Horowitz GL. Establishment and use of reference values. Kirjassa: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, toim. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5. painos. St. Louis, MO: Elsevier Saunders 2012, s. 95–118.
5. Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, ym. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Approved guideline. 3. painos. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2010;28.
6. Kairisto V. Laboratoriotuloksen tulkinta. Kirjassa: Niemelä O, Pulkki K, toim. Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia. 3. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy 2010, s. 35–48.
7. Uotila L, Kouri T. Viitearvojen tuottaminen ja kliininen käyttö. Moodi 2014;37:198–200.
8. Alatalo P, Koivisto H, Kultti J, ym. Evaluation of reference intervals for biomarkers sensitive to alcohol consumption, excess body weight and oxidative stress. Scand J Clin Lab Invest 2010;70:104–11.
9. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, ym. Standardization of collection requirements for fasting samples. For the Working Group on Preanalytical phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Clin Chim Acta 2014;432:33–7.
10. Cornes M, van Dongen-Lases E, Grankvist K, ym. Order of blood draw: opinion paper by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med 2017;55:27–31.
11. Tuokko S, Koskinen MK, Kouri T, ym. Potilaan ohjaus laboratorionäytteenottoon. Hoitosuositus: tutkimusnäytöllä tuloksiin. Helsinki: Hotus 2015 [päivitetty 19.12.2018]. www.hotus.fi/hotus-fi/hoitosuositukset.
12. Rustad P, Felding P, Franzson L, ym. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest 2004;64:271–84.
13. http://nyenga.net/norip/index.htm
14. Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Marcel Dekker 1995.
15. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals. A user's guide. Washington DC: AACC press 2005.
16. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. Clin Chem 2001;47:2137–45.
17. Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. Clin Chem Lab Med 2004; 42:710–4.
18. Uotila L, Kouri T, Honkanen E. Munuaisten toiminnan arviointi CKD-EPI-yhtälöllä. Duodecim 2014;13:1479–80.
19. Soldin SJ, Wong EC, Brugnara CB, ym. toim. Pediatric reference intervals. Washington DC: AACC Press 2011.
20. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1962.
21. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, ym. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. Ann Human Biol 1976;3:109–26.
22. Adeli K, Higgins V, Travcevski K, ym. The Canadian laboratory iniative on pediatric reference intervals: a CALIPER white paper. Crit Rev Clin Lab Sci 2017;54:358–413.
23. www.sickkids.ca/Caliperproject/intervals/index.html).
24. Kelso T. Laboratory values in the elderly. Are they different? Emerg Med Clin North Amer 1990;8:241–54.
25. Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Lind L, ym. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. Maturitas 2016;92:97–101.
26. Vuorela P, Joutsi-Korhonen L, Tiippana-Kinnunen T, ym. Raskaudenaikaiset muutokset laboratoriokokeissa. Suom Lääkäril 2009;64:1127–33.
27. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, ym. Reference intervals developed from data for hospitalized patients: computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clin Chem 1994;40:2209–15.
28. Statland BE. Clinical decision levels for lab tests. 2. painos. Ordell, NJ: Medical Economics Company Inc 1987.
29. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, ym. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499–511.
30. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. J Thorac Oncol 2010;5:1315–6.
31. Roffi M, Patrono C, Collett JP, Müller C, ym. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267–315.