



Hemogrammi referentsväärtused Eesti täiskasvanutel



Marika Pikta
20.03.2019



Praegu laborites on kasutusel erinevad referentsväärtused, mis on kas tootja-, kirjanduse- või varasemast populatsiooniuuringust põhinevad.

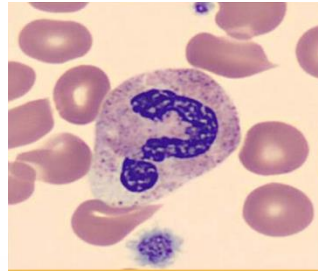
Parameeter	sugu	Ref.väärtused						
		PERH	ITK	LTKH	TÜK	PH	Synlab	
RBC ($\times 10^{12}/L$)	M	4,5-6,0	4,2–5,7	4,5-5,8	4,2–5,7	4,5-5,5	4,4 – 5,4	
	N	4,0-5,5	3,9–5,2	3,8-5,5	3,9–5,2	3,8-4,8	4,0 – 5,1	
Hb (g/L)	M	130-180	134–170	135-170	134–170	130-170	136 – 163	
	N	120-160	117–153	119-150	117–153	120-150	118 – 150	
Hct (%)	M	40–52	40–50	40-50	40–50	40-50	40 – 54	
	N	35-47	35-46	36-45	35-46	36-46	37 – 47	
MCV (fL)	M/N	80-98	82–99	80-100	82–98	83-101	84-98	85-98
MCH p(g)	M/N	28-34	27-33	27-32	27-33	27-32	28 – 36	
MCHC (g/L)	M/N	320-360	317–357	320 – 350	317–357	315-345	310 – 370	
RDW (%)	M/N	11--16,0	12,3–15,1	11,6-14,8	11,6-14	11,6-14	10,0 – 15,5	
WBC ($\times 10^9/L$)	M	4,0-10,0	4,5–10,4	3,8-10,0	3,5-8,8	4,0-10,0	4,5-10,4	
	N	4,0-10,0	4,1–9,4	3,8-10,0	3,5-8,8	4,0-10,0	4,1 – 9,4	
Neut ($\times 10^9/L$)	M/N	2,2-7,6	1,8–7,8	1,5–8	2,0-7,0	2,0-7,0	1,5 – 6,7	
Lymph ($\times 10^9/L$)	M/N	1,0-3,6	1,0–3,5	1,2-3,5	1,0-3,0	1,0-3,0	1,3 – 3,6	
Mono ($\times 10^9/L$)	M/N	0,2-1,0	0,2-1,0	0,2-1,0	0,2-1,0	0,2-1,0	0,2 – 0,8	
Eo ($\times 10^9/L$)	M/N	0,1-0,4	0-0,4	0,04-0,6	0-0,5	0,02-0,5	0,03 – 0,44	
Baso ($\times 10^9/L$)	M/N	0-0,1	0-0,1		0-0,1	0,02-0,1	< 0,1	
IG ($\times 10^9/L$)	M/N	0-0,03	0–0,09					
Neut%	M/N	46-80	40-80	40-80	40-80	40-80	40 – 80	
Lymph%	M/N	20-40	15-45	19-45	20-40	20-40	20 – 45	
Mono%	M/N	2,0-10,0	2,0–10,0	2,0–12,0	2,0–10,0	2,0–10,0	1 – 11	
Eo%	M/N	1,0-4,0	< 6	1,0-6,0	< 6	1,0-6,0	1 – 5	
Baso%	M/N	0-1	0–1	0-1,0	0–1	0-2,0	< 1	
IG%	M/N	0-0,5	0-0,6	0-0,9				
PLT ($\times 10^9/L$)	M/N	150-400	150-450	150-450	145-390	150-400	150 – 450	
MPV (fL)	M/N	8-12,0	9–12,1	8,0-12		7,2-11,1	5,0 – 12,0	
PDW (fL)	M/N	9-14,0	12,3–15,1	9,0-16			11 – 20	
P-LCR (%)	M/N	15-35	15–35	17-42				
IPF (%)	M/N	1,1-6,1						

	PERH	TÜK	Ida-Viru Keskhaigla	Pärnu haigla
WBC	4-10	3,5–8,8	4,1-9,4	4– 10
NEUT #	2,2-7,6	2,0–7,0	1,8-7,5	2,0 – 7,0



Kas hematoloogiliste referentsväärtuste ühtlustamist on vaja

- * patsientidele?
- * laboritele?
- * raviarstidele?



- Kas see teema on aktuaalne?
- Kas on mõistlik kliinilise vere analüüsi ref. väärtuseid ühtlustada?



ELMÜ lab.hematoloogia töörühm (jaan.2013)

Töögrupi eesmärgid:

- » Hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtuste harmoniseerimine Eestis

Liikmed

1. Ellind Lind, Ida-Tallinna Keskhaigla
2. Jelena Jerjomina, Põhja-Eesti Regionaalhaigla
3. Katrin Tuttelberg, Rakvere Haigla
4. Kärt Tomberg, Põhja-Eesti Regionaalhaigla
5. Marika Pikta, Põhja-Eesti Regionaalhaigla
6. Oleg Barotov, Lääne-Tallinna Keskhaigla
7. Piret Kedars, Ida-Tallinna Keskhaigla
8. Ruth Pulk, Pärnu Haigla
9. Sirje Leedo, TÜ Kliinikum
10. Tiit Salum, TÜ Kliinikum

reeglite ülevaatamine

u tellimiskriteeriumite

<http://www.elmy.ee>



Aprill-juuli 2013 koostati küsimustik Eestis kasutatava aparatuuri ja referentsväärtuste kohta

Küsimustik

1. Missugune(sed) hematoloogia analüsaator(id) on kasutusel teie laboris
 - a. Tüüp
 - b. Tootja
2. Missugused hematoloogilise automaatuuringu parameetrid väljastatakse klientidele (soovitav lisada vastuse näidis)
3. Teie labori hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtused
 - a. täiskasvanutel (viide)
 - b. lastel (viide)
4. Kas kasutate automaatuuringu kinnitamisel valideerimise reegleid
 - a. jah (nimetage)
 - b. ei
5. Kas mikroskoopia teostatakse
 - a. tellimuse järgi (vaatamata sellele, et automaatuuringu vastus on *normaalne*)
 - b. kriteeriumite järgi
 - i. nimetage palun missugused kriteeriumid on kasutusel
 - ii. nende päritolu (viide või laboris modifitseeritud)
6. Mikroskoopia uuringute % automaatuuringutest või automaatuuringute /mikroskoopia teostatud uuringute arv 2012.a



24.08.13 ELMÜ suvekoolis S.Leedo esitas andmed küsimustiku vastuste baasil situatsioonist Eestis „Hematoloogilised referentsväärtused“:

- » paljudes Eesti laborites on kasutusel ühe ja sama tootja analüsaatorid
- » ref.väärtustega seotud segadus on põhjustatud sellest , et osadele parameetritele on võetud väärtused ühest kirjandus allikast ja teistele parameetritele –teistest ning osa oli üldse modifitseeritud kohapeal
- » nii lastel kui täiskasvanutel



- » **04.10.13** Eesti Hematoloogide Seltsi koosolekul toimus arutelu klinitsistidega hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtuste harmoniseerimise teemal (M.Pikta,); kokkuvõte: teema on aktuaalne, oleks hea hematoloogilised referentsväärtused ühtlustada
- » **Jaauar -november 2014**: erinevatest allikatest publitseeritud ref. väärtuste analüüs, koondtabelite koostamine (S.Leedo, K.Tuttelberg, E.Lind)



- » 21.11.14 Hematoloogide Seltsi koosolekul S. Leedo ettekanne „Hemogrammi ref.väärtuste harmoniseerimisest Eestis“, lepidi kokku, et LH töögrupp teeb koostatud tabelite baasil kokkuvõtte (ref.väärtused, ühikud)
- » 04.12.14 LH töörühma koosolekul valiti välja konkreetsed referentsvahemikud hemogrammi igale parameetrile (R.Pulk, E.Lind, S.Leedo, J.Jerjomina, M.Pikta).





Selected “consensus reference ranges”



Selgitada välja referentsvahemiku sobivus (e. verifitseerida) erinevate laborite analüsaatoritel (PERH, ITK, PH, TÜK) tervete populatsiooni põhjal ning võrrelda kokkulepitud referentsvahemike sobivust

CLSI/IFCC C28-A3 soovitusel verifitseerimiseks:

Analüütiline süsteem ja populatsioon peavad olema võrreldavad.

1. Subjektiivne, dokumentatsiooni põhjal
Asjakohaste faktorite hoolikas võrdlemine ja kirjeldamine: geograafiline lokalisatsioon, meetod, täpsus, preanalüütika jne)
2. Statistiline, väikese arvu referentsisikutega
20 kohaliku referentsisiku tulemust võrreldakse kirjanduses toodud piiridega.
0-2 tulemust väljas – referentsväärtusi võib kasutada
3-4 tulemust väljas – testida lisaks veel 20 proovi, millest võib olla piiridest väljas tulemusi 0-2



Detsember 2014- juuni 2015

» Verifitseerimine

- > Planeeriti 20 meest ja 20 naist juhuvaliku põhjal **esmate** doonorite hulgast igas laboris

sisse- ja väljaarvamise kriteeriumid

- » Aktsepteeritud olid Sysmexi vastused ilma analüsaatori kommentaarideta / küsimärkideta
- » **Inimene peab olema terve**
- » Doonorid ja kroonilistehaigustega isikud ei sobi
- » CRV väärtused >5 mg/L
- » ferritiini väärtused < 40 $\mu\text{g/L}$



Metoodika

» Verifitseerimine

- > Planeeriti 20 meest ja 20 naist juhuvaliku põhjal **esmaste** doonorite hulgast igas laboris

» Võrdlusuuring

- > ITK ja TÜK määrati paralleelselt XN ja XE analüsaatoritel

» Statistika

- > R-projekt: „*ReferenceIntervals package Daniel Finnegan 2015*“; GLM e generaliseeritud lineaarsusmudel; kirjeldav statistika (Aivar Orav)



28.08 2015: ELMÜ suvekoolis S.Leedo ettekanne „Hematoloogiliste väärtiste verifitseerimine“- saadud tulemustest analüüs

Järeldused:

- » 20 uuritaval põhinev verifitseerimine ei anna piisavat infot referentsväärtuste tegeliku paiknemise kohta ja tulemused jäävad põhjalike järelduste tegemiseks liialt nõrgaks
- » Eri tüüpi analüsaatorite vahel (XN ja XE) esines süstemaatilist erinevust, kuid küsitavaks jäi sama tüüpi analüsaatorite vaheliste erinevuste olemasolu
- » Käesolev uuring ei olnud piisavalt standardiseeritud referentsväärtuste arvutamiseks kokku kõikide osavõtnud analüsaatorite/laborite kohta
- » Eraldi iga analüsaatori/labori kohta referentsväärtuste arvutamiseks jäi valim liialt väikeseks
- » Referentsuuringut tuleb jätkata
- » Viia läbi võrdlussuuring vähestel masinatel ja suuremates keskustes (2-3)



Küsimustik

Enne proovi võtmist on soovitatav patsiendi 8 – 12 tunnine paast, 15 min rahulikult istuda ja vältida füüsilist koormust.

1. Uuringu kuupäev kellaaeg
2. Kas analüüside võtmisel olete söömata-joomata 8-12 tundi (Jah/Ei)
3. Kas enne analüüside võtmist oli võimalus 15 min rahulikult istuda (Jah/Ei)
4. Vanus (a)
5. Sugu (N/M)
6. Suitsetamine (Jah/Ei)
7. Kroonilised haigused (Jah/Ei)
 - a. Aneemiad
 - b. Verehaigused
 - c. Maksahaigused
 - d. Neeruhaigused
 - e. muud
8. Kas kasutate pidevalt ravimeid (Jah/Ei)
Kui jah nimetage
9. Vere ülekanded viimase kuu jooksul (Jah/Ei)
10. Olete varem olnud doonor? (Jah/Ei)

- » Kogutud vereproove analüüsitakse TÜK, ITK, PERH ja LTKH laborites sõltuvalt sellest, kuhu uuritav pöördub.
- » Milliste analüsaatoritega ja millistes laborites uuriti:
laborid kasutavad sarnaseid analüsaatoreid, mis
töötavad samal metoodika printsiibil
- » Kokku osalenud 128 naist ning 86 meest:
 - > Esmased doonorid - küsimustik, mis on vereandmise kaardi osa, täidetud ning nõusolek olemas
 - > terved vabatahtlikud – küsimustik täidetud kõikidel



» Koosolekul **11.01.16** arutati ELMÜ hematoloogia töörühma poolt konsensuslike hemogrammi referentsväärtuste verifitseerimist ja võimalikku kasutuselevõttu Eesti laborites:

- > Uuritavad erinevate hemogrammi parameetrite konsensusintervallid olid valitud erinevatest allikatest, samas on uuritud juba >120 naist ja ligi 80 meest
- > 2015. a uuringu tulemused klappisid kokku 2003.a tulemustega (Tamm A, Kärtner U, Palo K, Beljaev K, Tomberg K, Topmann M. hematoloogiline analüüs: täiskasvanute referentsvahemikud ja kliiniliselt oluliste muutuste piirid. Eesti Arst 2003;82(2):452-459)



Otsustati:

- » on kõige mõistlikum lisada vajalik hulk määramisi ning saadud tulemused võtta aluseks ühtseteks ref. väärtuste välja töötamiseks
- » koguda puuduolevate meeste proovid (eeldatavasti 40 meest) PERH Verekeskuse (esmased doonorid), PERH, ITK, LTKH labori vere andmise kabineti baasil (vabatahtlikud)
- » tellida vastav CLSI standard ja järgida selles soovitatud metoodikat (Anu Tamm)
- » taotleda Eetikakomitee luba (M.Pikta, M.Kütt)





Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomitee

Otsus nr 1407

Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomitee (TMEK) koosseisus: Jaak Põlluste, Marika Žmenja, Adik Levin, Tiina Juhansoo, Marje Liibek, Avo-Rein Tereping, Ülo Kallassalu, Jaanus Kerge, Vahur Valvere, Kaire Innos arutas oma koosolekul 17. märtsil 2016 ja otsustas lugeda kooskõlastatuks uuringuprojekti **“Hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtuste harmoniseerimine Eestis”**, mille vastutav uurija on **dr Marika Pikta** (Põhja-Eesti Regionaalhaigla).

Taotlus nr 1578, TMEK koosoleku protokoll nr 204.

TMEK otsus väljastatud 14.04.2016.

- » Arvestades, et turule tulevad Sysmex` XN, oli tehtud võrdlus Sysmex XE vs Sysmex XN
- » **mai 2016** Uuringus osalevate laborite vahel viidud läbi võrdluskatsed (Ellind Lind)

	XN 2000			XN 1000	
XE 5000	XE 2100	XE 2100	XE 5000	XE 2100	XE 5000
LTKH labor	ITK labor	PERH labor		TÜK labor	

Osalevad laborid on kõik akrediteeritud ISO 15189 standardi alusel.

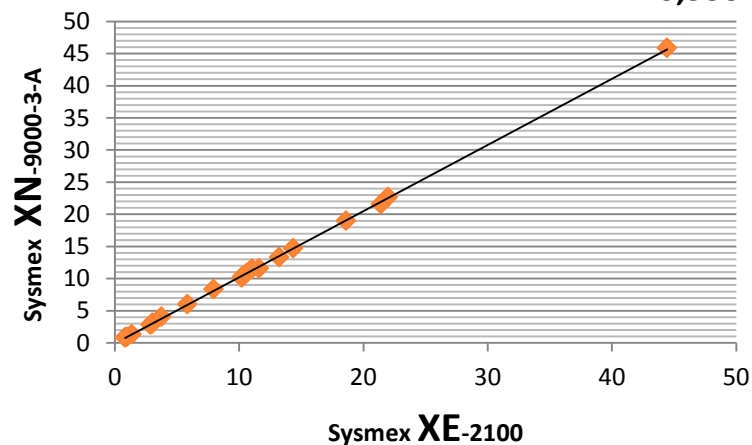
3 proovi, 8 Sysmex	Cum CV%	Labquality CV% 2016
WBC	2,7	3,8
RBC	1,1	1,5
PLT	3,2	6,1
Hb	1,2	1,1



WBC

$$y = 1,0284x - 0,0708$$

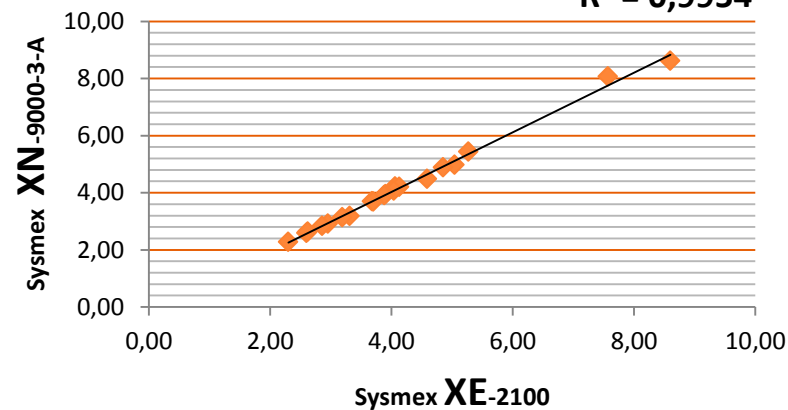
$$R^2 = 0,9997$$



RBC

$$y = 1,0444x - 0,1481$$

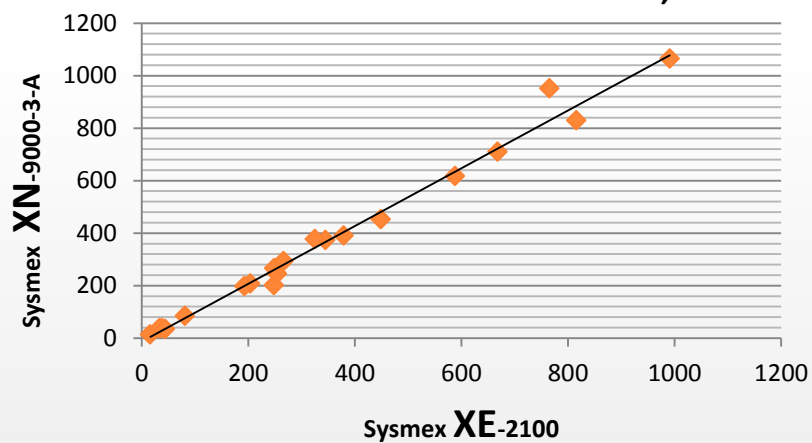
$$R^2 = 0,9954$$



PLT

$$y = 1,1005x - 13,282$$

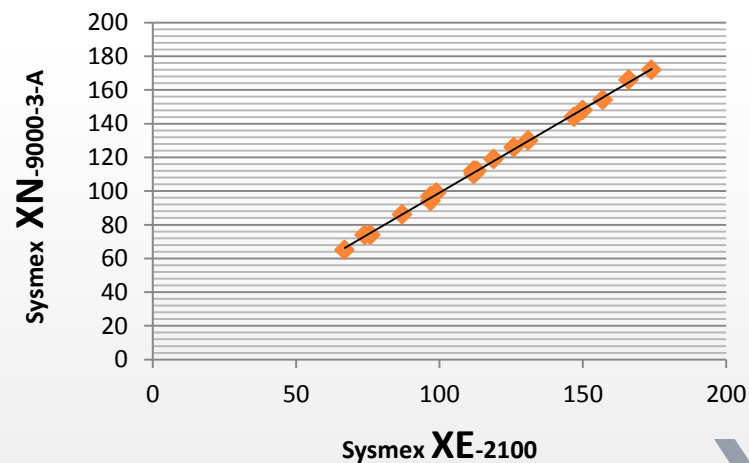
$$R^2 = 0,9864$$



HBG

$$y = 0,9926x - 0,2364$$

$$R^2 = 0,9986$$



» Vabatahtlikutele oli saadetud kutse ning paluti täita küsimustiku:

Eesti laborimediitsiini ühingu hematoloogia töögrupp kutsub osalema projektis “Hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtuste harmoniseerimine Eestis”. Uuringu eesmärgiks on välja selgitada referentsväärtused hematoloogilistele automaatuuringule. Selleks vajame võimalikult paljude tervete inimeste uuringu tulemusi.

Tule uuringule, aitad meid ja saad põhjaliku vereanalüüsi ka endale kinnituseks terve olemise kohta.

Osalemise tingimused:

- **Inimene peab olema terve.** Doonorid ja kroonilistehaigustega isikud ei sobi uuringuks kahjuks.
- Verd saab anda vereandmise kabinetis 1. korrusel kab. C1070, kella 8-11.00
- Kaasa võtta manuses olev **küsimustik täidetult**

NB! Uuringul saab ka osaleda anonüümselt.



Kokku osalenud **312** isikut:

Nendest **53** ei sobinud uuringule järgmiste kriteeriumite alusel:

» Ferritiin < 40 µg/L	32 (M=9, N=23)
» Hct > 50%	1 (M=1)
» WBC > 11*10 ⁹ /L	1 (N=1)
» CRV > 5mg/L	2 (M=1, N=1)
» Neutrofiilid < 1,8*10 ⁹ /L	2 (M=1, N=1)
» Eosinofiilid > 0,5 *10 ⁹ /L	5 (M=5)
» Lümfotsüüdid > 3,2*10 ⁹ /L	3 (M=1, N=2)
» NRBC posit.	1 (N=1)
» PLT clumps	1 (N=1)
» PLT abn distribution	1 (N=1)
» Kõrgvererõhutõbi	6 (M=4, N=2)

259 (M132, N127)



- » Laboriarstide sektsioon arutas projekti 01.11.2018 koosolekul: vaadati üle kõikide referentsisikute kliinilised andmed ja täpsustati referentspopulatsiooni.
- » 14.01.2019 andis ELMÜ juhatus heakskiidu andmete statistiliseks analüüsiks ja statistiku kaasamiseks töövõttulepingu alusel (Karel Tomberg)



Tänan!

