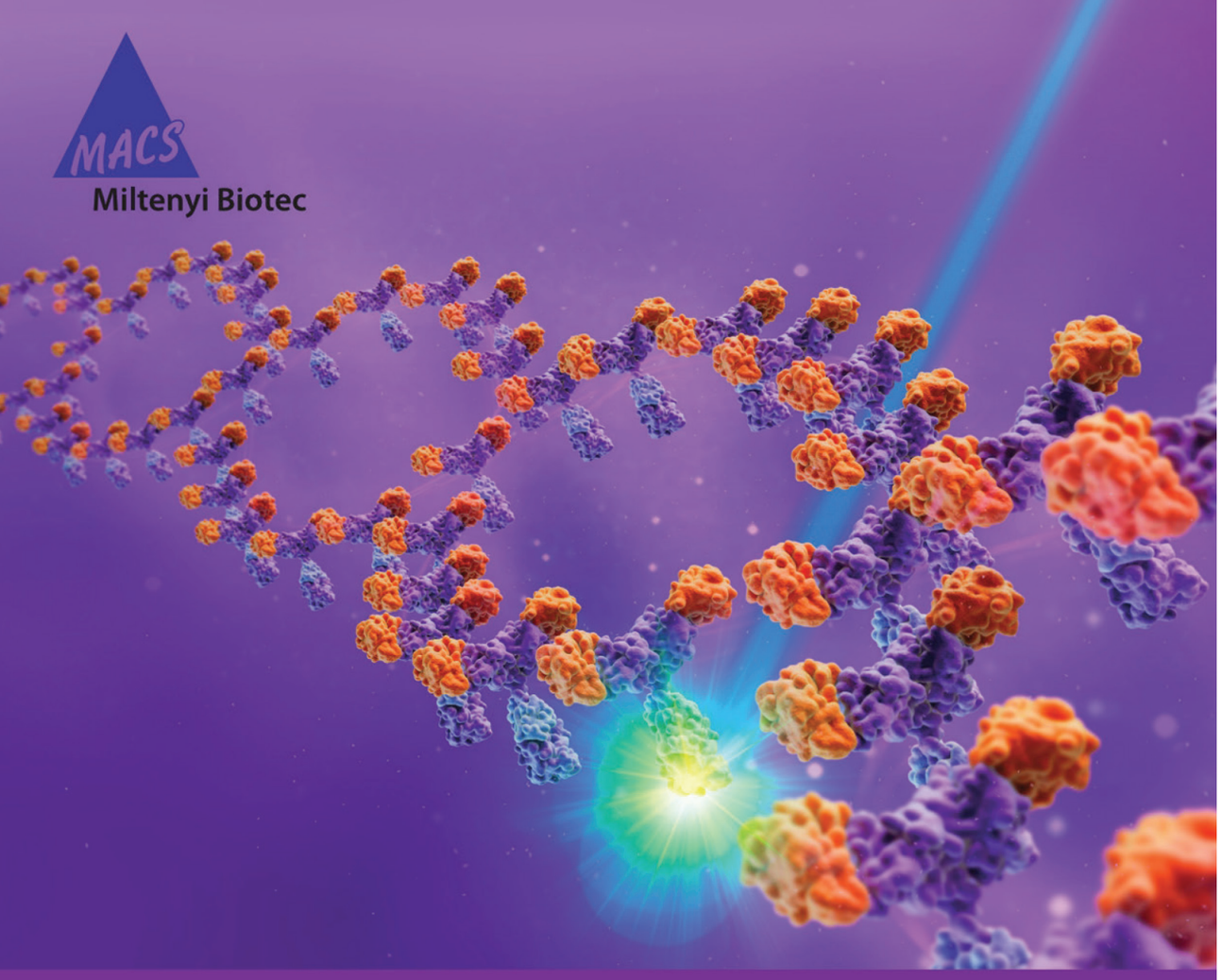
EESTI laborimeditsiin

Eesti Laborimeditsiini Ühingu ja Eesti Bioanalüütikute Ühingu ajakiri

nr 5

APRILL 2019



REAfinity™ Recombinant Antibodies

Flow cytometry is in their genes

- Muteeritud Fc regioon: ei enam taustasignaali
- Üks universaalne isotoop: lihtne eksperimendi planeerimine
- Rekombinantne: kõrge partiidevaheline ühtsus

▶ miltenyibiotec.com/reafinity

REAfinity Recombinant Antibodies

Unless otherwise specifically indicated, Miltenyi Biotec products and services are for research use only and not for therapeutic or diagnostic use.
MACS, the MACS logo, and REAfinity are registered trademarks or trademarks of Miltenyi Biotec GmbH and/or its affiliates in countries worldwide.
Copyright © 2018 Miltenyi Biotec GmbH and/or its affiliates. All rights reserved.

Lisainfo: www.interlux.ee, karin@interlux.ee, +372 556 975 29

interlux MEDITSIIN • TEADUS • ELU

SISUKORD

Juhtkiri / Kai Jõers, Aivar Orav 3

Evi Aotäht: „Iga proovi taga on inimene.“ / Marit Sukk 4

Klavdia Levina: „Teadmised soodustavad huvi!“ / Klavdia Levina, Marit Sukk 7

Dünaamiline duo: Katrin Tuttelberg ja Marina Ivanova / Marit Sukk 10

Kutsete ja pädevuse omistamisest laborimeditsiinis / Kai Jõers, Piret Kedars, Aivar Orav 13

ELMÜ tegevusaruanne 2018 / Katrin Reimand, Karel Tomberg 15

Analüüsitulemuste tõesuse tagamine. Riikideüleste ühingute püüdlused ja iga üksiku haiglalabori roll / Elina Aleksejeva 21

HbA1c ja diabeet / Karit Krause 24

Kas laborimeditsiin suudab rahuldada tänapäevaseid troponiini määramisega seotud vajadusi? / Per Simonsson 26

Eesti Geenivaramust ja tagasisidest geenidoonoritele / Neeme Tõnisson, Triinu Temberg 28

Kokkuvõte Euroopa Bioanalüütikute Ühingu (EPBS) aastakoosolekust / Pille Mee 30

2018. AASTAL TOIMUNUD KONVERENTSIDELE ESITATUD POSTRID

Multiplex real-time PCR in detection of central nervous system pathogens / Viive Herne, Kaja Mutso, Kairi Kalder 31

Point-of-care measurement of creatinine and EGFR in the emergency department / Agnes Ivanov, Triin Tammert-Müürsepp, Kuido Nõmm 32

Prevalence of anti-DFS70 antibodies in patients suspected for systemic autoimmune rheumatoid diseases (SARD) in North Estonia Medical Centre / Maiga Mägi, Marge Kütt 33

Comparison of Coris rapid test with other methods for carbapenemases detection in *klebsiella pneumoniae* / Paul Naaber, Jelena Rudzko, Marina Ivanova, Triinu Kõressaar, Anastasia Pavelkovich, Kaspar Ratnik, Maido Remm, Tiiu Rööp, Epp Sepp, Jolanta Miciuleviciene, Arta Balode, Mara Saule, David Tsereteli, Giorgi Chakhunashvili, Leonid Titov, Julia Shyshporonok, Olga Lysenko, Tatyana Chumachenko, Danuta O Lis, Monika Pomorska Wesolowska, Liidia Kaftyreva, Svetlana Egorova 34

Copy number variant detection increases diagnostic yield of Mendeliome sequencing / Sander Pajusalu, Hanno Roomere, Tiina Kahre, Ülle Murumets, Villem Pata, Katrin Õunap 35

Qualitative screening of doac-induced anticoagulation in emergency clinical situations / Marika Pikta, Siim Schneider, Valeria Zolotarjova, Margus Viigimaa, Toomas Marandi, Jüri Arjakse, Valdas Banys 36

Effect of storage time on crystals in synovial fluid: single centre experience / Marika Pikta, Karel Tomberg, Jelena Jerjomina, Ave Lellep 37

Peutz-Jeghers syndrome caused by a de novo 19p13.3 deletion containing STK11 gene detected by exome sequencing / Laura Roht, Sander Pajusalu, Tiina Kahre, Olga Žilina, Katrin Õunap 38

Koolituskalender 39

JUHEND / Analüütide verifitseerimine meditsiinilaborites / Agnes Ivanov, Mehis Bakhoff, Ingrid Hein, Kai Jõers, Tiina Kahre, Piret Kedars, Ulvi-Kaire Kongo, Liisa Kuhi, Siiri Kõljalg, Marge Kütt, Kai Lauri, Ave Lellep, Maiga Mägi, Sergei Mihhailov, Aivar Orav, Sinne Pajula, Raili Randoja, Elve Raukas, Eva Reinmaa, Kadri Rohtla, Monyca Sepp, Keiu Soorm, Pille Tammur, Karel Tomberg, Kaja Vaagen 40

Toimetuse kolleegium
Kai Jõers, Jane Kurm, Aivar Orav, Karel Tomberg

Eesti Laborimeditsiini Ühingu juhatus
Anu Tamm (esimees), Marina Ivanova, Kalle Kisand, Piret Kedars, Marge Kütt, Monyca Sepp, Karel Tomberg

Eesti Bioanalüütikute Ühingu juhatus
Aivar Orav, Maile Põldmaa, Helin Sinimets, Piret Mängel, Jane Kurm, Sirli Kapper, Sirje Lõo, Anneli Tann

Tegevtoimetaja
Eve Kaju

Toimetaja
Tuuli Kaalep

Kaanefotod:
Aiki Järviste

Trükikoda Printall

Ajakirjas ilmunud artiklid, fotod ja reproduktsioonid on autoriõigusega kaitstud teosed, mida ei tohi reprodutseerida ilma väljaandja kirjaliku loata.

ELMÜ TOETAJALIIKMED

SurgiTech · Quantum Quantum Eesti AS · LABEMA · Abbott A Promise for Life

BALTIC LABORATORY SYSTEMS · MEDIQ · SIEMENS · inbio

Mekalasi
Part of SAXO

HAIGLA- JA LABORITOOTED

WASP™

Wasp™ (Walk-Away Specimen Processor), täielikult automatiseeritud lahendus mikrobioloogiliste proovide preanalüütiliseks töötlemiseks. Sobivad erinevad proovimaterjali konteinerid (uriini, röga, kaape, väljaheite jne).

1952. aastal asutatud Soome ettevõttel Mekalasi Oy on labori valdkonnas pikaaegne kogemus. Uudisena on lisaks Soomele Mekalasi Oy-l WASP™ esindusõigus nüüd ka kogu Baltikumis.

Võimalikud erinevad lahendused ja info telefonil 53090793 või kaira.parenson@mekalasi.com www.mekalasi.ee

J U H T K I R I

Laborimeditsiini ajakiri ilmub kord aastas, võttes kokku eelmisel aastal tehtu ja heites samal ajal pilgu uuele aastale.

Kahtlemata võime eelmise aasta suureks kordaminekuks lugeda verifitseerimisjuhendi valmimist, mille võite sellest numbrist ka täies mahus leida. See juhend valmis paljude inimeste meeskonnatööna ja on näide sellest, kuidas kutsealaühingu abil leitakse konsensus erinevate laborivaldkondade ja huvipoolte vahel. Loodame omalt poolt väga, et sellest on meile kõigile kasu!

Laboritöötaja pädevus ja professionaalsus – nii patsiendid kui ka kolleegid ootavad seda meilt! Aga kuidas seda tagada ja hinnata? Nii laboriarstid, laborispetsialistid kui ka bioanalüütikud on omalt poolt panustanud, et luua ja kaasajastada pädevuse hindamise süsteeme, hoides oma teadmised ja oskused kõrgeimal tasemel. Anname ülevaate, kuidas erinevate laborikutsealade pädevuse hindamine toimib.

Seekordsetes persoonilugudes saate lugeda kahest kliinilise mikrobioloogia valdkonna väljapaistvast isikust, väga headest oma ala spetsialistidest Klavdia Levinast ja Evi Aotähest. Mõlemad on andnud laborimeditsiini valdkonda oma panuse: Klavdia Levina on väga pika kogemusega laboriarst ja arendanud tuberkuloosi diagnostikat Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboris, Evi Aotäht on õpetanud ning koolitanud noori laborante/bioanalüütikuid peaaegu 50 aastat.

Heidame pilgu ka ELMÜ aastaaruandele, kust leiate ELMÜ olulisemad tegevused. Ei saa märkimata jätta, et aasta 2018 oli Balti Laborimeditsiini Kongressi aasta. Kongress toimus Vilniuses ja selle korraldamisele aitasid kaasa ka ELMÜ liikmed.

Loodame omalt poolt, et leiate enda jaoks ajakirjast palju uut ja huvitavat ning kutsume teid omalt poolt kaastööle, et ajakiri tuleks ka edaspidi just selline nagu te seda näha sooviksite.

Kai Jõers
laborispetsialist
SA TÜK ühendlabor

Aivar Orav
EBÜ juhatuse
esimees

Evi Aotäht: „Iga proovi taga on inimene.“

Tekst: **Marit Sukk**

„Ma olen oma töös lähtunud üksnes ühest põhimõttest – ole aus – ja kui seda on hinnatud, on see tore,“ lausub Tartu Tervishoiu Kõrgkooli kauaaegne mikrobioloogia ja immunoloogia lektor **Evi Aotäht**, kes on pälvinud sadade õpilaste ja paljude kolleegide sügavaima lugupidamise ja imetluse.

„Kui nüüd järele mõelda, siis neid õpilasi on vist ikka olnud tuhande kanti,“ lausub Evi Aotäht keskendunult kaugusesse vaadates. „Ma olen õpetanud velskreid, eesti ja vene õppekeelega õdesid, laborante, tervisekaitsespetsialiste … See arv on ikka suur. Ma mõtlen, et olen nagu kirju koer – kõikjal Eestis võin mõnda endist õpilast kohata!“

Evi, keda on valitud lausa neljal korral tervishoiu kõrgkooli aasta õpetajaks, ei osanud enda sõnul noorena sellest ametist unistadagi. Küll aga teadis ta juba pisikese tüdrukutirtsuna, et seob end meditsiiniga. „Ma mängisin väikesest peale arstitädi, tohterdasin kõiki, kes ette juhtusid, ka kõiksugu loomi!“ meenutab ta. „Ma veetsin palju aega maal sugulaste juures. Tädi oligi see, kes mind arstiks õppima minema utsitas.“

Astus arstiteaduskonda

„Ma mõtlen, et tegelikult ei olnud mul suurt valikut ka … Reaalained mulle süvitsi huvi ei pakkunud, füüsika ja keemia välistasin kohe. Vahepeal tahtsin keeli õppida, kirjandeid kirjutasin heal meelel. Ülikooli sisseastumisel pidi ka ju kirjutama. Ma mäletan seda nii hästi, et istusin seal tund aega ja mõtlesin, et mida ma küll kirjutan, nii jamad teemad. Ja siis võtsin kätte ja panin tunniga oma mõtted paberile. Teemaks oli „Olgu jääv meile päike“. Oh issand, seda andis ju puhuda!“

Evi astuski arstiteaduskonda. „Mulle meeldis väga günekoloogia, aga sellele soovis spetsialiseeruda juba terve hulk inimesi, kes olid lõpetanud ämmaemanda eriala ja töötasid ka sel ametil,“ jutustab Evi. „Selge oli see, et kui minust oleks günekoloog saanud, oleksin töökoha saanud üksnes kuhugi perifeeriasse. Aga mina olin võtnud pähe, et tahan jääda Tartusse, ja sinna see mõte jäigi.“

Hüpe tundmatusse

Ülikooli lõpetades võttis Evi niinimetatud vaba diplomi. „Mul oli valida: kas olla poole kohaga kiirabis, poole kohaga sünnitusmajas, või kusagil mujal. See mind ka ei tõmmanud, muudkui jookse mitme maja vahet. Sel ajal töötas dekanaadis aga üks minu sõbranna, kes sõnas, et kuule, siin pakutukse kohta meditsiinikooli … Ma vastasin, et issand jumal, õpetajaks, jäta järele! Mõtlesin natuke ja jõudsin otsusele, et hea küll, mikrobioloogia võib ju päris huvitav olla, selle maailma võib endale selgeks teha küll!“

CV

EVI AOTÄHT

Sündinud Tartus 01.09.1942

HARIDUS:

- Tartu 10. kaheksaklassiline kool, Tartu 2. Keskkool, Tartu Riiklik Ülikool (ravi eriala)

TÖÖ:

- 1961–1964 salastatud tehas postkast 32.
- 1971. aastast Tartu Tervishoiu Kõrgkoolis mikrobioloogia ja selle õppeainega seotud ainete (nt immunoloogia) õpetaja. Samuti töötas ta õppekava juhina ja tegeles õppekava sisulise arendamise ja õppetöö korraldamisega.

HOBID:

- Korvpall (Nõukogude Liidu meistersportlane aastal 1962), kokkamine, seened, jalutuskäigud looduses, eriti koos laste ja lastelastega.

Evi sõnab, et teda ootas ees suhteliselt tundmatu maa. „See, mida meie ülikoolis õppisime, oli justkui väike nohu selle kõrval, mida pärast oma lastele tuli õpetama hakata! (*Evi nimetab kõiki endisi õpilasi oma lasteks – toim.*) Aga mul oli väga hea õpetaja, dr Eugen Allik, kes oli nakkushaigla labori juhataja. Ta oli uskumatult nõudlik, aga me saime omavahel väga hästi läbi. Ma tundsin, et ta hoidis mind. Kui ma oma teist last ootasin, siis tema võitles selle eest, et ma saaks korralikult dekreeti minna. Ta oli hästi inimlik.“

Tubatermostaat soojendas

Aastal 1971 asuski Evi tööle Tartu Meditsiinikooli. Ta meenutab vana puumaja, mille teisel korrusel asus mikrobioloogia kabinet. „Kabinetis asus pikk töölaud, mille keskel oli riiul praktikumideks vajalike materjalidega,“ kirjeldab ta. „Mõlemal pool lauda olid pööratavate metalltoolidega kohad õpilaste jaoks. Igale kohale oli ette nähtud gaasipõleti väheväärtusliku materjali steriliseerimiseks (näiteks külvinõelad, katseklaaside suudmed jne). Laua taha mahtus kümmekond õpilast. Kabinetil oli väike tubatermostaat, külmkapp Zil valmissöötmete ja diagnostikumide hoidmiseks, kaks kuivatuskappi ja muu hädavajalik õppetööks. Tubatermostaat oli kaheosaline: eesruum ja nn termostaadiosa. Eesruum aitas temperatuuri säilitada, et ukse avades külm välisõhk kohe termostaadini ei jõuaks. Seal oli nii hea end soojendada, kui väljast külma käest tulla …“

Hakkajad noored

Toonasest perioodist meenub Evile veel, et 1970. aastatel kasutasid mikrobioloogia klassi Leningradi teadlased. „Neil oli eelnevalt saadud luba tervishoiuosakonnast ja nad viisid meie õpilaste hulgas läbi uue tüüfuse vaktsiini efektiivsuse kontrolli,“ räägib ta. „Vaktsineerimine oli vabatahtlik ning saadud tulemused näitasid, et vaktsiin oli igati hea – õpilaste organism reageeris sellele tugeva immuunvastusega. Õpilaste positiivsete seerumite ülejääk anti koolile kasutamiseks. See võimaldas mul lausa aastaid praktikumides serodiagnostikat teha.“

1975. aastal koliti õpetama Ülikooli tänavale. „Uued ruumid olid õudsed: külmad, laudpõrandatel olid suured praod, seinad räämas, puudusid vajalikud abiruumid … Olime noored ja hakkajad, mistõttu otsustasime, et teeme ise remonti. Võitlesime välja värvid ja muud vahendid, lagede ja seinte värvimiseks saime appi maalri. Mäletan, kuidas roomasime mikrobioloogia kabinetis mööda põrandat ja liimisime põrandale tisleriliimiga kahekordset marlit, sest muid vahendeid suurte pragude katmiseks ei olnud. Enda kiituseks tuleb öelda, et tulemus oli täitsa kena – põrand sai sile ja pragudeta! Veel meenub, et tahtsime akende ette ka kardinaid. Saime majandusjuhatajalt suure mangumise peale uued voodilinad, mis me siis akende ette riputasime.“

>>

Alati rõõmsalt tööle

Tõdeme, et elu rajad on vahel kummalised – nii mõnigi meist hakkab astuma teed, kus ta end esiti ette ei näinudki; teed, mis ei ole sugugi kergete killast. Mis oli see, mis Evit ligi 50 aastat õppejõuametis hoidis? „Alguses ma lihtsalt sattusin sellele ametile, ja ma pidin oma tööd ju korralikult tegema," vastab ta lihtsalt. „Ma ei saanud oma lapsi alt vedada! Seejärel mõistsin, et need ained, mida ma õpetan, on huvitavad. Ma pidin pidevalt arenema, otsima uusi materjale ja omandama uusi teadmisi. Ma arvan, et väheoluline ei ole ka, et mul ei ole õpilastega kunagi probleeme olnud. Mul on olnud suurepärased õpilased, ja küllap seetõttu õppejõuamet ka südamelähedaseks sai. Noorte inimestega tunned end kõvasti paremini, mis sest, et aastaid juba palju turjal. Nendega koos ei pane tähelegi …"

> Noorte inimestega tunned end kõvasti paremini, mis sest, et aastaid juba palju turjal. Nendega koos ei pane tähelegi …

Alates 2019. aasta algusest naudib Evi pensionipõlve. „Ma võtsin tükk aega hoogu ja mõtlesin, et lõpetan ära selle asja," lausub ta naerdes. „Õpilastega oli loomulikult tore, kolleegidega samuti. Üldse on mul vedanud, sellepärast et kõik need inimesed, kellega ma olen koos töötanud, on väga toredad olnud. Tööle olen alati läinud heal meelel!"

Suples naftas

Samas ei saa Evi mainimata jätta suurt töökoormust: aastaid töötas ta pooleteise kohaga, ja pidi nägema suurt vaeva õppematerjalide hankimisega. Oli aegu, mil õppematerjale lihtsalt nappis. Tarmuka õppejõuna tõlkis Evi kõike vajalikku vene keelest. „Vene keelega ei olnud mul probleeme, sest ma mängisin väiksena kogu aeg vene lastega, hoovi peal teisi ei olnud," jutustab ta. „Vahepeal tulid nad tüli ka norima, nii et kui ma tahtsin sõbrannade juurde minna, tuli vanaema ukse peale niiöelda julgestuseks seisma – siis ei julgenud keegi mulle midagi teha. Hiljem kasvasin suuremaks ja tugevamaks, siis seisin ise enda eest!" kihistab ta naerda.

Lisaks noorusele Tartus meenutab Evi lustakalt ka võistlusreise Nõukogude liiduvabariikidesse. Eriti värvikalt on püsinud meeles sõit Bakuusse. „Meie seltskond viidi kuhugi ujuma, ja loeti veel sõnad ka peale, et olge ettevaatlikud, vees võib naftat leiduda … Me mõtlesime, et jutt või asi! Me ujusime ja vedelesime põhjas, ja seal oli tõesti nii palju naftat, et me olime pärast üleni sellega koos, ei saanud riideidki selga panna! Mul on selgelt meeles, kuidas ma duši all end ligi neli tundi küürisin."

Metsad ja seened

Evi on vahel mõelnud, et oleks võinud omandada ka mõne kraadi. „Aga toona oli see võimalik vaid Venemaal," räägib ta. „See eeldas pikka aega seal viibimist, perest eemalolekut, aga kuna minu abikaasa töö oli selline, et tuli olla kevadest hilissügiseni välitöödel, siis poleks kedagi lastega olnud. Seetõttu jäi see ära."

Evi lapsed arstikutset valinud ei ole. „Minu poeg on ajakirjanik ja töötab ajalehes Sakala. Tütar õppis ja elab Saksamaal, ta on lõpetanud turismi- ja hotellimajanduse. Tal on Saksamaal oma pere, ja mul on kaks lapselast ka."

„Nüüd on ikka hea nendega suhelda: võtan tahvli sülle, sean end mugavalt istuma, ja ajan juttu," mõtiskleb Evi. „Mul on hea side oma laste ja lapselastega. Iga kord, kui nad Eestisse satuvad, vean ma nad jälle metsa, sest neil niisugust metsa, nagu meil, ei ole. Ma viin nad alati seenele. Teate, ma olen seenestaja – sedasi kutsutakse neid, kes üht-teist seentest teavad ka. Ma tunnen seeni hästi. Poja õpetasin ka välja, tema on targemgi kui mina."

Iga proovi taga on inimene

Jutuajamise lõpuks jõuame tagasi laboritöö juurde. „See töö on vaimselt raske," leiab Evi. „Sa ei tohi kunagi ära unustada, et iga proovi taga on inimene. Sa pead tegema seda tööd teaduspõhiselt ja korrektselt; sa ei tohi eksida, sa pead aus olema, sa ei tohi midagi varjata või kombineerida. Aus, kohusetundlik ja töökas inimene, kes tahab end pidevalt täiendada – see sobib sellele tööle."

Evi Aotäht oli Tartu Meditsiinikoolis minu kursusejuhataja aastatel 1992–1995. Kui ma teda esimest korda nägin, siis mõtlesin, et „Oh sa! Nii kaunis proua!" Ta oli süsimustade juustega, tõmmum kui keegi meist, alati sätitud ja kullasäras. Tal oli selline helisev naer ja kõlav hääl. Kursusejuhendajana oli ta väga inimlik ja soe. Meenub ka juhus, kui olin ühikatoas haige ning õpetaja tuli vaatama, et miks ma koolis pole ning saatis mulle järgmisel päeval palavikurohtu.

Aastaid hiljem sattusin elama Annelinna tema vastasmajja ja vahel lehvitasime üksteisele rõdult ning veelgi rohkem aastaid hiljem on ta mind üllatanud ka bussis juurde astudes ja uurides, kuidas mul läheb. Imestama paneb mind see, et ta mäletab oma endisi õpilasi, sest neid on tal ju sadades või isegi tuhandetes.

REGINA RAUDSEPP,
endine õpilane,
SA TÜK patoloogiaosakonna laborant

Klavdia Levina:

„Teadmised soodustavad huvi!"

„Ainus inimene, kellega tuleb ennast võrrelda, oled sina minevikus. Ja ainus inimene, kellest pead olema parem, oled sina praegu," usub **Klavdia Levina**, Põhja-Eesti Regionaalhaigla mükobakterioloogia labori vanemarst.

Klavdia Levina ülikooli ajal. FOTO: ERAKOGU

> gaüks meist määratleb õnne omal moel – mõne jaoks tähendab see materiaalset heaolu, teise jaoks pidevat eneseteostust. Klavdia Levinast on tema sõnul õnneliku inimese teinud ümbritsevad inimesed. „Nemad on mul aidanud kasvada selleks inimeseks, kes ma täna olen," on ta veendunud. „Nende inimeste õppetundide järgi olen ma oma elu elanud."

Üks esimesi olulisi õppetunde pärineb Klavdia vanematelt, kes kohtusid teise maailmasõja ajal juudi getos. „Minu vanemad on alati uskunud, et armastus aitas neil ellu jääda. Armastus, austus ja tõeline sõprus on inimsuhete aluseks. Ja armastus on üks olulisimaid õppetunde minu elus."

Mis aga on armastus – sellele igivanale küsimusele teab Klavdia vastust. „Ma kohtusin oma tulevase abikaasaga, kui olin 16-aastane," räägib ta. „Tema tavatses ikka korrata Konfutsiuse sõnu, et hingede lähedus loob sõprust, arude kiindumus austust ja kehade ligitõmme kirge. Need kolm – sõprus, austus ja kirg – ongi armastuse komponendid. Kuus aastat hiljem tundis abikaasa, et see põhimõte sai ka minu jaoks, ja me abiellusime. 1972. aastal tulime Eestisse elama, siin sündisid ja kasvasid üles meie pojad."

Mõelda tuleb loogiliselt

Enne Eestisse tulekut õppis Klavdia Kirovi nimelises Gorki meditsiiniinstituudis Venemaal. „Ülikooliõpingute ajal osalesin ma mikrobioloogilise rühma töös nakkushaiguste osakonnas, nii et minu jaoks ei olnud küsimustki, millist eriala valida," sõnab Klavdia. „1973. aastal alustasin ma tööd Tallinna Keskhaigla kliinilises laboris."

Töö Keskhaiglas oli Klavdia jaoks põnev ja täis väljakutseid. „Mul on hea meel, et minu ümber olid suurepärased mentorid. Näiteks doktor Vursel, kes oli toona labori juhataja, rõhutas alatasa laboriarstide ja raviarstide vahelist koostööd. Doktor Belevskaja õpetas mind oma allkirja andmisse väga vastutustundlikult suhtuma. Ta ütles alati, et arst, kes saab proovide vastuse sinu allkirjaga, peab saama kaasa ka kindluse tulemuste õigsuse suhtes. Doktor Ilisjan õpetas jällegi loogiliselt hindama analüüside tulemusi. Need ja paljud teised õppetunnid on kujundanud minust inimese, kes olen täna."

Seoses doktor Aino Ilisjaniga meenub Klavdiale üks lugu. „See oli umbes 45 aastat tagasi," alustab ta. „Saabus ebaselge patoloogiaga patsient. Verepildi järgi oli selge, et see ei ole verehaigus, vaid tõenäoliselt vähkkasvaja

metastaas vereringesüsteemis. Verepildi mikroskoopia tulemuste põhjal soovitas Aino diagnoosida vähktõve ja märkis isegi selle asukoha. Kui diagnoos lõpuks kinnitust sai, uurisin imestunult, kuidas tal õnnestus panna nii täpne diagnoos. Aino selgitas, et vereringesüsteemi metastaasid võivad olla kas rinnakus või niudeluu piirkonnas. Et kopsudes ega seedetraktis ei leitud patoloogiat, siis oli tõenäoline, et metastaasid pärinevad urogenitaalsüsteemist. Ta lõpetas sõnadega: „Lihtsalt tuleb loogiliselt mõelda!“ Olen lõputult õnnelik, et mul on olnud sellised õpetajad.“

Peaarsti toetus

Olles töötanud kliinilises laboris umbes kümme aastat, asus Klavdia tööle bakterioloogilisse laborisse. Töökohaks sai Tallinna Tuberkuloositõrje Dispanser, mis asus Uus-Tatari tänaval. „Seal oli elu minu vastu helde,“ lausub Klavdia. „Kui peaarst mind tööle võttis, uuris ta, kas see töö saab olema minu jaoks huvitav. Ma vastasin nii, nagu mu matemaatikaõpetaja oli mind õpetanud: mida paremini sa ainet tead, seda huvitavamaks see sinu jaoks muutub, sest üksnes teadmised soodustavad huvi.“

Dispanseri peaarst aitas Klavdial saada heaks spetsialistiks ja oli toeks selles, et ta armastaks oma tööd ja oma laborit. „Mind saadeti mitmel korral koolitustele ja praktikale Moskvasse, Tuberkuloosi Keskinstituuti. Olin praktikal ka Riias ja Nižni Novgorodis. Ja iga kord, kui ma tööle naasin, arutles peaarst minuga, mida uut olin teada saanud, ja kuidas võiksime seda oma töös rakendada. Ta soovitas alati, milliseid teaduslikke artikleid oleks kasulik läbi lugeda. Peaarst oli ühtlasi tuberkuloosiga patsientide kaardifaili loomise algataja, millest sai kaasaegsete registrite prototüüp, ja hiljem kasutasid seda teiste riikide eksperdid. Ühesõnaga, ma võtsin alati osa tuberkuloosiarstide konsiiliumist ning arutlesin arstidega, mida oleks veel kasulik uurida, et saavutada paremaid ravitulemusi.“

Postrite konkursil Pariisis 1996. aastal. FOTO: ERAKOGU

Lähedal Põhjamaadele

Tuberkuloosihaigla laboratooriumis olid oma aja kõige ajakohasemad seadmed ja reaktiivid. „Me kasutasime fluorestsentset mikroskoopiat, kolme toitainet, mis suurendasid külvamist, biokeemilisi identifitseerimismeetodeid ja tundlikkuse määramist kõigi kasutatavate ravimite suhtes,“ meenutab Klavdia.

1980ndatel oli Eesti üks kümnest Nõukogude Liidu piirkonnast, kus testiti uusi meetodeid tuberkuloosi diagnoosimiseks ja raviks. „Kui ma tuberkuloosihaigla laboris tööle asusin, oli tuberkuloosi esinemissagedus 30 juhtu 100 000 elaniku kohta. Võrdluseks – 1950ndatel aastatel oli haiguse esinemissagedus 400 juhtu 100 000 elaniku kohta. Täna on meil umbes 10 juhtumit 100 000 elaniku kohta – läbi aastate on olnud nii langusi kui ka tõusuperioode, ent oleme lähenemas Põhjamaade näitajatele.“

Uued võimalused Kivimäel

1986. aastal sai Klavdiast tuberkuloosihaigla labori juhataja. „Mul on väga vedanud, et kõik, kes minu laboris töötasid, ja kellega ma ka täna koos töötan, näevad meie kutset samamoodi nagu mina. Me oleme ideekaaslased,“ usub Klavdia.

> Mul on väga vedanud, et kõik, kes minu laboris töötasid, ja kellega ma ka täna koos töötan, näevad meie kutset samamoodi nagu mina. Me oleme ideekaaslased.

Tuberkuloosi esinemissageduse vähenemise tõttu otsustati 1992. aastal ühendada kaks Tallinna laborit ja kõiki dispanseri labori töötajaid kutsuti Kivimäe haiglasse tööle. „Kahe laboratooriumi ühendamisel probleeme ei tekkinud, kuna kõik laborites töötavad inimesed olid oma ala entusiastid ja mõistsid, kui palju sõltub nende töö tulemustest,“ selgitab Klavdia. Tema sõnul algas Kivimäel uus ja huvitav töö – igapäevarutiin muutus vähe, kuid uusi võimalusi tekkis palju. 2006. aastal kolis Kivimäe labor Mustamäele, ent mälestused vanast asupaigast on endiselt eredad.

„Me alustasime näiteks tihedat koostööd Tartu mükobakterioloogilise laboriga,“ räägib Klavdia. „Hakkasime kasutama samu meetodeid ja analüüsitulemuste hindamise põhimõtteid. Regulaarselt viidi läbi ka laboritehnikute koolitusi. See kõik andis häid tulemusi. Laboritehnikud meenutavad seda aega põneva ja meeldivana. Sellest ajast alates on koostöö kestnud ja mulle tundub, et see mõjutab positiivselt tuberkuloosi diagnoosimise ja ravi taset Eestis.“

Kõrgetasemeline labor

1990ndatel avanes Klavdial võimalus õppida ja läbida praktikat Euroopa parimates laborites Saksamaal, Rootsis ja Taanis. „Sellest ajast on mul meeles üks seik. Eesti kui toona madala sissetulekuga riik pidi WHO soovitusel ravimitundlikkuse määramisest loobuma, ja andma selle osa tööst üle Rootsile. Mina ütlesin, et oleme seda paljude aastate jooksul teinud, ja jätkame ka edaspidi. Selle peale palus professor Sven Hofmann saata kõik kontrollitavad kultuurid kvaliteedikontrolli Rootsi – ma saatsin sinna aasta jooksul üle 300 kultuuri. Mõnede ravimite tulemustes esines küll erinevusi, ent vead olid tegelikult seaduspärased ja olid tõenäoliselt seotud kasutatud MIC-i ravimi kontsentratsiooniga. Ma kirjutasin Svenile oma selgituse tulemuste lahknevuse kohta, võrdlesime kasutatud MIC-i ning Sven nõustus, et meie labori töö tõhusus on kõrgel tasemel.“

Klavdia on rahul, et tänapäeval saab tuberkuloosi kiiresti diagnoosida. „Kui 90ndatel nõudis tuberkuloosi laboratoorne diagnoosimine peaaegu kaks kuud, siis tänapäevaseid tehnoloogiaid kasutades on see tähtaeg langenud kahe nädalani. Molekulaarsete diagnostiliste meetodite kasutuselevõtt praktikas on aidanud kaasa asjaolule, et enam kui 90% juhtudest on tuberkuloosi diagnoosi bakterioloogiline kinnitus ja, mis veelgi tähtsam, tundlikkus peamiste tuberkuloosivastaste ravimite suhtes selge juba 48–72 tunni pärast.“

Meeskonnatöö on oluline

Klavdia räägib, et talle meeldib ka palju katsetada ja teha regulaarselt laboratooriumi töö tulemuste statistilist töötlemist. Nende töötluste tulemused on olnud aluseks plakatitele ja aruannetele. „1996. ja 2003. aastal said Poster Awardi konkursil auhinnatud kaks meie töö tulemustega seotud plakatit,“ rõõmustab Klavdia.

Oma pika ja silmapaistva karjääri suurimaks saavutuseks peab Klavdia aga tuberkuloosi haigestumise vähenemist Eestis. „See oli võimalik üksnes tänu tuberkuloosivastase teenistuse kõigi ühenduste hästi koordineeritud tööle,“ räägib ta. „Seejuures oli oluline roll ka kõrgkvaliteetsel mükobakterioloogilisel laboril.“

Põhja-Eesti Regionaalhaigla mükobakterioloogia labori töötajad 2008. aastal. FOTO: ERAKOGU

„Teate, tegelikult on nii, et minu saavutused sõltusid ja sõltuvad pulmonoloogide töö kvaliteedist, nende väga heast tööst. Minu töö sõltub kõigist kolleegidest, kes on oma südame ja hinge andnud, et tuberkuloositeenust korrektselt korraldada ja tagada katkematu töö. Ühesõnaga – tänu heale meeskonnatööle õnnestus minul saada heaks spetsialistiks.“

Armastab kokata

Iga spetsialist peab oskama ka lõõgastuda – mida teeb Klavdia vabal ajal? „Mulle meeldib valmistada toitu ja maiustusi,“ räägib ta. „Ma armastan pakkuda oma pereliikmetele ja sõpradele ise valmistatud toitu. Kui nad kiidavad ja ütlevad, et on maitsev, olen ma õnnelik. Mulle meeldib ka aias nokitseda ja käia klassikalise muusika kontsertidel – mul on oma lemmikud täitsa olemas.“

Uurin Klavdialt lõpetuseks, mida ta soovitas nooremale iseendale – arstile, kes 1970ndatel oma tööd alustas. „Töö peab tooma kaasa mitte ainult teenistust, vaid ka rõõmu ja naudingut, vastasel juhul muutub töö kiiresti igavaks,“ usub Klavdia. „See on suur vedamine, kui soovid ja vajadused langevad kokku! Oleks mul võimalus alustada otsast, ei muudaks ma oma elus mitte midagi.“

Teksti aitas koostada **Marit Sukk**

Antoine de Saint-Exupéry on öelnud, et lilli tuleb kinkida eluajal, mitte panna hauale. Seetõttu tahaksin oma loo lõpus tänada nimeliselt kõiki kolleege, kellega mul on olnud rõõm töötada mükobakterioloogias:

Veera Differt,
Anna Dementieva,
Eda Müürsepp, Ella Soosalu,
Maret Saluotsa, Silva Reinvald,
Galina Petrova ja
Ligita Shemeleva.

Mulle tundub, et vaid nende inimeste ühine kohusetundlik ja südamest tehtud töö tegi meie labori austuse ja usalduse väärilise.

Dünaamiline duo: **Katrin Tuttelberg** ja **Marina Ivanova**

Rakvere haigla labori juhataja ja laboriarst **Katrin Tuttelberg** ning labori mikrobioloog **Marina Ivanova** on töötanud külg külje kõrval juba üle veerand sajandi. Üheskoos rajati Rakverre mikrobioloogia labor, üheskoos seisti silmitsi mitmesuguste väljakutsetega, ning üheskoos vaadatakse täna tagasi ka käidud rajale.

Tekst:
Marit Sukk

„Me jõudsime veidi varem," tervitavad Marina Ivanova ja Katrin Tuttelberg mind rõõmsalt lumisel talvepäeval. Pikaaegsed kolleegid ja head sõbrad on leidnud oma tihedas graafikus veidi aega, et mõelda tagasi möödunule ja mõtiskleda oma ameti üle.

Katrin ja Marina, kuidas said teist kolleegid?

Katrin: Meie kohtumise lugu on päris põnev. 1990-ndate alguses otsustas Rakvere haigla toonane peaarst, et haigla labori juurde tuleb rajada mikrobioloogia labor. Peaarst kutsus minu kohale ja ütles, et nüüd tuleb teha! Mina otsisin siis välja kõik oma kooliaegsed õpikud ning praktikumide materjalid ja leidsin, et mina ei ole küll see inimene, kes selle labori loomisega hakkama saaks – ma ei teadnud mikrobioloogia valdkonnast kuigi palju …

Marina: Me kohtusime aastal 1993, ja tegelikult pöördusin mina Katrini poole, aga hoopis teises küsimuses. Nimelt osalesin ühel rootslaste korraldatud koolitusel. Kursus oli väga huvitav, aga oli suuresti kliinilise laboritöö, mitte mikrobioloogiaga seotud. Ma naasin selle teadmistepagasiga koju ja mõtlesin, et mis nüüd edasi? Ma tundsin, et olen küll palju targem, aga mul pole kusagil neid teadmisi rakendada. Koolituselt anti kaasa lisaks igasuguseid materjale ja õpikuid, ja ma mõtlesin, et äkki annaks haiglas need asjad kellelegi üle. Ma leppisingi Katriniga telefoni teel kohtumise kokku. Istusime koos maha ja rääkisime … Ja nii täitusidki meie mõlema soovid: mina sain oma teadmistepagasist lahti, ja Katrin leidis inimese, kes oli selle unistuste mikrobioloogia labori loojaks.

Kui kaua võttis labori rajamine aega?

Marina: Me saime 1993. aasta suvel mitmeid kordi kokku – mina, Katrin ja haigla peaarst. Pidasime muudkui plaane, et mida on vaja, millised vahendid meil olemas on, milliseid ruume me kasutada saame … See kujutas endast tegelikult olemasoleva labori ümbermõtlemist, ümberpaigutamist ja ümberplaneerimist. Ja kui nüüd mõelda, et kui kaua reaalselt see asi aega võttis, siis esimesed analüüsid, mis said juba koha peal tehtud, olid minu arvates novembris 1993. Nii et üldiselt arvestades, kui keeruline oli tol ajal hankida mingeid kaasaegseid vahendeid ja kuidas see kõik tegelikult oli … See oli kiire otsus, mis väga jõuliselt realiseeritud sai.

Katrin: Ütleme, et täismahus hakkas labor tööle 1994. aastal. Aga kõik toimus tõesti väga kiiresti.

Millised olid peamised raskused, millega te silmitsi seisite?

Marina: Labor, mida me rajasime, oli tasemelt sootuks teine kui see, milles ma eelnevalt tööd teinud olin. Ma ütleks, et suurt ei saanudki sellest eelmisest elust kaasa võtta. Ma pidin tohutult juurde õppima ja kõik õpitu kolleegidele edasi andma.

Katrin: Personaliga oli ka keeruline. Marina tuli koos ühe laborandiga ja alustas kohe ka kollektiivi täiendamisega.

Marina: See oli väga pingeline aeg, aga me olime veel noored, ja pidasime vastu. Ma arvangi, et kui sa oled noor, nii nagu me olime, siis on sul tohutu tahe areneda ja edasi jõuda, ja teha palju ka teiste heaks. Mainimata ei saa kindlasti jätta toonast peaarsti, tema oli see visionäär, kes oskas luua enda ümber efektiivselt toimiva meeskonna, kuigi läbi raskuste.

Katrin: Rahaliselt oli ikkagi väga raske aeg, sest ega me osta suurt ei saanud. Väga palju saime välisabi, eriti Soomest. Aga meditsiinis ei ole kunagi olnud raha nii palju, et saad kõik, mida tahad. Vabariik oli noor, ja korralikku baasi ju tegelikult ei olnud: inimesed olid olemas, aga näiteks meetodid, mida kasutas muu maailm, alles hakkasid meieni jõudma.

Mida te veel taasiseseisvunud vabariigi algusaastatest mäletate?

Marina: Mikrobioloogias toimus tegelikult revolutsioon – ma ei tahaks seda sõna kasutada, aga reaalselt see nii oli.

Katrin: See oli aeg, mil kogu aeg oli mõtteis, et mida uut me nüüd leiame, mida uut me nüüd kasutama saame hakata.

Marina: Soome ja Rootsi kolleegid olid väga toetavad sellel ajal. Ilma nendeta oleks ka raske olnud.

Katrin ja Marina: Ja alati on meile nõu ja jõuga abiks olnud meie oma pereliikmed, sest ega probleemid ei ole sageli puhtalt meditsiinilised või erialased …

Kuidas suhtusid uuenenud laborisse raviarstid ja teised haigla töötajad?

Marina: Ma mäletan seda üritust, kus me pidime uut laborit tutvustama. Me saime võimaluse rääkida arstidele oma võimalustest, visioonist, oma plaanidest. Ja meie saal Rakvere haiglas oli puupüsti täis! See tähendab, et inimestel ei olnud ükskõik. Kõik olid kohal, kõik olid huvitatud. Ma ei ütleks, et just palju küsimusi esitati, sest kõik oli nii uus, et lihtsalt kuulati. Ma arvan, et oli selline vaimustus uutest avanevatest võimalustest!

Rakvere haigla labor on tegelikult üsna eriline – tegemist on esimese akrediteeritud meditsiinilaboriga Eestis. Kuidas selleni jõuti?

Katrin: Ma räägiksin siinkohal mõnest enda jaoks olulisest seigast. 1993. aastal sain ma võimaluse külastada Saksamaal umbes sama suurt labo-

01.06.1993 – üks otsustav päev labori ajaloos. Marina Ivanova (vasakul) ja Katrin Tuttelberg (keskel) peavad koos toonase peaarstiga nõu rajatava labori üle. FOTO: ERAKOGU

Ilmselt vanim seade meie laboris – analüütiline kaal, mis on toodetud 1959. aastal ja täidab siiani olulist rolli. FOTO: ERAKOGU

Koosolek Rakvere Haigla laboris aastal 2019. FOTO: ERAKOGU

rit, nagu meie oma praegu. Mulle tundus seal kõik hästi toimivat, optimaalne, ja tagasi tulles hakkasin mõtlema, et mis meil on teisiti, kui oli seal, ja mida me peaksime tegema, et enam-vähem sellele laborile sarnaneda. 1995. aastal tekkis järgmine võimalus – sain käia ühes meditsiinitarvikuid tootvas tehases. Mul avanes võimalus heita pilk muuhulgas kvaliteedikontrolli protsessile, sealhulgas dokumenteerimisse. Sealt tekkis minu jaoks sõna „standard".

Tasapisi hakkasime me Rakveres siis süsteemselt oma dokumentatsiooni koostama ja koondama – infot ja erinevaid materjale oli paari aastaga kogunenud päris hulgaliselt. 1997. aastal oli meil vaja uuendada laborilitsentsi. Siis me korjasime dokumendid kokku ja esitasime litsentsikomisjonile. Ma läksin selle dokumentide koguga tolleaegsesse standardiametisse – lihtsalt, et küsida, kas see võiks moodustada ühe laboriteatmiku, mida nemad sellest arvavad, et mis sealt veel puudu on. Ma mäletan seda hetke, kui ma seal istusin, ja meesterahvas, kellega ma seal rääkisin, võttis selle raamatu, lappas läbi, ja ütles, et nüüd hakkame akrediteerima! Ja nii ta siis oligi!

Marina: See akrediteerimine ei olnud eesmärk omaette, see tuli meie jaoks loomulikult.

Katrin: Meie süsteem ongi pisut teistsugune: me ei ole pannud käsiraamatut kokku eesmärgiga akrediteerida, vaid see on nii-öelda meie raamat. See on justkui elusorganism, mis kogu aeg muutub ja täieneb. Ja kõik need akrediteerimised, mis meil siiamaani on olnud, ongi meie elava raamatu, mis tegelikult kajastab igapäevast tööd, baasil toimunud.

Te olete mõlemad pikaaegse kogemusega laboriarstid. Millised on teie jaoks olulisimad märksõnad, millest oma töös lähtute?

Katrin: Kindlasti järjepidevus ja kvaliteetse tulemuse kättesaadavus.

Marina: Mida aeg edasi, seda olulisem on kindlasti operatiivsus. Hästi palju asju peab tegema õigel hetkel, muidu kahaneb meie töö tulemuse väärtus. Just seetõttu arvan mina, et üks maakonnahaigla peab omama head laborit, mis on nüüd, siin ja praegu, 24/7 sinu arstkonnale ja patsientuurile kättesaadav.

Meie vestluses ongi mitmel korral jäänud kõlama, et väljakutseid, millega oma töös kokku puutute, on omajagu. Mis on aga see, mis kõik need aastad teid selle ameti juures hoidnud on?

Katrin: Minu jaoks on see meie kollektiiv. Ma olen kogu aeg öelnud, et labor on minu neljas laps, ja nii ta on ka. Ma tõesti lähen iga päev niimoodi tööle, et ma tahan minna, sest ma tahan nende inimestega koos töötada, nendega koos areneda, ja anda omapoolse panuse patsientide heaks.

Mis puutub sõnasse „väljakutse", siis see on labori töös tõesti olemas, sest 24/7 valmisolek eeldab eelkõige, et meil on olemas oma tööd hindavad ja armastavad valvelaborandid. Nende õlule on aegade jooksul lisandunud aina uusi ja uusi ülesandeid. See on ikka päris suur katsumus valve ajal kõige ettetulevaga hakkama saada.

Marina: Ma arvan, et meie töös esineb omajagu seda, et see jääb märkamatuks. See on tegelikult iseenesest mõistetav, sest see on meie töö, me teeme seda kiiresti ja korralikult. Aga mõnikord toob raviarsti suust kuuldud siiras kiitus suure naeratuse näole küll. „Oh kui hea oli, et te just seda avastasite" või „suurepärane, et te mulle selle vihje andsite" – kui arst seda ütleb, siis on see reaalselt nii hea tunne, et seda on raske isegi kirjeldada.

Katrin: Just. Kolleegide mõistev suhtumine ja toetus on olulised. Ja kui kolleegid helistavad ja küsivad nõu, et mul on siin selline patsient, mida nüüd veel võiks uurida ja teha – see on ka tegelikult selline asi, mis meie tööle mõtte annab. Ma olen teinekord mõelnud, et mõnes väikeses laboris töötamise teebki raskeks see, et sa ei pruugi leida inimest, kellega nõu pidada. Seetõttu on suhtlus kolleegidega kõikjal Eestis, olgu see Tallinnas, Tartus või Viljandis, väga oluline.

Kutsete ja pädevuse omistamisest laborimeditsiinis

Pädevuse/kvalifikatsiooni hindamist on tervishoiu kutsealadel alati väga oluliseks peetud, juba 1980. aastatel toimusid regulaarsed kvalifikatsiooni hindamised nii arstidel, õdedel kui ka laborantidel. Ka praegu on vajadus hinnata pädevust/kvalifikatsiooni, seda nõuab nii EVS-EN ISO15189 standard kui ka Eesti seadusandlus.

Kai Jõers, Piret Kedars, Aivar Orav

Pädevuse/kvalifikatsiooni süsteemi loomisel on tehtud palju tööd nii Eesti Laborimeditsiini Ühingus kui ka Eesti Bioanalüütikute Ühingus. Olukord on keeruline, kuna õiguslikud alused on laboritöötajate erinevatel kutsealadel erinevad: reguleeritud kutsealadel (laboriarstid) on kohustuslik kuulumine tervishoiutöötajate riiklikku registrisse ja vabatahtlik pädevuse omistamine erialaseltsi juures, mittereguleeritud kutsealadel võimalust ega kohustust tervishoiutöötajate riiklikku registrisse kuuluda ei ole (bioanalüütikud, laborispetsialistid). Seetõttu on bioanalüütikud ja laborispetsialistid loonud oma kutsekvalifikatsiooni süsteemi, mis põhineb kaheksa-astmelisel EQF (European Qualifications Framework) raamistikul.

Eesti Laborimeditsiini Ühing alustas 2005. aastal pädevuse omistamisega arstidele ja laborispetsialistidele, tuginedes sotsiaalministri määrusele „Tervishoiuteenuste kvaliteedi tagamise nõuded". Aastate jooksul on pädevust taotlenud 49 laboriarsti ja spetsialisti, siinkohal märgiksime, et esimene pädevuse saaja oli kliiniline mikrobioloog Marina Ivanova, kellele väljastati pädevuse tunnistus numbriga 0001. Praegusel hetkel toimub pädevuse hindamine ELMÜ pädevuskomisjoni kaudu ainult arstidele (reguleeritud kutseala). Laborispetsialistid töötasid kutsekoja juures välja EQFi raamistikul põhineva kutse andmise süsteemi, mille põhjal anti esimesed kutsetunnistused 2018. aasta lõpus.

Bioanalüütikud alustasid kutseomistamise protsessi kutsestandardi loomisega juba aastal 2003, reaalse kutseomistamiseni jõuti aga alles aastal 2013. Sel ajal oli kasutusel alles vana viieastmeline EQFi kutsekvalifikatsioonisüsteem, bioanalüütikute kutsed olid toona bioanalüütik III ja bioanalüütik IV. Alates 2016. aastast omistati kutseid juba uue EQFi kaheksa-astmelise süsteemi alusel, bioanalüütik 6 ja bioanalüütik 7 kutsetena. Käesoleval aastal on kavas taotleda Tartu Tervishoiu Kõrgkoolile esmataseme kutse bioanalüütik 6 andmise õigust. Tartu Tervishoiu Kõrgkooli lõpetajal on sel juhul õigus taotleda oma diplomile esmataseme kutse märget, mis tõendab õppekava vastavust EQFi tasemele.

Vastused küsimusele, kes ning kuidas saaksid enda pädevust hinnata või kutsetaotlusi esitada, annab tabel 1.

TABEL 1.

	Laboriarsti pädevus	Bioanalüütiku kutse tase 6 ja tase 7	Meditsiinilabori spetsialisti kutse
Kes saab taotleda?	Tervishoiutöötajate riiklikku registrisse kantud laboriarst.	Euroopa Liidus bioanalüütiku õppekava või laborandi (varasem keskeri) õppe läbinu. Laborandi õppe läbinud taotleja peab olema töötanud alates 1993. a vähemalt 5 aastat tervishoiulaboris.	Magistritasemele vastav bioloogia, biomeditsiini, keemia, proviisori, geenitehnoloogia, tervishoiutehnoloogia või mõne muu meditsiini ja loodusteaduste valdkonna õppekava läbija.
Taotluste läbivaataja/ hindaja Kutseandja/pädevuskomisjon	MTÜ Eesti Laborimeditsiini Ühing	MTÜ Eesti Bioanalüütikute Ühing	MTÜ Eesti Laborimeditsiini Ühing
Väljaantud tunnistusi	38 (osa korduvtaotlejad)	Ligikaudu 40 tunnistust koos BA III ja IV kutsetega	16 (esmataotlejad)
2018. aastal välja antud tunnistusi	1 tunnistus	4 (3 tase 6 kutset ja 1 tase 7 kutse) tunnistust	16 tunnistust
Tunnistuse kehtivus	5 aastat	5 aastat	5 aastat
Kui tihti saab taotlust esitada?	Taotlusi võib esitada aastaringselt. Pädevuskomisjon koguneb kaks korda aastas – aprillis ja oktoobris.	Kaks korda aastas	Üks kord aastas
Informatsioon	https://www.elmy.ee/uhingust/padevuse-hindamine/	https://www.ely.ee/kutseandmine	https://www.elmy.ee/uhingust/kutseandmine/
Järgmine dokumentide hindamine	Aprill 2019	Märts 2019	November 2019

Kai Jõers pidamas ettekannet laborispetsialistidele kutse omistamisest.

Värskelt bioanalüütiku diplomi omandanud Egert Vinogradov oma lõputööd tutvustamas.

Marianne Noormets tutvustamas bioanalüütikute kutseomistamise dokumentatsiooni

Merlin Matvere (vasakul) ja Eliko Allik – kaks äsja kutsetunnituse bioanalüütik 6 saajat.

Aivar Orav andis Jane Kurmile bioanalüütik 7. kutsetunnituse ja tänas ühingu poolt tunnustuse eest, mis anti Tallinna linna aasta tervishoiutöötaja 2018, tiitli eest Jane Kurmile, kui PERHi õendusliini esindajale.

Loodame, et kutsete standardiseerimine viib meid lähemale meditsiinilaborites töötavate erinevate erialade esindajate paremale koostööle ning erialase pädevuse tõstmisele. On ju üks osa sellest ka meie erialase töö perioodiline hindamine, et saaksime tagasisidet oma tööle ning ka vajadusel teadmist, et peame ennast erialaselt täiendama.

UUDIS

29. novembril 2018 toimus Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ELMÜ kvaliteedi töörühma koosolek, kus vormistati lõplikult mitme aasta jooksul koostatud ja läbi vaieldud analüütide verifitseerimise juhend.
FOTO: KAREL TOMBERG

Koostasid:
Katrin Reimand,
Karel Tomberg

MTÜ EESTI LABORIMEDITSIINI ÜHINGU (ELMÜ) põhitegevus on **laborimeditsiini kui meditsiini ühe eriala edendamine ja väärtustamine Eesti Vabariigis,** oma liikmete erialaste teadmiste ja haridustaseme tõstmine ning teadustöö soodustamine oma erialal.

ELMÜ tegevusaruanne 2018

LIIKMELISUS

Seisuga 31.12.2018 on ühingus 225 füüsilisest isikust liiget, neist 19 seeniorliiget (aruandeaastal lisandus 2 uut seeniorliiget (Helin Raik ja Tiiu Ilus), 7 juriidilisest isikust toetajaliiget (Siemens Healthcare Oy Eesti filiaal, Baltic Laboratory Systems OÜ, AS Surgitech, Abbott Diagnostics Division Baltics Region, Quantum Eesti AS, Labema Eesti OÜ ja InBio OÜ).

Aruandeaastal võeti vastu 12 uut liiget (Kaieli Tehvan, Maria Keernik, Kristiina Kurg, Ingrid Hein, Julija Borovikova, Janely Pae, Liina Lelebina, Laura Kunder, Jekaterina Muhhina, Siiri Kukk, Piret Mihkelson, Silvia Jänes) ja lahkus 7 liiget seoses loobumisega (Maarit Kont, Kalju Tedersoo, Rahel Reimal, Tatjana Sorrok, Irina Milerman, Annely Laas, Liina Eek).

ELMÜ PEAMISED TEGEVUSSUUNAD 2018. AASTAL

on olnud üldkoosolekute ja suvekooli korraldamine, ühisseminaride korraldamine teiste erialaseltside ja organisatsioonidega (nt interdistsiplinaarne koostööseminar „Eesnääre“, ettekandega esines Marge Kütt; Eesti Endokrinoloogia Seltsi koosolek, ettekandega esinesid Marge Kütt ja Agnes Ivanov).

ELMÜ osaleb jätkuvalt rahvusvaheliste erialaorganisatsioonide (IFCC, EFLM, BALM, EUCAST, ESCMID) töös. Seoses EC4 Registri komisjoni tegevuse lõpetamisega ja selle asemele EFLM Profession Committee's Working Group: Register moodustamisega puudub Eestil hetkel korrespondentliige selles töörühmas.

10.–12. mail 2018 toimus Vilniuses XIV Balti Laborimeditsiini Kongress, mille teaduskomiteesse kuulusid Eesti esindajatena Agu Tamm ja Piret Kedars ning orgkomiteesse Karel Tomberg ja Agnes Ivanov. ELMÜ poolt esinesid ettekannetega Agnes Ivanov („What factors affecting the laboratory test results“; „Looking at POCT through different lens“), Marika Pikta („In freezer storage of plasmas for delayed coagulation factors testing does not affect the results“; „Improvement in von Willebrand disease laboratory diagnostics as a result of Tallinn-Helsinki Twinning Program“), Anastasia Pavelkovich („Genetic diversity of carbapenem non-susceptible clinical strains of *Enterobacteriaceae* from 9 European countries“); Agu Tamm („The development of the paradigm of osteoarthritis/osteoarthrosis within the last decade, including the role of biomarkers“); Sander Pajusalu („Next gene-

ration sequencing in diagnostics of rare genetic disorders – the Estonian experience“), Karel Tomberg („Effect of storage time on crystals in synovial fluid: single centre experience“), Kristiina Kurg („Antibody response against cancer-testis antigens MAGEA4 and MAGEA10 in melanoma patients“), Neeme Tõnisson („Personalised medicine initiatives in Estonia – return of data to participants of Estonian Genome Center, upcoming national pilot projects“).

Jätkus tegevus kliinilise mikrobioloogia ja laboriarstide sektsioonis ning terminoloogia, LOINC, meditsiinilabori spetsialisti kutsestandardi, kvaliteedi, südamemarkerite, neerumarkerite, laboratoorse hematoloogia, urogenitaalinfektsioonide diagnostika (UGID) ja valkude elektroforeesi töörühmas. Loodi voolutsütomeetria töörühm.

Anti tagasisidet ja tehti parandusettepanekuid järgmistele ravijuhenditele: „Sepsise ja septilise šoki esmane diagnostika ja ravi“, „Kodade virvendusarütmia ravi- ja käsitlusjuhend“.

Koostati ja kinnitati HIV laboratoorse uuringu kinnitamise algoritm ja *Candida auris*'e diagnostiline algoritm. Koostati ja kinnitati analüütiliste meetodite verifitseerimise juhend „Analüütide verifitseerimine meditsiinilaborites“.

ELMÜ esindajad (Karel Tomberg, Katrin Reimand) osalesid Eesti Haigekassa juhitava riikliku jämesoolevähi sõeluuringu töörühma töös.

ELMÜ esindajad (Kai Jõers, Viive Herne) osalesid Eesti Haigekassa juhitava riikliku emakakaelavähi sõeluuringu töörühma töös.

ELMÜ esindajad (Marina Ivanova, Paul Naaber, Karel Tomberg) võtsid osa sotsiaalministeeriumi töögrupi tööst tervise- ja tööministri määruse eelnõu „Nakkushaiguste ja nakkushaiguskahtluse esinemise ning haigestumise ohutegurite kohta teabe edastamise kord ja edastatavate andmete koosseis koos andmesubjekti identifitseerivate isikuandmetega“ uuendamiseks.

Toimusid kohtumised Eesti Haigekassa esindajatega tervishoiuteenuste loetelus toodud laboriuuringute piirhindade uuendamise teemal.

Anti välja üks (välja kuulutati kaks) stipendium noorele (≤40 a) ELMÜ liikmele laborimeditsiinialasest konverentsist/kongressist osavõtuks kuni 500 euro suuruses summas. Stipendiumi pälvis Kaja Mutso. Samuti anti välja kolm (välja kuulutati neli) stipendiumit laborimeditsiini residentidele XIV Balti Laborimeditsiini Kongressist (Vilnius 10.–12. mai 2018) osavõtuks osavõtumaksu ulatuses. Stipendiumid pälvisid Kristiina Kurg, Pille Muliin ja Maarit Veski.

Ilmus ELMÜ ja Eesti Bioanalüütikute Ühingu ajakirja Eesti Laborimeditsiin neljas number (märts 2018, toimetuse kolleegium: Kai Jõers, Jane Kurm, Aivar Orav, Karel Tomberg).

Uuendati ELMÜ kodulehte.

Koostati ja kiideti heaks toetajaliikmetega sõlmitava lepingu tekst ning alustati lepingute sõlmimist. Lepingud on sõlmitud kuue toetajaliikmega, üks leping ootab sõlmimist (AS Surgitech).

HARIDUSTEGEVUS

Interdistsiplinaarne koostööseminar „Eesnääre“ – 23. märts, Solaris Kino Saku saal, Tallinn.

ELMÜ-poolne ettekanne: „Eesnäärme haiguste laboridiagnostika, kas ainult PSA?“ – Marge Kütt.

Üldkoosolek – 19. aprill, V Konverentsikeskus, Tartu.

Põhiteemad: HIV kinnitava diagnostika algoritm; *Clostridium difficile* diagnostika; vaskuliitide laboratoorne diagnostika; autoimmuunne müosiit ja laboriuuringud; Management of Chronic Kidney Diseases. Focus on Cystatin C and Beta trace protein (toetajaliikme ettekanne, Siemens Healthcare Oy Eesti filiaal); haigusjuht: hemofagotsütaarne sündroom – harva esinev tüsistus perifeerse vere tüvirakkude autoloogsel siirdamisel; haigusjuht: methemoglobineemia M; meditsiinilabori spetsialisti ja bioanalüütiku kutsestandardi tutvustus; 2017. aasta aastaaruande kinnitamine.

Üldkoosolek oli otsustusvõimeline – koos volitustega osales 111 hääleõiguslikku isikut (ELMÜ liikmete arv seisuga 19.04.2018 – 221 füüsilist isikut).

Osalejaid 117, neist ELMÜ liikmeid 111 (80 füüsilist isikut ja 31 volitust).

ELMÜ XIX suvekool – 30.–31. august, Valma seikluspark.

Põhiteemad: immunoloogilised markerid diabeedi korral; jämesoolevähi sõeluuringu patoloogilistest leidudest; diagnostilised algoritmid ja automaatsed kommentaarid; verifitseerimise juhendi hetkeseis; kvaliteediindikaatorite ja 6 Sigma rakendamisest laboris, Eesti laborites kasutatavate kvaliteediindikaatorite võrdlusest; info meditsiinilabori spetsialisti kutse omistamisest; clinical applications and analytical difficulties of LC-MS (toetajaliikme ettekanne: Labema Eesti OÜ); molekulaardiagnostika arengutest laboris ja väljaspool laborit (toetajaliikme ettekanne: AS Surgitech); Siemens Healthcare MDX solutions and their clinical utilities (toetajaliikme ettekanne, InBio OÜ); küberhügieen; tarkvaraarendus agiilsel meetodil; raskmetallid ja nende uuringute vajadus; seenhaiguste diagnostika- ja ravijuhised; farmakogeneetika: teooria, praktika ja tulevik).

Osalejaid 86, neist ELMÜ liikmeid 66.

Üldkoosolek – 5. detsember, Kukruse polaarmõis.

Põhiteemad: Ravimite kontsentratsiooni määramise võlud ja valud; laboriarstide pädevuse hindamine ja pädevuskomisjoni koosseis; meditsiinilabori spetsialistide kutse andmine ja kutsekomisjoni koosseis; ELMÜ uuendatud kodulehekülje tutvustus; mikrobioloogia labor tänapäeval ja tulevikus: labori automatiseerimine ja digitaliseerimine, molekulaarsed võimalused ja mikroobide sekveneerimine; uroinfektsioonide mikrobioloogilise diagnostika hetkeseis; chromogenic tools in infection control (toetajaliikme ettekanne: Labema Eesti OÜ); *Candida auris*'e diagnostika algoritm; Baltic Laboratory Systems OÜ uued koostööpartnerid (toetajaliikme ettekanne: Baltic Laboratory Systems OÜ); ELMÜ 4 aasta tegevuse kokkuvõte; ELMÜ juhatuse valimine aastateks 2019–2022. Juhatusse valiti: Marina Ivanova (AS Ida-Tallinna Keskhaigla), Piret Kedars (AS Ida-Tallinna Keskhaigla), Kalle Kisand (Tartu Ülikool), Marge Kütt (SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla), Monyca Sepp (SA Ida-Viru Keskhaigla), Anu Tamm (SA TÜK ühendlabor), Karel Tomberg (SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla).

Üldkoosolek oli otsustusvõimeline – koos volitustega osales 151 hääleõiguslikku isikut (ELMÜ liikmete arv seisuga 5.12.2018 – 226 füüsilist isikut).

Osalejaid 157, neist ELMÜ liikmeid 151 (96 osalejat oli kohal, lisaks volitustega 55).

JUHATUSE TÖÖKOOSOLEKUD

13.02. Tartu.

Juhatus kinnitas ELMÜ 2018. aasta eelarve. Arutati ELMÜ 2017. aasta aruande koostamist, juhatus tegi aruandesse väiksemaid muudatusi, aruannet kinnitada kohapeal ei saanud, kuna puudus urogenitaalinfektsioonide töörühma tegevust puudutav osa.

Arutati 2018. aasta tegevuskava ning otsustati korraldada ELMÜ kevadine üldkoosolek 19. aprillil Tartus, ELMÜ XIX suvekool 30.–31. augustil (korraldab ja toimumiskoha valib Tallinna laborite kollektiiv) ning aastalõpuseminar 6. detsembril Ida-Virumaal (korraldab Monyca Sepp). Otsustati, et ELMÜ toetajaliikmete loengutega esinemist ELMÜ 2018. aasta üritustel korraldab Monyca Sepp. Otsustati jätkata ELMÜ ja ELMÜ toetajaliikmete vahel sõlmitava kahepoolse lepingu kavandi koostamist.

Otsustati ELMÜ eelarves ette näha kaks stipendiumit noorele (≤40 a) ELMÜ liikmele teadusüritustest osavõtuks kuni 500 euro suuruses summas (kandideerimise tähtaeg 15.03.2018; 2018. aasta stipendiumi pälvis Kaja Mutso, teine stipendium jäi välja andmata). Otsustati ELMÜ eelarves ette näha neli stipendiumit laborimeditsiini residentidele XIV Balti Laborimeditsiini Kongressist (Vilnius, 10.–12. mai 2018) osavõtuks (stipendium katab osavõtumaksu; kandideerimise tähtaeg 15.03.2018). Nimetatud stipendiumid pälvisid Pille Muliin, Kristiina Kurg ja Maarit Veski. Otsustati korraldada küsitlus ELMÜ liikmeskonnas uurimaks osavõttu XIV Balti Laborimeditsiini Kongressist Vilniuses ning vastavalt sellele otsustada bussi tellimise vajalikkus, bussi tellimise korral planeerida vajalik summa ELMÜ eelarvesse.

Anna Velts pöördus ELMÜ juhatuse poole ettepanekuga uuendada HIV laboratoorse uuringu kinnitamise algoritmi. Juhatus otsustas moodustada selleks töörühma (valminud HIV laboratoorse uuringu kinnitamise algoritm kiideti ELMÜ juhatuse poolt heaks 02.07.2018).

Otsustati osaleda Kutsekoja välja kuulutatud avalikul konkursil meditsiinilabori spetsialisti kutse andja leidmiseks. ELMÜ volitas taotlust jm vajalikke dokumente ette valmistama Monyca Sepa, Kai Jõersi ja Aivar Orava (tähtaeg 22.02.2018). Vastavalt Tervishoiu Kutsenõukogu 12.04.2018 koosoleku otsusele nr 11 kuulutati meditsiinilabori spetsialisti kutse andja avaliku konkursi võitjaks Eesti Laborimeditsiini Ühing.

Otsustati et urogenitaalinfektsioonide töörühm annab oma arvamuse ja edastab selle ELMÜ juhatusele tervisetehnoloogia hindamise raporti TTH31 „Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina“ kohta.

Otsustati pöörduda Eesti Haigekassa poole järelepärimisega seoses normaalse raseduse jälgimise laboriuuringute piirhindade kehtestamisega.

Karel Tomberg informeeris juhatust hetkeseisust ELMÜ ja Eesti Bioanalüütikute Ühingu ajakirja Eesti Laborimeditsiin väljaandmise küsimuses. Otsustati välja anda ajakirja neljas number ning arutati ajakirjas kajastatavate teemade valikut.

Otsustati anda Marika Jürna-Ellamile volitused Eesti esindamiseks EUCAST General Committee ja EUCAST AFST seente ravimtundlikkuse määramise töögrupi koosolekul Madridis konverentsi „ECCMID 2018“ raames (21.04.–24.04.2018) ja kompenseerida sellega seotud kulud.

Juhatus arutas TEHIK-u esindaja Viljar Pallo e-kirjas (12.02.2018) tõstatatud küsimusi e-labori haldamise rakenduse teemadel.

18.09. Tallinn.

Meditsiinilabori spetsialisti kutsekomisjoni liige Kai Jõers andis ELMÜ juhatusele ülevaate kutsekomisjoni planeeritavast edasisest tegevusest meditsiinilabori spetsialisti kutse andmisel. Info kutse taotlemise kohta otsustati panna ELMÜ kodulehele, mida vastavalt kohandab Mari Oblikas (dokumendid kutsekomisjonile esitavad taotlejad 1. novembriks). Meditsiinilabori spetsialisti kutse taotlemisega seonduvat otsustati tutvustada ka ELMÜ üldkoosolekul detsembrikuus.

Otsustati valida aastateks 2019–2020 uus pädevuskomisjon, kus hinnatakse laboriarstide ja kliiniliste mikrobioloogide pädevust. Otsustati ajakohastada pädevuskomisjoni tööd puudutav dokumentatsioon ja edaspidi kasutada taotluste hindamisel kolmeliikmelist hindamiskomisjoni. Komisjoniga seonduvat otsustati tutvustada ja uus komisjon valida ELMÜ üldkoosolekul detsembrikuus.

Kinnitati toetajaliikmetega sõlmitava kahepoolse lepingu vorm.

Otsustati muuta ELMÜ üldkoosoleku aega: üldkoosolek toimub 5. detsembril Kukruse polaarmõisas. Arutati üldkoosoleku korraldamise ning teemade valikuga seonduvat.

Karel Tomberg informeeris juhatust hetkeseisust ELMÜ ja Eesti Bioanalüütikute Ühingu ajakirja Eesti Laborimeditsiin väljaandmise küsimuses. Arutati viiendas numbris kajastatavate teemade, eelkõige persoonilugude valikut. Otsustati arvata Helin Raik ELMÜ seeniorliikmeks. Otsustati luua uus voolutsütomeetria töörühm. Otsustati kutsuda ELMÜ liikmeskonda üles liituma kvaliteedi töörühmaga ELMÜ verifitseerimisjuhendi koostamiseks ja kvaliteediindikaatorite ühtlustamiseks Eesti laborites. Arutati Eesti Arstide Liidu vastuskirja ELMÜ pöördumisele meditsiinilabori spetsialistide kollektiivlepinguga hõlmamise küsimuses.

SEKTSIOONIDE JA TÖÖRÜHMADE TEGEVUSED

Kliinilise mikrobioloogia sektsioon

(juh Marina Ivanova, AS ITK)
Aruandeaastal toimus 3 koosolekut/koolitust: 4.04.2018 SYNLAB Eesti OÜ-s, 18.07.2018 AS Ida-Tallinna Keskhaiglas ning 2.10.2018 SA TÜK ühendlaboris.

Toimus sektsiooni juhi valimine aastateks 2019–2022.

Töötatud välja ja avaldatud ELMÜ kodulehel *Candida auris*'e infektsioonide diagnostiline algoritm, mida Helle Järv tutvustas ELMÜ üldkoosolekul 5.12.2018 Kukrusel. Samal koosolekul esinesid sektsiooni liikmed A. Tisler-Sala ja M. Ivanova ettekannetega uroinfektsioonide mikrobioloogilise diagnostika ning uute kaasaegsete meetodite kasutamisest diagnostilises mikrobioloogias.

2019. aasta alguses avaldati ELMÜ kodulehel soovituslikud antibiogrammid (versioon 9) vastavalt EUCAST-i standardi muudatustele.

Sektsiooni juht Marina Ivanova koostas Eesti Haigekassa tellimisel eksperthinnangu tõendatud meditsiinilise efektiivsuse kohta teenustele: „GBS-kiirtest ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral".

Marika Jürna-Ellam osales EUCAST-i koosolekul Eesti esindajana ning Helle Järv EUCAST AFST Eesti esindajana koosolekul ECCMID 2018 raames. Koosoleku kokkuvõtteid ja tulevikuplaane on esitatud kliinilise mikrobioloogia ja EUCAST-i sektsiooni koosolekul. Helle Järv on osalenud EUCAST-i seente ravimtundlikkuse määramise (AFST) töögrupi töös meili teel.

Jätkus koostöö TEHIK-uga mikrobioloogiliste analüüside loendite standardimise osas: ettevalmistatud publitseerimiseks uus versioon loendist „Mikrobioloogilise analüüsi vastus" (mikroobide kataloogi 5. versioon). Sektsiooni esindajad on täitnud ekspertide rolli loendite täpsustamisel, täiendamisel ja redigeerimisel TEHIK-u publitseerimiskeskkonnas.

Laboriarstide sektsioon

(juh Marge Kütt, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla)
2018. aastal toimus kaks koosolekut: 19.04.2018 Tartu Loomemajanduskeskuses ning 01.11.2018 SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas. Koosolekutel käsitleti laboratoorse meditsiini residentuuri õppekava ning laboriarstide pädevuse hindamise küsimusi. Valmistati ette ettepanekud TÜ kliinilise meditsiini instituudile residentuuri õppekava täiendamise/muutmise küsimuses. Anti tagasisidet ja tehti parandusettepanekuid järgmistele ravijuhenditele: „Sepsise ja septilise šoki esmane diagnostika ja ravi", „Kodade virvendusarütmia ravi- ja käsitlusjuhend".

LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes) töörühm (juh Anu Tamm, SA TÜK ühendlabor).

Aastal 2018 osales LOINC-i töörühm aktiivselt TEHIK-u poolt arendatud uue e-labori haldamise rakenduse (eLHR) testimisel. Rakendus sisaldab eestistatud LOINC-i klassifikaatorit ja meditsiinilaborite analüüside nimekirjasid. Testiti nii labori- kui ka üldhalduripoolseid kasutusjuhtusid ning tehti hulgaliselt parendus- ja arendusettepanekuid. Määrati eLHR-i haldajad: igast laborist labori haldur, kes tegeleb oma labori analüüside kaasajastamisega rakenduses ning LOINC-i haldur (Mari Oblikas, asendaja Anu Tamm), kes tegeleb laborite poolt sisestatud uute analüüside administreerimisega: korrigeerib nimetusi, lisab LOINC-i koodid jms.

Üleminek vanalt andmebaasilt LABOR uuele rakendusele toimus 1. septembril. Rakenduse aadress on https://elhr.digilugu.ee. eLHR-st on kõigil halduritel võimalik saada automaatseid teavitusi uute analüüside või muudatuste kohta analüüside parameetrites. Vajadusel saavad laborid kohe ühtlustada muudatused oma infosüsteemides.

Enne üleminekut uuele rakendusele korrastasid kõik laborid süsteemselt oma analüüside nimekirju andmebaasis LABOR, kust need eLHR-i üle tõsteti. Eelnevalt viidi läbi mikrobioloogia valdkonna analüüside ülevaatamise koosolek.

Analüüside tulemusi saadavad digilukku 17 haiglat. Selleks et digilukku saadetud info oleks ka hõlpsalt kasutatav, arendatakse nn digiloo andmevaatur. Andmevaaturi osaks on analüüside risttabel, mis võimaldaks mugavalt jälgida erinevaid pikema perioodi vältel tehtud analüüse. LOINC-i töörühm osales andmevaaturi ja risttabeli detailanalüüsi koostamisel TEHIK-us.

Terminoloogia töörühm

(juh Kaja Vaagen, SA TÜK ühendlabor).
Aastaringselt korrigeeriti eLHR-i andmebaasis lisanduvate analüüside ja proovinõude nimetuste terminoloogiat.

Koostati juhend „Analüüside nimetuste moodustamise põhimõtted".

Meditsiinilabori spetsialisti kutsestandardi töörühm

(juh Monyca Sepp, SA Ida-Viru Keskhaigla).
Kutsekoda kuulutas 12. jaanuaril 2018 välja avaliku konkursi kutse andja leidmiseks meditsiinilabori spetsialisti kutsele. ELMÜ volitas taotlust jm vajalikke dokumente ette valmistama Monyca Sepa, Kai Jõersi ja Aivar Orava. Vastavalt Tervishoiu Kutsenõukogu 12.04.2018 koosoleku otsusele nr 11 kuulutati meditsiinilabori spetsialisti kutse andja avaliku konkursi võitjaks Eesti Laborimeditsiini Ühing. Moodustati ELMÜ kutsekomisjon koosseisus: Anu Tamm, Ave Lellep, Kai Jõers, Kalle Kisand, Marge Kütt, Monyca Sepp. Taotluse meditsiinilabori spetsialisti kutse saamiseks esitas 1. novembriks 2018 18 laborispetsialisti, kutsetunnistus omistati 21.12.2018 16-le meditsiinilabori spetsialistile.

Kvaliteedi töörühm

(juh Agnes Ivanov, SA TÜK ühendlabor).
Aasta jooksul toimus ELMÜ analüütiliste meetodite verifitseerimise juhendi kooskõlastamine ja täiendamine erinevate valdkondande poolt. Kokku toimus neli koosolekut: 21.02.18 koos mikrobioloogia sektsiooniga Tartus; 4.05.18 saadeti kirjad juhendi täiendamiseks erivaldkondade (IHE, NAT, geneetika, voolutsütomeetria, kromatograafia) esindajatele ning 29.09.18 toimus koosolek Tallinnas, kus lepiti kokku erinevate valdkondade soovitused; 2.11.18 toimus koosolek Tartus, kus juhend kooskõlastati terminoloogiliselt; 29.11.18 toimus koosolek Tallinnas, kus ühtlustati erinevate valdkondade soovitusi ning lisati igale valdkonnale kolm kvaliteedi taseme määratlust: minimaalne, soovituslik ja optimaalne.

19.12.18 saadeti juhend „Analüütide verifitseerimine meditsiinilaborites" kinnitamiseks ELMÜ juhatusele. 28.12.18 kinnitas ELMÜ juhatus juhendi esimese versiooni.

ELMÜ analüütiliste meetodite verifitseerimise juhend (versioon 1) on leitav ELMÜ kodulehelt:

https://www.elmy.ee/wp-content/uploads/2019/01/ELMU_kvaliteeditooruhma_juhend_analuutide_verifitseerimiseks_v01.pdf

Südamemarkerite töörühm

(juh Galina Zemtsovskaja, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla).
Aktiivset tegevust ei toimunud.

Neerumarkerite töörühm

(juh Galina Zemtsovskaja, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla).
Aktiivset tegevust ei toimunud.

Valkude elektroforeesi töörühm

(juh Galina Zemtsovskaja, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla).
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla labor osales rahvusvahelise võrdlusuuringu „SPEP/IFE Limit of Quantitation Study" (viidi läbi IFCC WG ICQA alamtöörühma "Sub-group for harmonization of reporting of protein electrophoresis and serum free light chains and quantification of small monoclonal proteins" juhtimisel) tulemuste analüüsimisel ning publikatsiooniks ettevalmistamisel.

Laboratoorse hematoloogia töörühm (juh Marika Pikta, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla).

Laboratoorse hematoloogia töörühm tegeles projektiga „Hemogrammi referentsväärtuste harmoniseerimine Eestis". Laboriarstide sektsioon arutas projekti 01.11.2018 koosolekul ja andis selle jätkamisele heakskiidu. Vaadati üle kõikide referentsisikute kliinilised andmed ja täpsustati referentspopulatsiooni. 14.01.2019 andis ELMÜ juhatus heakskiidu andmete statistiliseks analüüsiks ja statistiku kaasamiseks töövõtulepingu alusel.

Urogenitaalinfektsioonide diagnostika (UGID) töörühm

(juh Kai Jõers, SA TÜK ühendlabor).
2018. aastal parandati UGID-i töörühma liikmetega tervisetehnoloogia hindamise raportit „Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina". Raport koostati Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi poolt. Raporti lõplik versioon on hetkel koostamisel. 2018. aastal lõpetas UGID-i töörühma alla kuulunud kvaliteedigrupp oma tegevuse, grupp liideti ELMÜ kvaliteedirühma koosseisu.

Voolutsütomeetria töörühm

(juh Eva Reinmaa, SA TÜK ühendlabor).
Töörühmas osalemiseks avaldasid soovi TÜK ühendlabori ja PERH-i diagnostikakliiniku voolutsütomeetria spetsialistid ja hematopatoloogid (kummastki haiglast 1 laborispetsialist ja 1 hematopatoloog). Edaspidi loodame kaasata ka teiste, voolutsütomeetrilisi uuringuid teostavate haiglate esindajaid.

Töörühma koosolekuid ei toimunud, kuid meilivahetuse teel ühtlustati TÜK ühendlaboris ja PERH-i diagnostika-

kliinikus kasutatavaid vere lümfotsüütide alaklasside referentsväärtused.

2019. aasta esimeseks kohtumiseks on planeeritud NOPHO ALL together 2018 protokolliga seotud laborite ja klinitsistide kohtumine.

Kokkuvõtte ELMÜ kodulehe töörühma tegevusest 2018. aastal

Kodulehe töörühm jõudis 2018. aastal oma suure eesmärgini ehk 14.06.2018 oli uus koduleht valminud, asjakohane info vanalt kodulehelt üle tõstetud ning koduleht kõigile avalikult kättesaadav. Kodulehe kujundus sai lõppviimistluse lähtuvalt uuest ELMÜ logost ja selle värvidest. Viljakas koostöös ELMÜ töörühmade juhtidega said kaasajastatud töörühmasid puudutavad materjalid, mis moodustavad kõige suurema osa kodulehe sisust.

RAHVUSVAHELINE TEGEVUS

ELMÜ liige Agnes Ivanov osaleb liikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety".

2018. aastal otsustas IFCC-WG-LEPS-i töörühm edendada kvaliteedi indikaatorite kasutamist. Selleks valiti riikidest, mis ei ole töörühmas esindatud, üks vastutav isik. IFCC-WG-LEPS-i töörühma liikmed ja teiste riikide vastutavad isikud peaksid kvaliteedi indikaatorid oma riikides kasutusele võtma.

ELMÜ liige Agnes Ivanov osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC TF-POCT Working Group: „How should Glucose Meters be Evaluated for Critical Care". Töörühma eesmärgiks on anda välja juhend glükomeetrite kasutamiseks intensiivravi haigetel.

Töörühm esitas juhendi esimesed kaks osa „How Should Glucose Meters Be Evaluated For Critical Care, Terms of Reference 1 and 2" (kokku 48 lk) 10. detsembril 2017. Dokument kinnitati märtsis 2018.

Töörühma esimees Cynthia Bowman tutvustas juhendit 70-ndal AACC-i kongressil, 28.07.–2.08.2018 Chicagos, USA-s.

Juhendi järgmised kolm osa on praegu koostamisel.

ELMÜ juhatuse liige Marge Kütt osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas EFLM Science Committee Working Group „Patient Focused Laboratory Medicine".

Toimus töögrupi kokkusaamine Mannheimis 17.06.2018. Arutlusel olid veebipõhised lahendused patsientidele nende laboritulemuste edastamiseks. Hetkel on kõige paljulubavam Abbotti ettevalmistatav äpp, arutati selle lahenduse piloteerimisega seonduvat. Hinnati veebilehekülje LabTestsOnline (https://labtestsonline.org/) kasutatavust ja leiti see olevat väga hea. Lehekülg on tõlgitud mitmesse keelde ja oli arutlusel, kas oleks vajalik tõlkida see kõigisse keeltesse.

ELMÜ liige Anna Velts-Lindh osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC TF-YS „Task Force Young Scientists". Töörühm organiseeris sessioone kohalikel ja rahvusvahelistel konverentsidel. Anna Velts-Lindh pidas ettekande teemal „Succeeding as a young scientist" kahel konverentsil – 13th Hellenic Congress of Clinical Chemistry (Alexandroupoli, Kreeka) ja 2nd Convegno Gds SIBioC Young Scientists (Rooma, Itaalia).

ELMÜ liige Galina Zemtsovskaja osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (C-CB).

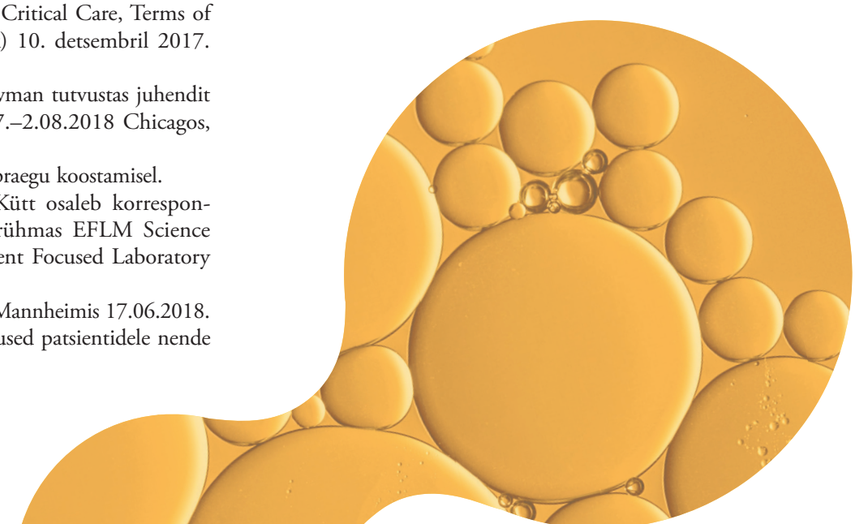
Töörühmas toimus valmiva artikli arutlus e-posti teel. Publikatsioon avaldati novembris 2018: Paul O. Collinson, Amy K. Saenger and Fred S. Apple, on behalf of the IFCC C-CB "High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers".

https://www.degruyter.com/view/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2018-1211/cclm-2018-1211.xml

Töörühm uuendas oma veebileheküljel olevad tabelid südamemarkerite (troponiin T ja troponiin I, BNP ja NT-proBNP) analüütiliste karakteristikute kohta, mis edastati ELMÜ südamemarkerite töörühma liikmetele.

Marina Ivanova tegevus The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Eesti esindajana ja Helle Järve tegevus EUCAST-i seente ravimtundlikkuse määramise (AFST) töögrupi töös on kajastatud kliinilise mikrobioloogia sektsiooni aruandes.

Aruandeperioodil ELMÜ juhatuse liikmetele töötasu ei makstud.



Analüüsitulemuste tõesuse tagamine.

Riikideüleste ühingute püüdlused ja iga üksiku haiglalabori roll

Elina Aleksejeva
tootearenduse ja kvaliteedikontrolli vanemjuht,
HansaBioMed Life Sciences

Üle-eelmise aasta lõpus toimus Pariisi lähistel Sevrés' Laborimeditsiini Mõõtejälgitavuse Ühendkomitee (JCTLM) iga kahe aasta tagant peetava kokkutuleku raames töötuba, mille põhifookuses olid analüüsitulemuste tõesuse tagamisega seotud väljakutsed ja arengud.

Kaks päeva väldanud töötoa jooksul võtsid sõna laborimeditsiini, metroloogia ja akrediteerimise ühenduste juhid ning erialaspetsialistid. Toimus ka teaduspostrite sessioon. Osalesin töötoas kliinilise keemia laborispetsialistina ning leidsin, et kuuldu ja õpitu võiks huvi pakkuda ka teistele – eriti kuna paljud sõnavõtud rõhutasid spetsialistide vastutust ja võimalust mõjutada ning parendada laborimeditsiinis toimuvat läbi hangete tehnilise spetsifikatsiooni määratlemise ning diagnostikavahendite sõltumatu verifitseerimise kaudu.

Laborimeditsiini Mõõtejälgitavuse Ühendkomitee tekkelugu

Laborimeditsiini Mõõtejälgitavuse Ühendkomitee (JCTLM) asutati 2002. aastal järgnevate ühingute poolt: rahvusvaheline mõõtude ja kaalude büroo BIMP, rahvusvaheline kliinilise keemia ja laboratoorse meditsiini föderatsioon IFCC ja rahvusvaheline laborite akrediteerimise ühendus ILAC. Vajadus erialaspetsialiste kokku viia oli suur, sest direktiiv meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite kohta 98/79/EÜ, mille põhjal tootjad saavad loa turustada diagnostikavahendeid, on ebapiisavate nõudmistega, tagamaks, et IVD seadmega saadud analüüsitulemus on rutiinsete kliiniliste otsuste tegemiseks kõlbulik. Direktiiv küll kohustab tootjat loetlema analüütilisi näitajaid (näiteks täpsus, avastamiskünnis ja mõõtmispiirkond) ja tagama informatsiooni kättesaadavuse kalibreerimise jälgitavuse kohta, kuid ei määratle arvulisi ega kvalitatiivseid eesmärke, mida vastav diagnostikavahend peab täitma. Järelikult ainuüksi CE-märgis ei taga, et diagnostikavahendiga saadud tulemus on meditsiiniliselt asjakohane ning selle sobivuse hindamine sõltub palju erialaspetsialisti pädevusest. Selleks, et hõlbustada IVD tootjatel paremate diagnostikavahendite tegemist, loodigi JCTLM. Ühendkomitee esmane eesmärk on olnud koondada infot kvaliteetsetest etalonainetest ja referentsmõõtmisprotseduuridest ning luua andmebaas, mida tootjad saaksid tooteareenduses kasutada. Ühtlasi on ühendkomitee tegelenud spetsialistide kooli tamisega, et tõsta teadlikkust metroloogia printsiipidest ja kaasuvatest probleemidest laborimeditsiinis.

Etalonmaterjalide ja -mõõtmisprotseduuride andmebaas

Laborimeditsiinis mõõdetakse tuhandeid erinevaid analüüte – osa analüüside puhul sisaldab jälgitavusahel kõiki komponente, osa puhul mitte. JCTLM on jaotanud analüüdid kahte nimekirja. Esimesse kuuluvad ained, millele on olemas primaarne puhas etalonaine ja referentsmõõtmisprotseduur ning mis on seega jälgitavad kuni SI-ühikuni. Teise nimekirja kuuluvad ained, millele on omistatud väärtused tuginedes rahvusvaheliselt kokkulepitud protokollile ning mis pole jälgitavad SI-ühikuni. Esimesse nimekirja kuulub enamik kliinilise keemia analüütidest ja steroidhormoonid ning teise nimekirja kuuluvad näiteks nakkustekitajate uuringud, kasvajamarkerid, hüübimisuuringud.

JCTLM on teinud andmebaasi referentsainetest, mõõtmisprotseduuridest ja referentslaboritest, mis on vastavuses asjakohaste ISO-standardi nõuetega. Uute referentsmaterjalide ja mõõtmisprotseduuride puhul kontrollitakse samaväärsuse määra (ingl k *equivalence*) olemasolevate materjalide ja protseduuride suhtes. Teisisõnu kont-

JCTLM-i töötoas ja kokkutulekul osalejad Pariisi lähistel Sevrés' BIMP-i peahoone ees. BIMP on SI-süsteemi peakontor. Siin hoiti sada aastat tagasi esimest kilogrammi etaloni ja meetri etaloni.

rollitakse, et uuest materjalist mõõdetud väärtus või uue mõõtmisprotseduuriga saadud väärtus jääks lubatud kõrvalekalde piiridesse olemasolevate referentside suhtes. Samas ei kontrollita mõõtmistulemuste ülekantavust (ingl k *commutability*) – teisisõnu seda, et referentsainest saadakse sama tulemus, mis patsiendi materjalist. Juhul kui referentsaine ja tootja kalibraator ei ole ülekantavad, siis saadakse patsiendimaterjali analüüsides alati nihutatud mõõtmistulemus.

Töötoas toodi välja, et andmebaasi pole viimastel aastatel lisandunud uusi referentsmeetodeid, küll aga on suurenenud referentsmõõtmisi teostavate laborite ja märkimisväärselt ka referentsmaterjalide hulk. Referentsmõõtmiste pakkujate arv on hüppeliselt tõusnud Hiinas, kuid turuliider on hetkel endiselt Saksamaa. Referentsaineid toodab kõige rohkem USA metroloogiainstituut NIST, talle järgneb Euroopa Liidu JRC ning Inglismaa metroloogiainstituut.

Valdkonnaspetsiifilised väljakutsed standardite ja kalibraatorite tegemisel

Meditsiinilise otsuse tegemisel arvestatakse analüüsitulemusega lähtudes kas otsustuspiirist, referentsvahemikust või patsiendi eelnevast tulemusest. On teada-tuntud tõde, et eri tootjate puhul on need parameetrid meelehärmi tekitavalt sageli erinevad. Põhjuseid sellele on mitmeid.

Esiteks võib esineda probleeme ka nende analüütide puhul, millel on nii primaarne etalonaine ja sekundaarne referentsmaterjal kui ka referentsmõõtmisprotseduur. Kui tootja kasutab kalibraatorile väärtuse omistamiseks referentsmõõtmisprotseduuri, siis probleemide teke on vähetõenäoline, ehkki siiski võimalik, sest võib juhtuda, et tootja reagent on väga ebatäpne ning seega võib mõõtemääramatus olla liiga suur. Kui kalibraatorile väärtuse omistamiseks kasutatakse referentsmaterjali, millel pole tõestatud ülekantavuse omadust, võib juhtuda, et referentsmaterjali suhtes saadud kalibratsioonikõver erineb sellest, mida saadaks patsiendimaterjali kasutades. Näiteks saadi aru, et kaltsiumi reagendid, mille kalibraatorid on jälgitavad kuni kaltsiumi referentsaine NIST SRM 915-ni, annavad madalamaid mõõtmistulemusi võrreldes teiste reagentidega. NIST SRM 915 on kaltsiumkarbonaadi lahus, samas kui paremad referentsained olid seerumipõhised.

Teiseks analüütide puhul, millel puudub etalonaine ja referentsmõõtmisprotseduur, teeb iga tootja firmasisese kalibraatori, millel puudub igasugune seos rahvusvaheliste standarditega ning seetõttu on tõenäoline, et eri tootjate diagnostikavahenditega saadakse eri tulemused. Eriti ilmekas on see immuunmeetodil põhinevate analüüside puhul, sest võib juhtuda, et eri tootjad kasutavad reagentides antikehi, mis on reaktiivsed eri epitoopide suhtes. Sellest tulenevalt ei kaasne patsiendile kahju juhul, kui iga tootja määrab referentsvahemikud ja otsustuspiirid korrektselt.

Ühtlasi peab meeles pidama, et osa molekule on väga komplekssed ja ebastabiilsed, mistõttu nii referentsainete kui ka kalibraatorite valmistamine on raskendatud. Siiski on suudetud leida häid lahendusi. Näiteks glükeeritud hemoglobiini puhul selekteeriti üks stabiilne piirkond (HbA1c), mille kvantiseerimine on esinduslik kogu molekulile. Mikroobide puhul on näiteks välja pakutud limiteeriva PCR-i meetod, et kindlaks määrata DNA-molekulide hulk, mis on võrdeline mikroobide hulgaga. Ensüümide puhul on defineeritud ranged protokollid, mis loetlevad reaktsioonitingimused, mille juures ensüümi tööd hinnatakse.

Välise kvaliteedikontrolli skeemidest

Et saada head ülevaadet analüüsi standardiseeritusest, on laborimeditsiini spetsialistidele suurepäraseks abivahendiks välise kvaliteedikontrolli andmed. Väliskontrolliskeemid jaotatakse neljaks, tuginedes sellele, kuidas on referentskontsentratsioon määratud: 1) võrreldakse referentsmaterjaliga, 2) võrreldakse referentsmeetodiga saadud mõõtmistulemuse suhtes, 3) võrreldakse "eeskujulike" laborite saadud keskmise mõõtmistulemusega või 4) võrreldakse osavõtvate laborite keskmise mõõtmistulemusega. Tõesuse hindamiseks on parimad skeemid 1 j 2. Paraku on kõige levinum skeem number 4, mis küll võimaldab osavõtval laboril oma tulemust meetodi- ja tootjapõhiselt hinnata, kuid ei võimalda üheselt hinnata, kas saadud tulemus on tõene – seda saab väita ainult siis, kui spetsialist on tutvunud vastava analüüdi jälgitavusahela ning teadaolevate andmetega erialases kirjanduses.

Lõppsõna

Seoses probleemidega jälgitavusahela mittetoimimise osas on mõnevõrra anekdootlikult mõeldud, et ehk peaks muutma JCTLM-i nime nii, et T-täht esindaks mõistet *trueness* ehk tõesus, mitte *tracebility* ehk jälgitavus nagu siiamaani – seda seepärast, et jälgitavusahela eesmärk on just tagada standardiseeritult tõesed mõõtmistulemused, mitte lihtsalt tagada jälgitavust.

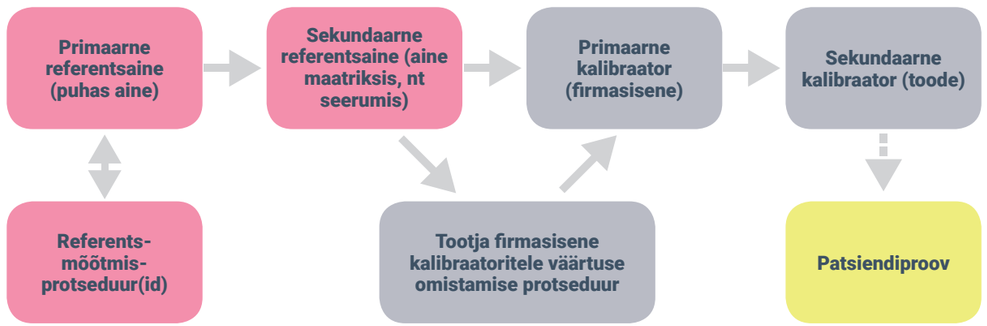
Töötoast möödunud aja jooksul on toimunud positiivsed arengud regulatsioonide osas. Direktiiv meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite kohta 98/79/EÜ asendatakse 2022. aasta maiks *in vitro* diagnostikavahendite regulatsiooniga IVDR, mis tagab teavitatud asutuste ja vastavalt ka erialaspetsialistide suurema panuse diagnostikavahendite kontrollis. Ühtlasi tegeleb ISO tehniline komitee TC212 asjakohaste standardite eeskirjade parendamisega, et kalibreerimisastendiku eri mudelid, harmoniseerimise protokollid kõrgemate referentsainete puudumise korral ja lõppkasutaja (haiglalabor) vajadused oleks täpsemalt kirjeldatud. Need positiivsed arengud poleks toimunud juhul, kui laborimeditsiini spetsialistid poleks valdkonna probleeme kirjeldanud, nii et vastutus diagnostikavahendite kvaliteedi hindamises lasub lõppkokkuvõttes ikkagi haiglalaboril.

Tänusõnad

Sooviksin tänada Lääne-Tallinna Keskhaiglat, kes võimaldas mul JCTLM-i töötoast osaleda ning Mehis Bakhoffi, Martin Pisarevi ja Sergei Mihhailovit asjalike arutelude eest laborimeditsiini teemadel.

Kasulikud andmebaasid:

- JCTLM Database of higher-order reference materials, measurement methods/procedures and services.
- https://www.bipm.org/jctlm
- The International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. https://www.harmonization.net



Kalibreerimisastendiku ehk jälgitavusahela skeem. Kõik patsiendiproovist saadud tulemused on jälgitavad kalibreerimisastendiku mingi aineni – mõnel juhul primaarse standardini ja seega SI-ühikuni (nt glükoos), mõnel teisel juhul vaid tootja firmasisese referentsaineni (nt Rubella-vastane IgM). Primaarseid ja sekundaarseid referentsaineid ehk standardeid toodavad metroloogiainstituudid ja rahvusvahelised organisatsioonid. Samuti teostavad nad referentsmõõtmisprotseduure ja referentslaborite seiret. Kalibreerimisastendiku iga astmega suureneb paratamatult mõõtemääramatus.

HbA1c ja diabeet

Teise tüübi diabeeti haigestumise kasv on suur probleem üle maailma, aga ka meil Eestis. Seetõttu on parima ravi jaoks väga oluline, **et haiguse avastamiseks oleks efektiivne abivahend.**

Karit Krause
tootejuht, Mediq Eesti

Diabeedi tuvastamiseks ja jälgimiseks on erinevaid meetodeid, kuid II tüübi diabeedi puhul peetakse parimaks erütrotsüütides oleva hemoglobiini ühe kindla variandi mõõtmist. Nimetatud hemoglobiini modifikatsioonil – HbA1c – on stabiilne glükoosi lisand seotud β-ahela N-terminaalsesse osasse.

Normaalse täiskasvanud inimese hemoglobiin koosneb põhiliselt kolmest hemoglobiini tüübist: HbA (α2β2) 97%, HbA2 (α2δ2) 2,5% ja HbF (α2γ2) 0,5%. Ligikaudu 6% kogu hemoglobiin A-st on HbA1, mis omakorda koosneb HbA1a, HbA1b ja HbA1c.

HbA1c peegeldab glükeemilise tasakaalu tagasiulatuvat ja kumulatiivset glükeerituse indeksit viimase 120 päeva jooksul enne analüüsi tegemist. Analüüsi saab teostada igal hetkel inimese päevast, see ei vaja paastuperioodi.

Aastate jooksul on hakatud HbA1c määramist kasutama diagnostilise testina. Seda tutvustati esmalt 2010. aastal Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni ja aastal 2011 WHO poolt. Glükeeritud hemoglobiini normaalväärtus jääb alla 5,7% ning eeldiabeedi patsientidel vahemikku 5,7–6,4%.

HbA1c määramiseks saab kasutada erinevaid meetodeid lähtuvalt erinevate hemoglobiinide elektroforeetilistest ja kromatograafilistest omadustest.

Meetodid HbA1c määramiseks

Immuunanalüüs mõõdab glükeeritud β-ahela N-terminaalse otsa vastaseid monoklonaalseid või polüklonaalseid antikehi, kuid et antikehade seondumiskoht on hemoglobiini modifikatsioone (näiteks HbS (sirprakne aneemia), HbC, HbE, HbM ja HbD) põhjustavate aminohapete kohast ülespoole, siis ei võta immuunotest neid muutusi arvesse.

Ioonvahetus-kromatograafia puhul eristatakse HbA1c ja HbA0 väikest erinevust nende isoelektrilises punktis. **Afiinsuskromatograafia** (boronaat) kasutab glükoosi ja glükeeritud hemoglobiini spetsiifilist interaktsiooni immobiliseeritud boorhappele. Ioonvahetus- ja afiinsuskromatograafia arvutavad HbA1c hulka võrduste alusel, eeldusel, et seatud koefitsiendid kehtivad alati samamoodi.

HPLC separeerib HbA1c ja muud plasma komponendid uuritavate fraktsioonide ning HPLC kolonni sisepinna keemiliste interaktsioonide alusel. Lisaks stabiilsele HbA1c-le on veres olemas ka labiilne HbA1c, mille puhul on glükoos seotud aldimiin-sidemega – laguneb üsna kiiresti ning HbA1c muutub tagasi HbA0-ks ehk mitteglükeeritud hemoglobiiniks. HPLC puhul ei suudeta eraldada HbA1c ja HbA1c labiilset vormi.

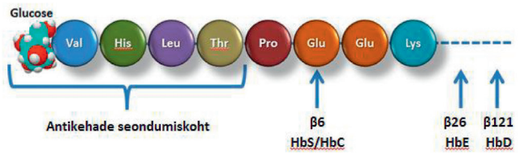
Samuti mõjutab HPLC puhul HbA1c mõõtmist karbamüleeritud Hb, kuna karbamüleerimine ei muuda HbA0-i elektrilist laengut ning CHb ja HbA1c separatsioon ei ole täielik. Karbamüleerimine esineb ka normaalsetel indiviididel, kuid palju kõrgemal tasemel ureemilistel patsientidel.

HbA1c analüüs kapillaarelektroforeesil ning lisaväärtused

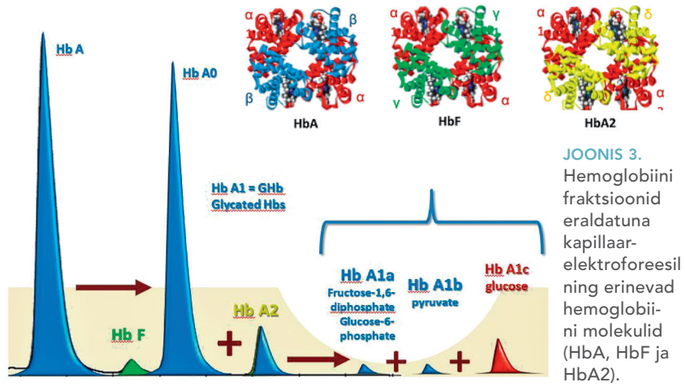
Kapillaarelektroforees on instrument, mis pakub olulisi kliinilisi eeliseid glükeeritud hemoglobiini (HbA1c) määramiseks ning ka mitmeid lisaväärtusi.

JOONIS 1. Glükoos on stabiilselt seotud hemoglobiini *β*-ahela N-terminaalse osaga.

JOONIS 4. Immuunotesti interferents



JOONIS 2. HbA1c molekul



JOONIS 3. Hemoglobiini fraktsioonid eraldatuna kapillaarelektroforeesil ning erinevad hemoglobiini molekulid (HbA, HbF ja HbA2).

HbA1c määramisel II tüübi diabeedi seisukohalt otsime just sellist fraktsiooni, millel on glükoos stabiilselt ketoamiinsidemega seotud hemoglobiini β-ahela N-terminaalsesse ossa. Pea sama oluline on ka teiste Hb fraktsioonide kvantitatiivne hindamine, mida saab samuti kapillaarelektroforeesil teostada.

Kapillaarelektroforees kasutab laetud molekulide elektroforeetilist liikumist spetsiifilise pH-ga aluselises puhvris. Eraldamine toimub ka elektrolüütide pH ja elektroosmootse voolu järgi. Erinevate hemoglobiini fraktsioonide eraldamine viiakse läbi väikese siseläbimõõduga ränioksiidiga kaetud kapillaartorudes ettemääratud ja kindla temperatuuri ning pinge tingimustes.

Kapillaarelektroforeesi üks tugevustest seisneb selles, et suudab anda HbA1c täpse tulemuse ilma analüütiliste segajateta nagu näiteks labiilne HbA1c, karbamüleeritud hemoglobiin (cHb on suurenenud ureemilistel patsientidel), või ka kõige sagedamini esinevad hemoglobinopaatiad. See saavutatakse hemoglobiini modifikatsioonipiikide täielikul eraldamisel HbA1c ning HbA0 piikidest.

Enamgi veel, meetod on lineaarne laias üldhemoglobiini kontsentratsioonide vahemikus ning seetõttu ei mõjuta HbA1c mõõtmistulemusi ka aneemia.

Hemoglobiini patoloogilised muutused koguses või kvaliteedis, võivad mõjutada erütrotsüütide eluiga. Kõik füsiopatoloogilised seisundid, mis mõjutavad punaste vererakkude eluiga, võivad viia tulemuste vale interpretatsioonini, seega on need muutused arstile interpreteerimiseks ja raviplaaniks vajalikud, sest tavapärased HbA1c väärtused ei ole sel juhul enam sobivad.

Keskmine RBC (erütrotsüütide) eluiga hematoloogiliselt normaalsete ning Hb modifikatsiooniga indiviididel:

Hb	RBC keskmine eluiga päevades
Hb A	120
Hb S	93
Hb E	Pole andmeid
Hb C	87
Hb D	115

Kvalitatiivsete hemoglobinopaatiate (ehk hemoglobiini modifikatsioonide) korral erineb defektne hemoglobiin normaalsest üksikute aminohapete asetuse poolest (kirjeldatud on üle 900 variandi, kuid 99% langevad nelja kategooriasse: S, C, E ja D). Tuginedes WHO-le on hemoglobinopaatiad ülemaailmselt enimlevinud autosoomsed retsessiivhaigused, mil ligikaudu 7% kogu populatsioonist on anormaalse hemoglobiini geeni kandjad. Esinemissagedus on suurem Aafrikas, Aasias ja Vahemeremaades, kuid viimastel aastatel on migratsiooni tõttu laialdasemalt levinud ka mujale.

Täpsemateks soovitusteks HbA1c erinevate referentsvahemike määramiseks on vaja rohkem uuringuid, kuid üldiselt peaks vähenenud punaste vererakkude elueaga olema seatud madalamad sihtväärtused. Teadmine patsiendile hemoglobinopaatia kandmisest on oluline kapillaarelektroforeesi lisaväärtus pereplaneerimise ja geneetilise nõustamise seisukohalt.

Kvantitatiivsete hemoglobinopaatiate alla kuuluvad persisteeriv HbF ja talasseemiad, mille korral on vähenenud kas alfa- või β-ahela sünteesimine.

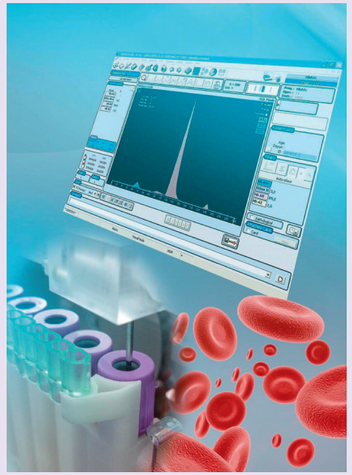
Üldiselt asendatakse inimese organismis esimeste elukuude jooksul looteaegne hemoglobiin (HbF) HbA-ga, kuid teatud haiguste korral HbF tase tõuseb. Näiteks β-talasseemia, sirprakse aneemia, aneemia, leukeemia, kilpnäärme ületalitluse, insuliinsõltuva diabeedi, aga ka päritud kõrge HbF taseme ja raseduse korral. Kõrgenenud HbF tase mõjutab HbA1c mõõtmistulemusi immuun-, afiinsus- ja ioonvahetusmeetodite puhul.

Rahvusvahelisele Talasseemia Föderatsioonile (*Thalassemia International Federation*) andmetele tuginedes, on 1,5% maailma elanikkonnast mõne talasseemia tüve kandjad. Kuigi talasseemia kerge vormiga patsiendid on tavaliselt asümptomaatilised, arvatakse, et see siiski mõjutab punaste vererakkude eluiga ning arstid peaksid arvestama sellega, et tavalised HbA1c väärtused ei pruugi neile patsientidele kohaldatavad olla. Talasseemiaga patsientidele puuduvad hetkel konkreetsed HbA1c väärtused. Lisaks eelmainitud põhjustele, on teadmine talasseemia olemasolust väga oluline ka fertiilses eas inimestele.

Kapillaarmeetod on ainus rutiinne HbA1c meetod, mis on võimeline täpselt määrama HbA2 fraktsiooni, mistõttu saab seda kasutada β-talasseemia sõeluuringuks. Kuna rauapuudus võib HbA2 fraktsiooni vale vähenemise ja normaliseerumise põhjustada ning seeläbi β-talasseemia uuringut raskendada, on seisundi diagnoosiks siiski vajalikud põhjalikumad uuringud.

* * *

Kapillaarelektroforeesi abil on võimalik II tüübi diabeedi ja hemoglobinopaatiate ravis teha suuri edusamme. Laborite tagasiside ja hinnang mujal maailmas pärast meetodi kasutuselevõttu on olnud suurepärane.



JOONIS 5. Sebia foreesiprogramm.

Sebia kui juhtiv kapillaarelektroforeesi tootja

Tootja aastast 1967. Enam kui 50 aastaga on Sebiast saanud maailma juhtiv kliinilise valguelektroforeesi seadmete ja reagentide pakkuja. Sebia edu püsib kolmel sambal: tehnoloogiliselt kõrge tase, arendus- ja teadustöö kasutamine tootmises ning kliendikesksus.

Valikus on kolm kapillaarelektroforeesi instrumenti, mille HbA1c mõõtetulemused on identsed, kuid instrumentide töömaht erinev.

Sebia kapillaarelektroforeesi abil HbA1c mõõtmine on kooskõlas IFCC-ga (*International Federation of Clinical Chemistry*). Lisaks on meetod läbinud NGSP-i (*National Glycohaemoglobin Standardisation Program*) sertifitseerimise.

Kas **laborimeditsiin** suudab rahuldada tänapäevaseid troponiini määramisega seotud vajadusi?

2018. aastal avaldasid suurimad kardioloogiaseltsid uued juhised. Troponiine peetakse ägeda müokardiinfarkti diagnoosimisel üheks olulisemaks markeriks. See kätkeb endas märkimisväärseid nõudmisi kõigile, kes töötavad kliinilise keemia alal nii laborites kui ka diagnostikatööstuses.

Per Simonsson
Siemens Healthineers

Ameerika Kliinilise Keemia Assotsiatsioon (*American Association for Clinical Chemistry*; AACC) ning Rahvusvaheline Kliinilise Keemia ja Laborimeditsiini Föderatsioon (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; IFCC) on välja andnud soovitused, millega laborid peavad troponiini uute kõrgtundlike testide kasutusele võtmisel arvestama (1). Kõnealuste soovituste koostajad on valdkonna eksperdid ja arvamusliidrid – Wu, Apple, Christenson, Jaffe jt.

Kvaliteedikontroll

Suurema tundlikkusega meetodite kasutusele võtmise korral on vajalikud ka uued kvaliteedikontrolli materjalid. Seda tingib vajadus leida paremad võimalused kvaliteedikontrolliks olulises vahemikus, mis on troponiini avastamispiirist kuni 99. protsentiilini. See on vahemik, kus analüütiline kvaliteet on südamelihase kahjustuse varajase tuvastamise seisukohast kriitilise tähtsusega. Samuti on oluline kasutada kontrollmaterjale, mis jääksid kliinilise otsuse langetamise piiride lähedale. Kvaliteeti tuleb kontrollida pikema ajaperioodi vältel, mis võimaldab selgitada välja, kas meetodid tagavad järjepideva kvaliteedi, ning tuvastada, kas meetodi toimivuses on kõrvalekaldeid.

Avastamispiir ja ühikud

Meetodi valideerimisel tuleb hinnata avastamispiiri (*Level of Detection*; LoD), mida peab seejärel vähemalt kord aastas kontrollima, et teada, millisele tasemele mõõdetavad troponiini tasemed jäävad. Ameerika Ühendriikides eeldab toiduja ravimiamet (*Food and Drug Administration*; FDA) sellise määramispiiri (*Level of Quantification*; LoQ) kasutamist, kus variatsioonikordaja (*Coefficient of Variation*; CV) on 20%. Veelkord tuleb rõhutada meetodi pikaajalise stabiilsuse olulisust. Ka väikestel erinevustel võivad olla märkimisväärsed kliinilised tagajärjed. Kõrgtundlike meetodite puhul tuleb tulemusi kajastada täisarvudes ja kasutada ühikut ng/l, seda eeskätt selleks, et eristuda vähem tundlikest meetoditest, näiteks patsiendimanustest (*Point Of Care*; POC) uuringutest.

Soospetsiifilised referentsvahemikud

Kuigi naiste puhul madalama ja meeste korral kõrgema troponiiniläve kasutamise kliinilised kasutegurid pole teaduslikult tõendatud, on soovitatav rakendada soospetsiifilisi läviväärtusi. Sellega seonduv probleem puudutab adekvaatse vaadeldava üldkogumi määratlemist. Nagu Collinson on näidanud, võib 99. protsentiil varieeruda olenevalt sellest, kui ranged on vaadeldava üldkogumi valikukriteeriumid (2). Siinkohal ei soovitata siiski kasutada vanusespetsiifilisi referentsvahemikke, v.a eakatel patsientidel.

Kõrgtundliku troponiini definitsioon

Kõrgtundlikkus kui mõiste osutab troponiini analüüsidele, millel on otsuse langetamise läve juures head täpsusnäitajad, ning analüüside suutlikkusele tuvastada troponiini enam kui 50%-l tervete uuritavate populatsioonist. Kuna kliiniliselt asjakohasemad kriteeriumid puuduvad, on eksperdid seisukohal, et peaksime jääma selle definitsiooni juurde.

Tervete uuritavate populatsiooni valik mõjutab seda, kui suurel protsendil uuritavatest on troponiini vereringes mõõdetavas kontsentratsioonis. Ameerika Kliinilise Keemia Assotsiatsioonil on proovide biopank, mis seda võimaldab uurida ning hõlbustab erinevate meetodite tundlikkuse võrdlemist. Uue soovituse kohaselt tuleks 50% reeglit kohaldada nii meestele kui ka naistele. Juhul kui meetodiga ei saa troponiini tuvastada enam kui 50%-l arvatavalt tervete uuritavate populatsioonist, ei tohiks seda liigitada kõrgtundlikuks (3). Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiamet ei klassifitseeri praegust troponiin T analüüsi seetõttu kõrgtundlike meetodite alla (4). Sellest tulenevalt on testi nimetus Ameerika Ühendriikides Gen 5 cTnT.

Kliiniline koostöö

Esile on tõstetud klinitsistide ja labori vahelise tiheda koostöö olulisust. Klinistsistid, kes kasutavad troponiini analüüsitulemusi diagnooside määramisel, peavad olema kursis meetodi funktsioonivõimega ning olema teadlikud näiteks sellest, et hemolüüsiga võivad teatavate analüüside puhul kaasneda valepositiivsed tulemused. Samuti võivad põhjustada interferentsi näiteks HAMA, makrotroponiin ja biotiin. Teise teadaolevalt valepositiivseid tulemusi andva tegurina on esile tõstetud troponiin T kõrgem tase lihashaigustega patsientidel. Valdkonnas on soovitatav täiustada tegevuspraktikaid, vähendamaks valepositiivseid või valenegatiivseid tulemusi põhjustavat interferentsi.

Veel üks segadust tekitav faktor hõlmab troponiinide standardiseerimise ebapiisavust. Patsientide ühest haiglast teise suunamisel on äärmiselt tähtis, et klinitsistid omaksid teadmisi nii enda haiglas kui ka teistes haiglates kasutatavast analüüsist. Igal juhul on oluline, et kasutusel olev troponiini määramise meetod oleks kindlaks tehtud, eriti siis, kui kasutatakse vähese tundlikkusega patsiendimanuseid analüüse.

Meetodite erinevused ja ühtlustamine

Meetodid erinevad tulenevalt preanalüütilistest ja analüütilistest teguritest. Publikatsioonides tuleb tähelepanu juhtida erinevates teadusuuringutes kasutatavatele troponiini määramise meetoditele, et tulemusi saaks õigesti tõlgendada. Vastasel juhul ei ole kliinilised uuringud üksteisega võrreldavad. Siinkohal ei usu eksperdid, et tulevikus troponiiniga seotud kriteeriumeid standardiseeritakse, kuid saadaval olevate referentsmaterjalide abil on võimalik meetodeid võrrelda ja ühtlustada.

Aeg analüüsitulemuse saamiseni

Troponiinide määramisel peaks aeg analüüsitulemuse saamiseni olema lühem kui 60 minutit – siin peetakse silmas aega vereproovi võtmisest kuni tulemuste jõudmiseni klinitsistideni. Selle mõõtmine ja saavutamine võib olla keeruline. Seega tuleb seada eesmärgiks, et proovi laborisse jõudmisest analüüsitulemuste saamiseni kuluv aeg ei oleks pikem kui 60 minutit.

Troponiini kineetika

Südamerakkude kahjustumise välistamiseks võidakse teatavatel juhtudel kasutada mittetuvastatavat troponiini taset. Ägeda müokardiinfarkti diagnoosimine põhineb aga troponiini taseme tõusul ja/või langusel, mis eeldab korduvat proovivõtmist aina lühemate ajaintervallidega, milleks praegu on ette nähtud üks tund. See omakorda teeb vajalikuks arutelud klinitsistidega, et selgitada välja, kuidas tuleks kasutatava meetodi eripära ja erinevaid bioloogilisi muutujaid arvesse võttes määratleda troponiini taseme muutus.

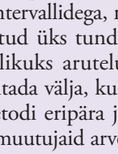
Selleks, et tagada troponiini taseme väikeste erinevuste tuvastamine, on kriitilise tähtsusega kõrge analüütiline täpsus. Kuna intraindividuaalne varieeruvus on märgatavalt väiksem kui populatsioonis, siis on oluliselt tõhusam kasutada troponiini kineetikal põhinevat diagnostilist lähenemist. Vajalikud on täiendavad uuringud ning laborispetsialistide ja klinitsistide vahelised arutelud. Ägeda müokardiinfarkti kahtlusega patsientide puhul troponiini kineetikat arvestava lühema ajaraami kasutamise toetamine eeldab kliinilisi uuringuid. Ilmselgelt tuleb troponiini madalamate kontsentratsioonide juures täheldatavat kineetikat kajastada alati absoluutarvudes.

Ameerika Kliinilise Keemia Assotsiatsiooni ning Rahvusvahelise Kliinilise Keemia ja Laborimeditsiini Föderatsiooni soovitustes rõhutatakse vajadust suure täpsuse ja hea pikaajalise stabiilsusega kõrgtundlike meetodite järele, eelkõige mõõtepiirkonna alumise läve juures. Tänapäeval omavad tähtsust analüüsi avastamispiiri ja 99. protsentiili sisse jäävad troponiini tasemed, sest need on näitajad, mida kasutatakse esmases akuutses diagnostikas ägeda südamehaiguseta patsientide kiireks välistamiseks. Eesmärk on vähendada erakorralise meditsiini osakonna koormust ning anda patsiendile vahetult pärast haiglasse saabumist kiirem ja usaldusväärsem hinnang.

Praegune metodoloogia ei vasta alati nendele nõuetele. Panteghini liigitab soovitusi puudutavates märkustes teatavad tänapäevased meetodid niinimetatud kõrgtundlike meetodite alla (4). Lisaks tuleb arendada patsiendimanuseid meetodeid, mis olid mõnda aega huvi keskpunktis, kuid millele ei pöörata enam samavõrra tähelepanu.

Tänapäeval on kõige keskmes kõrgeima tundlikkusega troponiinitest – analüüs, mis annaks võimalikult vähe valepositiivseid ja valenegatiivseid tulemusi ning tagaks samal ajal pikaajalise kvaliteedi ja stabiilsuse.

Tänapäeval omavad tähtsust avastamispiiri ja 99. protsentiili sisse jäävad troponiini tasemed, sest need on näitajad, mida kasutatakse esmases akuutses diagnostikas ägeda südamehaiguseta patsientide kiireks välistamiseks.



Kiiremaks diagnostikaks ja patsiendi raviks
ENNE: 3–6 tundi
NÜÜD: 1–3 tundi

Kui meetodiga ei saa troponiini tuvastada rohkem kui 50%-l arvatavalt tervete uuritavate populatsioonist, ei tohiks seda liigitada kõrgtundlikuks. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiamet ei klassifitseeri praegust troponiin T analüüsi seetõttu kõrgtundlike meetodite alla.

Siemens Healthineersi kõrgtundlik troponiin I analüüs vastab kõigile kõrgtundliku meetodi nõuetele. Lisaks ei mõjuta seda biotiin ega hemolüüs, mis põhjustavad teadaolevalt interferentsi, millega võivad kaasneda ebaõiged tulemused ning sellest tulenev vale diagnoosi määramine rindkerevalu all kannatavatele patsientidele.

Viited

1. Wu, A. H. B., Christenson, R. H., Greene, D. N., Jaffe, A. S., Kavsak, P. A., Ordonez-Llanos, J., Apple, F. S. (2018). *Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* Clin Chem; 64: 645–655.

2. Collinson, P. O., Heung, Y. M., Gaze, D., Boa, F., Senior, R., Christenson, R., Apple, F. S. (2012). *Influence of Population Selection on the 99th Percentile Reference Value for Cardiac Troponin Assays.* Clin Chem; 58: 219–225.

3. Apple, F. S., Sandoval, Y., Jaffe, A. S., Ordonez-Llanos, J. (2017). *For the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care.* Clin Chem; 63: 73–81.

4. Panteghini, M. (2018). *How Clinical Laboratories May Improve Their Performance: The "High-Sensitivity" Troponin Paradigm.* Clin Chem; 64: 621–623.

Eesti Geenivaramust ja tagasisidest **geenidoonoritele**

Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu on suur rahvastikupõhine haiguste geneetilise tausta selgitamisele suunatud prospektiivne teadusuuring, millesse **on kaasatud juba ligikaudu 170 000 geenidoonorit.** 2019. aasta lõpuks on liitunud tõenäoliselt juba 200 000 inimest ning olemas on enam kui 150 000 geenidoonori geeniandmed.

Neeme Tõnisson, Triinu Temberg

Valdavale osale doonoreist koostatakse geenikiibi andmestik (>700 000 markerit üle genoomi). Umbes 5000 doonorile on koostatud kas täisgenoomi- või eksoomijärjestus. Geenivaramu tegutseb Eesti Vabariigi inimgeeniuuringute seaduse (IGUS) ja muude seadusaktide alusel. Geenidoonoritelt on võetud lai nõusolek nende kaasamiseks teadusuuringutesse. Kõik kitsamad Geenivaramu andmeid kaasavad teadusuuringud toimuvad eetikakomitee lubade alusel.

Geenivaramuga saab jätkuvalt liituda, sh raviasutustes. Nõusolekuvormi allkirjastamine ja terviseandmete täitmine toimub valdavalt digitaalselt kodulehe **geenidoonor.ee** kaudu. Võetud vereproovid peavad jõudma vähemalt 48 tunni jooksul Geenivaramu laborisse. Proovi peab kullerile üleandmiseni ja transpordiks hoiustama +4 kraadi juures.

Oleme 2017. aastast uurimisprojektide raames ning doonorite algatatuna andnud geneetilist tagasisidet. Nõustamisel on käinud üle 1500 geenidoonori. 2019. aasta lõpuks plaanime nõustada ca 2000 doonorit. Nn laia tagasiside andmine on projektipõhine teadusuuring, mis on saanud eetikakomitee heakskiidu. Geenivaramust väljastatavas raportis on kajastatud komplekshaiguste (nt II tüüpi diabeedi ja südame isheemiatõve), mõõduka haigestumisriskiga (hetkel alfa-1 antitrüptsiini puudulikkuse, trombofiilia, eksfoliatiivse glaukoomi ja täiskasvanuea hüpolaktaasia) ning farmakogeneetilisi (10 ensüümi ja transporterit, ligi 30 toimeainet) pärilikke riskifaktoreid. Võimalusel anname infot ka kõrge haigusriskiga seotud üksikute geenivariantide kohta; hetkel nt päriliku rinna- ja munasarjavähi, päriliku soolevähi, perekondliku hüperkolesteroleemia ja arütmogeense parema vatsakese hüpertroofia osas. Geenikandluste info väljastamisel oleme hetkel olnud tagasihoidlikud, kuna potentsiaalselt tähendab see testimisvajadust ka partnerile. Lisaks Geenivaramu pilootprojektile oleme koostöös Tartu Ülikooli Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja perearstidega alustanud riiklikust RITA meetmest rahastatud siirdemeditsiinilist pilootprojekti rinnavähi ja südame-veresoonkonna haiguste personaliseeritud ennetuseks vajalike geeniandmete ja nõustamise üleviimiseks meditsiiniasutustesse. See uuring kaasab erinevates alalõikudes kokku samuti pea 2000 geenidoonorit.

Lähiaastatel jätkub kindlasti geenidoonorite nõustamine projektipõhiselt, erinevate üleskutsete kaudu. Lisaks projektipõhisele infole püüame jätkuvalt edastada infot ka teistes eeltoodud valdkondades. Vaadates tulevikku on selge, et geenivaramu oma jõududega ei ole suuteline sadu tuhandeid geenidoonoreid nõustama. Meil hoitavad geeniandmed võivad tervise- ja raviotsuste tegemiseks vajada täiendavat kontrolli meditsiiniasutustes. Samas väärib geenivaramu kogemus laiemat rakendust. Sotsiaalministeerium on seadnud eesmärgiks geneetiliste riskihinnangute kättesaadavaks tegemise tervise infosüsteemi vahendusel nii geenidoonorile kui tema soovil ka tervishoiutöötajatele. Samas tuleb kokku leppida andmete valiku ja kvaliteedikontrolli kriteeriumite osas. Tegevused meditsiinisüsteemi kaudu tagasiside andmiseks on planeeritud aastateks 2019–2022.

Loodame koostöö igakülgsele tihenemisele tervishoiuasutustega ning kannatlikku ja positiivset suhtumist geenidoonoritelt. Geenivaramu olevikku ja tulevikku on eestikeelses ajakirjanduses põhjalikult käsitlenud prof Andres Metspalu (vt Postimees 15.12.2018).

TARTU ÜLIKOOL 1632

eesti geenivaramu

Farmakogeneetika

Üheks põhjuseks, miks inimesed reageerivad ravimitele erinevalt on variatsioonid geenides, mis on vajalikud ravimi toimimiseks organismis. Praeguseks on tuvastatud mitmeid ravimivastuses olulisi geneetilisi markereid. Käesolevas testis määrati Teil 6 geeni markereid, mis mõjutavad 28 erinevat ravimi toimeainet.

NB! Tegemist on näidisega, mille sarnaseid koostatakse vaid osadele 2003-2017 geenidoonoriks saanud inimestele. Teistele geenidoonoritele raportite koostamiseks ja kättesaadavaks tegemiseks tervise infosüsteemi kaudu on Eesti riik alustanud infotehnoloogiliste lahenduste loomist koostöös teadlaste, meedikute ja haigekassaga. Ravimite personaalne geeniandmetel põhinev teave tehakse kättesaadavaks meedikutele, kuna nemad kirjutavad välja retsepte.

Testitud geenivariantide põhjal on võimalik anda alljärgnevad suunised:

Geen	Genotüüp	Hinnang	Soovitus	Mõjutatud ravimi toimeained
CYP2C19	*1/*17	Tavapärasest kiirem ravimi lagundamine	!	Estsitalopraam, Tsitalopraam, Klopidogrel, Sertraliin, Vorikonasool, Esomeprasool, Lansoprasool, Pantoprasool, Omeprasool, Klomipramiin, Amitriptüliin
CYP2D6	*4/*4	Aeglane ravimi lagundamine	!	Kodeiin, Fluvoksamiin, Nortriptüliin, Ondansetroon, Paroksetiin, Tamoksifeen
CYP3A5	*3/*3	Aeglane ravimi lagundamine, Tavapärane muster	+	Takroliimus
IFNL3	rs12979860 (CT)	Vähenenud ravimi toime	!	Alfa-2b-peginterferoon, ribaviriin
SLCO1B1	rs4149056 (TC)	Tavapärasest kõrgem müopaatia risk	!	Simvastatiin, Atorvastatiin, Rosuvastatiin
TPMT	*1S/*1S	Tavapärane ravimi lagundamine	+	Tioguaniin, Merkaptopuriin, Asatiopriin

+ - Tarvitada tavapäraselt. ! - Tarvitada ettevaatusega, võib vajada doosi muutmist. ! - Tarvitada väga ettevaatlikult, oht kõrvaltoimeteks.

Näidis

SLCO1B1

Statiinidest indutseeritud müopaatia ehk lihaskahjustus on harvaesinev seisund. Selle puhul esinevad ravimi võtmise foonil lihasnõrkus, -valulikkus, öised lihaskrambid, kõõluste valulikkus ja vereanalüüsides lihaskahjustusele viitavad muutused.

Kui Teile on antud ravimit kirjutatud ning on esinenud vastavaid tervisekaebusi, informeerige neist oma raviarsti.

Informatsioon arstile

Geen	Genotüüp	Toimeaine	Genotüübi mõju	Soovitused
CYP2C19	*1/*17	Esomeprasool, Lansoprasool, Pantoprasool, Omeprasool	Kiire ravimi lagundaja.	Alustada ravi tavapärase annusega.
CYP2C19	*1/*17	Estsitalopraam, Tsitalopraam	Kiirem ravimi lagundamine võrreldes tavapärasega. Madalamad ravimi plasmakontsentratsioonid suurendavad ravi ebaõnnestumise võimalust.	Kaaluda alternatiivse ravimi tarvitamist, mida ei lagunda CYP2C19.

Vastus üle antud: Koostatud: 17.09.2018 08:43
Raport kätte saadud: 9 / 13

ELMÜ **XIX Suvekool**

ELMÜ XIX Suvekool toimus 30.–31. augustini 2018 Võrtsjärve ääres Valma külas. Pika traditsiooniga ürituse korraldasid Tallinna laboriarstid ja -spetsialistid ning see toimus esimest korda 2-päevasena. Arutati erinevatel teemadel alates diabeedi immunoloogilistest markeritest ja jämesoolevähi sõeluuringu leidudest kuni 6 sigma kasutamise, küberhügieeni ja agiilse tarkvara arenduseni. Aiki Järviste fotokaamera on tabanud aga sotsiaalprogrammi tegevusi, nagu jalutuskäik maalilises Valma külas ning hoogsad tantsukaared ansambli Heldene Aeg saatel.

TEKST:
KAREL TOMBERG
FOTOD:
AIKI JÄRVISTE

Kokkuvõte Euroopa Bioanalüütikute Ühingu (EPBS) **aastakoosolekust**

Pille Mee

TÜK ühendlabori ülembioanalüütik,

EBÜ koolituse koordinaator ja laekur

2018. aasta oktoobris Portugalis toimunud iga-aastane EPBS (*European Association for Professions in Biomedical Science*) aastakoosolek algas sümpoosioniga töötajate vabast liikumisest üle Euroopa. Järgnesid loengud, arutelud ja töörühmad, mis käsitlesid kutsekvalifikatsioonide tunnustamist ja Euroopa kutsealast liikumist, siseturu infosüsteemi (IMI) ning ELi õigustega seotud probleemide lahendusi (SOLVIT). Siseturu infosüsteem on mitmekeelne ja turvaline veebipõhine vahend, mis võimaldab teabevahetust kõigi ametiasutuste vahel, kes on seotud ELi õiguste praktilise rakendamisega. SOLVIT on aga teenus, mida pakuvad asjaomased asutused, mis asuvad kõigis ELi liikmesriikides ning Islandil ja Norras. SOLVITi teenus on tasuta ja tüüpilised küsimused, mille puhul SOLVIT aitab, on näiteks kutsekvalifikatsioonide tunnustamine, viisad ja elamisload jms. Vaatamata sellele, et paljud meie hulgast ei olnud varem nimetatud teemadega kokku puutunud, on need valdkonnad väga huvitavad ja mitmekesised.

Pildil EBPSi juhatus oktoobris 2018: peasekretär Sonia Daadoucha Perroud, laekur Anneke Geurts-Moespot, direktorid Barbara Kappeller ja Neven Sučić ning president Fernando Mendes.
FOTO: AIVAR ORAV

2018. aastal koosoleku üheks fookuseks oli uue juhatuse valimine ning häälteenamusega sai presidendiks Fernando Mendes. Fernando liitus EPBSiga 2001. aastal, olles ühingu esimene tudengitele suunatud töörühmade koordinaator ning 2005. aastast kuni eelmise aastani EPBSi direktor. Fernando Mendes omab doktorikraadi terviseteaduse valdkonnas ja on Portugali Coimbra ülikooli terviseteaduse professor. Rõõm on tõdeda, et eelmise aasta kevadel külastas Fernando ka Tartu Tervishoiu Kõrgkooli ja Tartu Ülikooli kliinikumi ühendlaborit.

Uue juhatuse valimisega said värsket verd ka ülejäänud juhatuse positsioonid. Peasekretäriks valiti Sonia Daadoucha Perroud Šveitsist, direktoriteks Barbara Kappeller Austriast ja Neven Sučić Horvaatiast, tudengite koordinaatoriks Stine Andrea Røkkum Holsbrekken Norrast ning laekurina jätkab Anneke Geurts-Moespot Hollandist.

EPBS asutati 1999. aastal Hollandis Haagis. 2006. aastal registreeriti ühing Belgias Brüsselis rahvusvahelise mittetulundusühinguna. 2018. aasta seisuga on EPBSis liikmeid 21 Euroopa riigist. Esimene ühingu president oli Martin Nicolson. Viimased 14 aastat juhtis ühingut Iirimaalt pärit Marie Culliton.

Samaaegselt EPBSi aastakoosolekuga organiseeritakse alates 2002. aastast liikmesmaade tudengitele üliõpilasfoorumit, mille sihiks on diskussioonid eriala tulevikust, ootustest kutsealal ja erialaste teadmiste vahetamine. Foorumist osavõtu üheks tingimuseks on oma teadustöö tutvustamine posterettekande vormis. Alates 2011. aastast antakse aastakoosolekul osalevatele üliõpilastele välja ühingu esimese presidendi Martin Nicolsoni nimelist preemiat parima uurimistöö eest. 2018. aasta esimese koha vääriline stendiettekanne oli Hayley Foy-Stone'i (Iirimaa) töö "Inimese papilloomiviiruse (HPV) ja p16^{INK4a} seos pea- ja kaelavähi korral". Valik tehti ligi kümnekonna postri hulgast ning lisaks esimesele jagati välja ka teine ja kolmas koht.

Kokkuvõtteks võib öelda, et oleme saanud häid kogemusi ja soovitusi bioanalüütiku eriala arenguks ning lisaks on kasulik kohtuda ja hoida sidemeid teiste riikide spetsialistide ja erialaühingutega.

2018. aastal toimunud **konverentsidele esitatud postrid**

Nagu juba traditsiooniks on kujunenud, avaldame käesolevas ajakirjas eelneva aasta jooksul esitatud postrid. Täname kõiki kolleege, kes on teinud ära suure töö oma uurimistulemuste analüüsimisel.

EAST TALLINN CENTRAL HOSPITAL

MULTIPLEX REAL-TIME PCR IN DETECTION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM PATHOGENS

Viive Herne, Kaja Mutso, Kairi Kalder

Central Laboratory, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

INTRODUCTION:

Rapid and reliable identification of pathogens is very important in the management of patients with central nervous system (CNS) infections. Molecular methods have increased the ability to determine the etiology of CNS disease. We started the testing of CNS pathogens with PCR panels in our laboratory four years ago. In this study we aimed to analyse retrospectively the distribution of CNS pathogens identified with PCR in cerebrospinal fluid (CSF) of patients attending our hospital, and also the correlation of PCR results with other laboratory data.

MATERIALS & METHODS:

The study included 176 patients hospitalized in East-Tallinn Central Hospital (Tallinn, Estonia) from May 2014 to January 2018 with suspicion of CNS infection. Median age of patients was 58 years (range 10 days - 90 years). Most of the patients (98%) were over 18 years old. CSF samples of all 176 patients were tested for 11 viruses (adenovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus 1 and 2, varicella zoster virus, enterovirus, parechovirus, herpesvirus 6 and 7, parvovirus B19) and 78 of these patients were tested additionally for 6 bacteria (Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Escherichia coli). The tests were performed using multiplex real-time PCR panels (Fast-Track-Diagnostics, Luxembourg) on Rotorgene Q. Decision to use PCR tests was made by treating clinicians considering clinical data and our screening criteria based on CSF leukocyte/protein levels. CSF samples were accepted for PCR testing, if the patient had an elevated CSF leukocyte (>5 cells x10^6/L) and/or protein (age <60 years: >0,45 g/L, >60 years: >0,6 g/L) level, or if the patient was immunocompromised or there was some other clinical reason why clinician considered to order PCR test.

RESULTS:

A total of 34 samples (19.3%) were found to be positive for viral and/or bacterial pathogens, 25 for viruses, 7 for bacteria, and 2 for both (Figure 1). Nine different viruses and 3 bacterial pathogens were detected. The most frequently identified viruses were Epstein-Barr virus (n=7, in 2 cases as copathogen) and herpes simplex 1 virus (n=6). The most frequently identified bacterial pathogen was *Streptococcus pneumoniae* (n=6). There were 4 cases of coinfections: HSV2 with HHV6, enterovirus with HHV7, EBV with listeria and EBV with *S. pneumoniae*.

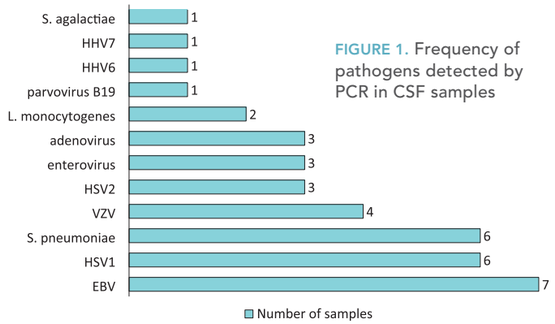


FIGURE 1. Frequency of pathogens detected by PCR in CSF samples

Bacterial PCR results were compared with CSF culture results if available (Table 1). Two samples were PCR positive but culture negative, both for *S. pneumoniae*. *S. pneumoniae* was detected from the same samples by latex agglutination assay as well, and other laboratory and clinical data also supported PCR results.

Characteristics	Culture positive	Culture negative	Total
PCR positive	7	2	9
PCR negative	1*	24	25
Total	8	26	34

TABLE 1. Comparison of PCR and culture results from CSF samples
*pathogen not included in PCR panels

The CSF WBC count and protein were elevated in most PCR positive cases and differed significantly in viral and bacterial PCR positive cases (Table 2). CSF WBC count and protein both were normal in 2 cases with positive adenovirus PCR finding. C-reactive protein in plasma was elevated in all bacterial positive cases and differed significantly in viral and bacterial PCR positive cases.

Characteristics	Viral pathogens (only)	Bacterial pathogens	P value*
CSF WBC count x10^6/L median (range)	103 (1-1521)	5311 (383-65338)	<0.0001
CSF protein level g/L median (range)	0.66 (0.24-3.9)	6.0 (1.97-12)	<0.0001
CRP mg/L median (range)	<1.0 (<1.0-186)	242 (28-562)	<0.0001

TABLE 2. Comparison of laboratory results in viral and bacterial PCR positive cases
*two-tailed Mann-Whitney test

CONCLUSIONS

Most frequently identified pathogens in our study group were Epstein-Barr virus, herpes simplex 1 virus, and *S. pneumoniae*. The other laboratory results we studied were in good correlation with PCR results. The use of real-time PCR panels has enhanced the range of identifiable pathogens in CSF and has improved the laboratory diagnostics of CNS infections in our hospital.

CONTACT: viive.herne@itk.ee

POINT-OF-CARE MEASUREMENT OF CREATININE AND EGFR IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Agnes Ivanov[1], Triin Tammert-Müürsepp[1], Kuido Nõmm[2]

[1]United Laboratories, Tartu University Hospital, Estonia

[2]Emergency Department, Tartu University Hospital, Estonia

BACKGROUND

Incidence of chronic kidney disease (CKD) around the world is reported to be between 8,5-15,6%. Identifying patients with CKD prior to a diagnostic radiological imaging with nephrotoxic contrast agents will reduce a risk of contrast-induced acute kidney injury (CIAKI).

There are 5 stages of CKD and 3 recommendations for use of contrast agents:

CKD stage 1: eGFR >90 - with contrast agents
CKD stage 2: eGFR 60-90 - with contrast agents
CKD stage 3: eGFR 30 - 60 - reduced contrast agents
CKD stage 4: eGFR 15-30 - non -contrast agents
CKD stage 5: eGFR <15 - non -contrast agents

AIM

To compare POC-creatinine and eGFR with central laboratory and assess the impact of POC-creatinine and eGFR testing with immediate feedback to the clinician on the risk of developing CI-AKI.

METHODS

The study was performed during three month period using samples obtained from the Emergency Department of Tartu University Hospital. Creatinine was measured prior to the diagnostic radiological imaging with LIS-connected handheld POC-creatinine meter (Stat Sensor, Nova Biomedical, MA,USA). eGFR was automatically calculated by LIS after connecting the Stat Sensor Creatinine meter to the docking station. At the same time venous blood was collected and tested on Cobas 6000 analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland) utilizing a creatinine enzymatic method. The IDMS-traceable abbreviated Modification of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation was used to estimate and report eGFR.

RESULTS

We have compared the results of 214 patients for creatinine measurement ranged from 16 µmol/L to 610 µmol/L (eGFRfrom 6 to 207 ml/min/1.73m2). We used three partitions of eGFR results according to stages of chronic kidney disease (>60, 30-60, <30) and evaluated the statistical parameters for eachinterval. The linear regression analysis demonstrated a slope of0,79 for creatinine and 0,88/0,72/0,87 for /eGFR<30/ eGFR 30-60/eGFR >60 (Fig.1). POC-creatinine had the mean bias 0,02 µmol/L or 1,6% for creatinine and 0,57/1,33/-2,88 ml/min/1.73m2 or 5,3/1,7/-4,0% for eGFR compared with laboratory method.The results demonstrated that POC and laboratory methods had no significant bias for creatinine (*p*-0,989), for eGFR <30 (*p*-0,687) and for eGFR 30-60 (*p*-0,313). The significant bias was for eGFR >60 (*p*-0,002).

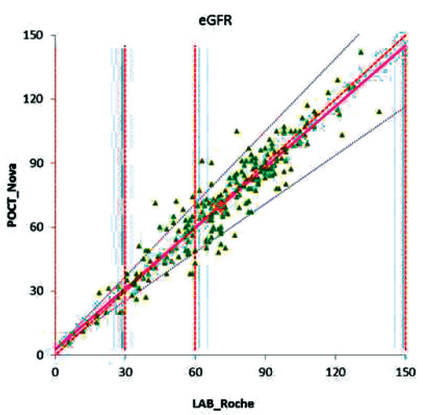


FIGURE 1 Correlation of the eGFR (CKD-EPI) based on creatinine measurement by laboratory enzymatic method vs POCT.

The 90th percentile of laboratory turnaround time for creatinine/ eGFR is 69 min, the time to result of Stat Sensor Creatininemeter is 30 sec.

CONCLUSION

The data demonstrates that Stat Sensor Creatinine meter is an effective tool for rapid assessment and identification of CI-AKI risk of CKD patients, improve the general workflow while preserving the patient`s quality of life.

PREVALENCE OF ANTI-DFS70 ANTIBODIES IN PATIENTS SUSPECTED FOR SYSTEMIC AUTOIMMUNE RHEUMATOID DISEASES (SARD) IN NORTH ESTONIA MEDICAL CENTRE

Maiga Mägi, Marge Kütt

North Estonia Medical Centre, Diagnostic Clinic, Tallinn, Estonia

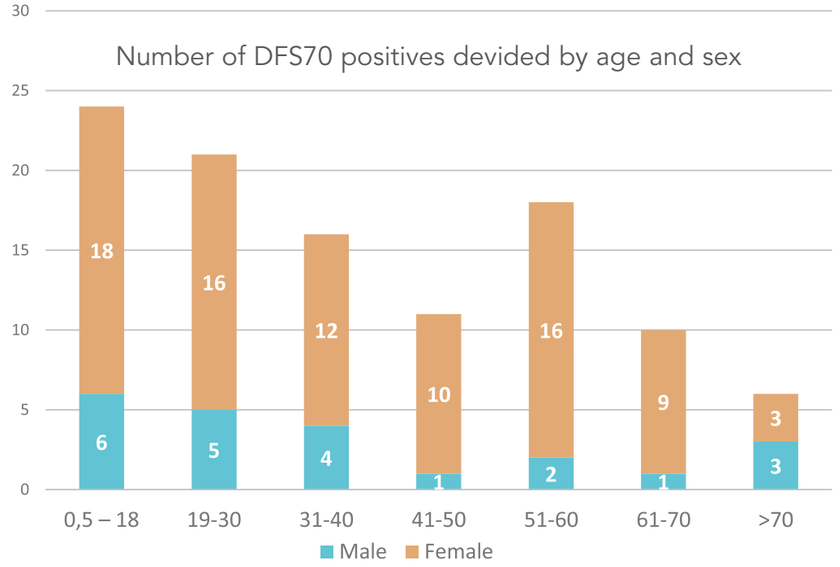
OBJECTIVE:

Most antinuclear antibody (ANA) patterns detected by indirect immunofluorescence (IIF) have diagnostic significance. But antibodies producing the dense fine speckled 70 (DFS70) pattern have been reported to be more prevalent in healthy individuals than systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD). It has been mentioned in literature that positive DFS70 antibody is more frequent in women than in males and the prevalence also decreases in older age groups. We examined the prevalence of DFS70 in our hospital patients to prove this.

METHOD:

We investigated 618 ANA positive samples of patients with suspicion of SARD. Among them we discovered 106 (21,7 %) samples positive only for DFS70. None of these 106 patients had ANA-associated rheumatic disease (AARD). We used IIF (Hep2 cells, Euroimmun, Germany) for ANA screen and immunoblot (EUROLINE ANA Profile 3 plus DFS70, Euroimmun, Germany) for diligent ANA differentation. We devided these 106 patients by age and sex.

RESULT:



CONCLUSION:

There were 79 % of females and 29 % males among our DFS70 positive patients. The prevalence of DFS70 seems to be higher in women than in men. But it needs further investigation, because women are more frequently suspected for SARD and tested for autoantibodies.

The prevalence in younger age was not well proved in our study. We observed higher prevalence of DFS70 in age groups 0,5-18 and 19-30 years, but surprisingly also in age group 51-60 years. But the number of patients was small, so the connection of DFS70 with age needs further investigations.

COMPARISON OF CORIS RAPID TEST WITH OTHER METHODS FOR CARBAPENEMASES DETECTION IN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Paul Naaber, Jelena Rudzko, Marina Ivanova, Triinu Kõressaar, Anastasia Pavelkovich, Kaspar Ratnik, MaidoRemm, Tiiu Rööp, Epp Sepp (Estonia & Finland); Jolanta Miciuleviciene (Lithuania); Arta Balode, Mara Saule (Latvia); David Tsereteli, Giorgi Chakhunashvili (Georgia); Leonid Titov, Julia Shyshporonok (Belarus); Olga Lysenko, Tatyana Chumachenko (Ukraine); Danuta O Lis, Monika Pomorska Wesolowska (Poland); Liidia Kaftyreva, Svetlana Egorova (Russia)

Due to worldwide spread of carbapenemasestheir rapid detection is highly important for clinical as well as epidemiological purposes.

AIM

The aim was to compare CorisBioConceptRESIST-4 O.K.N.V. rapid test (detects OXA-48, KPC, NDM and VIM) for carbapenemases-detection in *K. pneumoniae* with other methods.

MATERIAL AND METHODS

Following *K. pneumoniae* strains were included:

- Reference strains: NEQAS EuSCAPEproject strains (n=4: NDM-1, VIM-1; OXA-48 and KPC) and carbapenemasenegative ATCC 13883
- 55 clinical strains collected during *enilab*AMRproject from Finland, Estonia, Latvia, Lithuania, Russia (St. Petersburg), Poland, Belarus, Ukraine and Georgia in 2015.

Clinical strains have been identified by MALDI-TOF and tested for carbapenemasesby 3 reference methods:

- Imipenem degradation by MALDI-TOF based method using MBT STAR-Carbakit;
- Luminexin-house panel (IMP, VIM, KPC, GIM, OXA-48, NDM);
- Whole genome sequencing (WGS) using Illumina and ResFinder2.1 database.

According to results of reference methods strains were classified as:

- Carbapenemasenegative (n=4) –negative by all 3 reference methods;
- Confirmed carbapenemasespositive strains (20 NDM-1; 19 OXA-48; 1 KPC-2; 1 VIM-5) -positive by all 3 reference methods
- Probably positive (n=6) –positive by 2 of 3 reference methods
- Possible positive (n=4) –positive by 1 of 3 reference methods

RESULTS

- Coris test gave correct results for all reference strains: 4 positive NEQAS and one negative ATCC strain.
- In case of clinical strains Coris test showed similar results as reference methods for all except one confirmed NDM-1 case. In case of VIM Coris test result was relatively weak and late as compared to other carbapenemases.
- In case of probably carbapenemase positive strains Coris test results were following:
  - 2 OXA-48 positive which were also confirmed as OXA-48 by Luminex and WGS but negative by MBT STAR-Carba;
  - 1 NDM positive and 1 negative for strains confirmed as NDM-1 by Luminex and positive by STAR-Carba but failed by WGS,
  - 1 NDM positive and 1 negative for strains confirmed as NDM-1 by WGS and positive by STAR-Carba but negative by Luminex.
- In possible/unclear carbapenemase cases Coris test was NDM positive for one strain what was identified as NDM-1 positive by WGS but negative by other methods; Coris test was also NDM positive for one strain out of 3 which were only STAR-Carba positive but negative by 2 molecular methods.
- Results are summarised in Table:

Strainset	Carbapenemase genes by reference methods	Number of strains	Coris test results
Confirmed carbapenemase positive (positive by 3 reference methods) and reference strains	NDM-1	21	20 NDM positive, **1 negative**
	OXA-48	20	All 20 OXA-48 positive
	KPC-2	2	Both 2 KPC positive
	VIM-5	1	VIM positive
Probably carbapenemase positive (positive by 2 of 3 reference methods)	NDM-1	4	2 NDM positive, **2 negative**
	OXA-48	2	Both 2 OXA-48 positive
Possibly carbapenemaseposi-tive (positive by 1 of 3 reference methods)	Not specified	3	1 NDM positive, 2 negative
	NDM-1	1	NDM positive
Carbapenemase negative	NA	5	All negative

DISCUSSION

- CorisBioConcept RESIST-4 O.K.N.V. was rapid and easily performed test that gave correct positive result for 44 strains out of 45 confirmed carbapenemase producers.
- However, we have found several strains what were negative by one or several used tests. Thus, second/third confirmation test may be useful if primary tests fail to confirm carbapenemase phenotype
- In conclusion, Coris test is suitable for primary rapid carbapenemases detection, but may be also used as additional confirmation test if others failed.

CONTACT: paul.naaber@synlab.ee

COPY NUMBER VARIANT DETECTION INCREASES DIAGNOSTIC YIELD OF MENDELIOME SEQUENCING

Sander Pajusalu[1,2,3], Hanno Roomere[1], Tiina Kahre[1,2], Ülle Murumets[1], Villem Pata[1], Katrin Õunap[1,2]

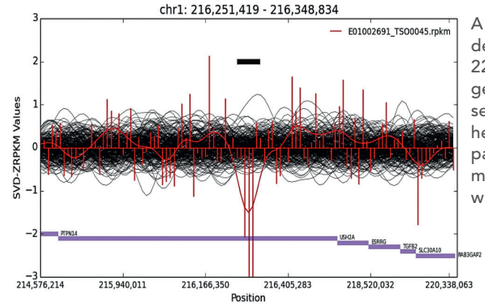
[1] Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
[2] Department of Clinical Genetics, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia
[3] Yale University School of Medicine, Department of Genetics, New Haven, CT, USA

INTRODUCTION:

Although complicated by the fragmented nature of the next-generation targeted resequencing data, copy number variants (CNVs) may be detected by read-depth analysis. Along with whole exome sequencing, sequencing of large panels of disease-associated genes (Mendeliomes) are widely used in clinical practice. The diagnostic utility of CNV detection from Mendeliome sequencing, however, remains underreported.

AIM:

To investigate the clinical utility of copy number detection from Mendeliome sequencing data.



A heterozygous deletion of exons 22-24 in *USH2A* gene. On the second allele heterozygous pathogenic missense mutation was detected.

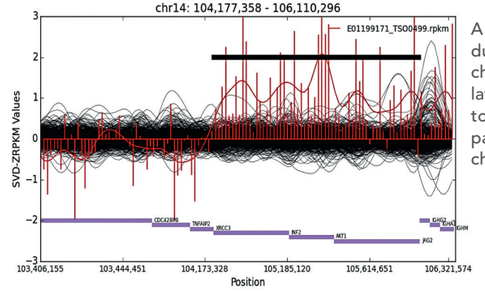
METHODS:

1407 patients sequenced by TruSight One panels (Illumina Inc.) targeting 4813 genes.

In addition to regular small-variant analysis CNVs were called using CoNIFER software

Validation of CNVs using appropriate methods

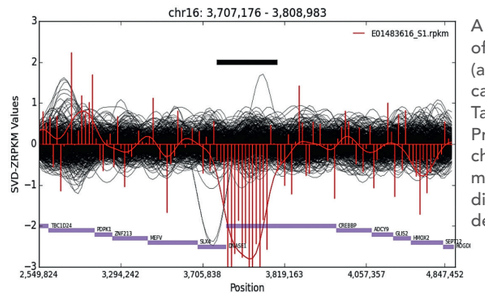
Analysis of clinical utility and increased diagnostic yield.



A distal duplication of chromosome 14, later confirmed to be due to a pathogenic ring chromosome 14.

RESULTS:

- Among 1407 patients conclusive genetic diagnosis was made after Mendeliome sequencing in 327 (23.2%), accompanied by additional 10.8% patients in whom variants of unclear clinical significance were reported.
- Rare CNVs were reported for 30 patients.
  - The detected CNVs ranged from single exon to contiguous gene deletions.
  - In additional two cases, X-chromosome aneuploidies were suspected after noticing variant read ratio discrepancies.
- In 18 (1.3%) patients, the CNVs were classified as disease causing, while others remained of unclear significance.
  - In 4/18 cases, the CNV was identified *in trans* with pathogenic small variant.



A partial deletion of *CREBBP* gene (appr. 24kb) causing Rubinstein-Taybi syndrome. Previous chromosomal microarray testing did not reveal this deletion.

ACKNOWLEDGMENTS:

This work was supported by Estonian Research Council PUT355, University of Tartu baseline funding and Estonian Society of Medical Genetics.

CONCLUSION:

CNV detection improved diagnostic yield of Mendeliome sequencing by over 1% without increasing costs significantly, and thus should be encouraged in all clinical laboratories.

CONTACT:

Sander Pajusalu,
Sander.Pajusalu@kliinikum.ee

Authors declare no conflicts of interest.

QUALITATIVE SCREENING OF DOAC-INDUCED ANTI-COAGULATION IN EMERGENCY CLINICAL SITUATIONS

Marika Pikta[1,2], Siim Schneider[3], Valeria Zolotarjova[1], Margus Viigimaa[2,4], Toomas Marandi[4,5,6], Jüri Arjakse[7], Valdas Banys[8]

[1] North Estonia Medical Centre, Laboratory, Tallinn, Estonia; [2] Department of Health Technologies, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; [3] North Estonia Medical Centre, Internal Medicine Clinic, Neurology department, Tallinn, Estonia; [4] North Estonia Medical Centre, Centre of Cardiology; [5] Quality Department, Tallinn, Estonia; [6] Tartu University, Tartu, Estonia; [7] North Estonia Medical Centre, Hospital Pharmacy, Tallinn, Estonia; [8] Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Vilnius, Lithuania

BACKGROUND

The use of direct oral anticoagulants (DOACs), i.e. dabigatran (DBTN), apixaban (APBN), rivaroxaban (RXN), continues to increase in the Baltic countries (Figure 1). In general, DOACs do not require routine laboratory monitoring. Normal PT and APTT lack specificity to rule out DOACsinduced anticoagulation and may be prolonged due to causes other than the presence of DOACs. However, management of patients receiving DOACs in emergency clinical situations, including bleeding, need for thrombolysis and urgent invasive procedures, may be complicated and it is important to know DOACs impact on routine coagulation testing.

METHODS

The data of 143 emergency department patients, to whom stroke panel tests (on 24/7 available assays: prothrombin time (PT-INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), and low-molecular-weight heparin (LMWH anti-FXa) have been ordered (group 1), and 175 patients, who were treated with DOACs (DBTN n=66, RXN n=50, APBN n=59) (group 2) during a period September 2016 – April 2018, was investigated. Contraindications for thrombolytic therapy, based on TT and LMWH anti-FXa results, in group 1 were checked. Impact of DOACs on PT-INR and APTT results in group 2 was analyzed. All reagents used in the study originated from Diagnostica Stago (France): PT-INR (STASPA+), APTT (STA-PTT A), TT (STA-Thrombin) and LMWH (STA-Liquid anti-FXa, calibrated with the Multi Hep calibrator), RXN and APBN (STA-Liquid anti-FXa, calibrated with relevant drug-specific calibrators), and DBTN (ecarin-based chromogenic assay by STA-ECA II). All measurements were performed on STA-R Evolution analyzer (Diagnostica Stago, France). LMWH anti-FXa assay results of < 0.1 IU/mL were considered not to have clinically relevant levels of RXN and APBN, and TT < 21 seconds to rule out the use of DBTN.

RESULTS

In 11 (7.8%) group 1 patients thrombolysis was contraindicated based on the values of TT or LMWH (anti-FXa) assays. In 2 DBTN treated patients TT was above 21 seconds. In one of them PT-INR was normal. In 9 RXN or APBN treated patients LMWH anti-FXa was above 0.1 IU/mL, while in 7 of them PT-INR and in 5 of them APTT was normal. In patients receiving DOACs (group 2) the PT-INR and APTT results behaved differently (Figure 2, 3).

CONCLUSION

For semiquantitative purposes TT and LMWH-calibrated anti-FXa assays can be used as first-line tests in emergency clinical situations to screen the use of DOACs. But this strategy should be locally validated in each laboratory taking into account the difference of the laboratory methods. DOACs do impact PT-INR and APTT values, but effect is non-consistent making assays unreliable in emergency situations.

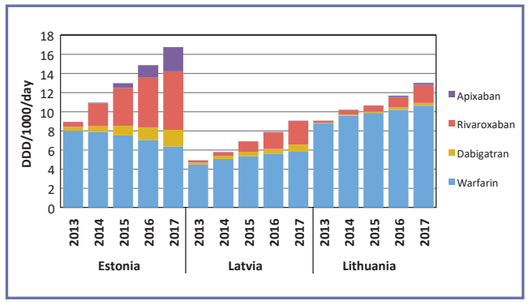


FIGURE 1. Consumption of oral anticoagulants in Baltic countries in 2013-2017.*

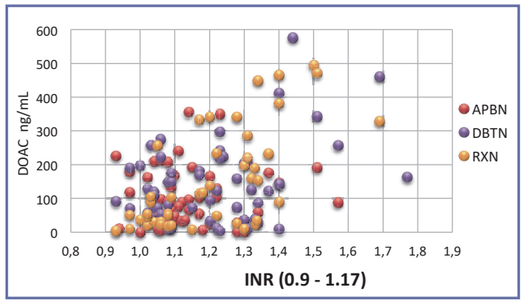


FIGURE 2. Impact of DOACs on INR results.

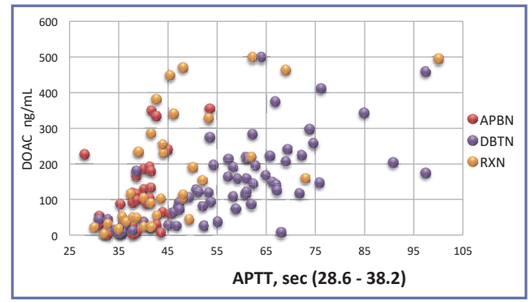


FIGURE 3. Impact of DOACs on APTT results.

EFFECT OF STORAGE TIME ON CRYSTALS IN SYNOVIAL FLUID: SINGLE CENTRE EXPERIENCE

Marika Pikta[1], Karel Tomberg[1], Jelena Jerjomina[1], Ave Lellep[1]

[1] Laboratory, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

OBJECTIVES

Normal synovial fluid (SF) aspirate does not contain any crystals. The detection and identification of crystals play an important role in diagnosing joint disorders.

For limited professional experience and need for special equipment, this investigation is not performed in most of the laboratories and samples are often sent to central laboratory. However, according to published data there is disagreement on how storage time affects SF crystals preservation.

The aim of this study was to assess whether sample storage up to 5 days at room temperature affects SF crystals results.

METHODS

The specimens were collected in Li-heparin or a plain tube (BD Vacutainer®EST) and were evaluated for monosodium urate (MSU) and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals by polarized light microscopy.

27 SF samples positive for crystals (19 with Li-heparin and 8 without anticoagulant) were examined on arriving day and re-examined on day 3 (7 samples), day 4 (6 samples) and day 5 (14 samples). The samples were kept at room temperature. 10 SF samples negative for crystals were examined on arriving day and re-examined following 5 days while kept at the same conditions.

Results were interpreted according to Labquality OY EQAS (Helsinki, Finland) grading criteria: negative (no crystals) or positive (+, ++, +++): „+" <1 crystal/field of view, sparse; „++" ~1 crystal/ field of view, moderate; „+++" >1 crystal/field of view, abundant.

RESULTS

There was no loss or formation of new crystals in any of the crystal-positive samples irrespective of the storage time. No crystals formation was noted in any of the crystal-negative samples during 5 days.

CONCLUSION

The results indicate that SF sample storage up to 5 days at room temperature does not affect crystals evaluation

results . This may have a practical clinical relevance in cases where examination of crystals is impossible on-site and transportation to central laboratory is needed.

References

1. Bethany T. Samuelson; Adam Cuker; Deborah M. Siegal; Mark Crowther; David A. Garcia. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants. A Systematic Review. CHEST 2017; 151(1):127-138

2. Robert C. Gosselin, Dorothy M. Adcock, Shannon M. Bates, Jonathan Douxfils, Emmanuel J. Favaloro, Isabelle Gouin-Thibault, Cecilia Guillermo, Yohko Kawai, Edelgard Lindhoff-Last, Steve Kitchen. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost 2018;118:437–450.

3. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener H-C, Ell C, Endres M, et al: Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. Clin Res Cardiol 2013; 102: 399–412

http://www.ravimiamet.ee/en/statistics-medicines
https://www.zva.gov.lv/doc_upl/zva-zstat-2017.pdf?b
http://www.vvkt.lt/lit/English

PEUTZ-JEGHERS SYNDROME CAUSED BY A *DE NOVO* 19p13.3 DELETION CONTAINING *STK11* GENE DETECTED BY EXOME SEQUENCING

Laura Roht[1], Sander Pajusalu[1,2], Tiina Kahre[1,2], Olga Žilina[1,3], Katrin Õunap[1,2]

[1] Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
[2] Department of Clinical Genetics, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia
[3] Department of Biotechnology, Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Tartu, Estonia

INTRODUCTION

Peutz-Jeghers syndrome is an autosomal dominant disease associated with gastrointestinal polyposis and mucocutaneous pigmentation. 50-70% of patients have germline point mutations in *STK11* gene, partial or whole exons deletions make up about 30% and only small number of large deletions is known.

Patients with 19p13.3 deletions encompassing *STK11* gene have been reported to constitute a distinctive phenotype of intellectual disability, hypotonia and dysmorphic features. Distinctive features and intellectual disability are thought to be caused by neighbouring genes of *STK11*.

CASE REPORT

We are presenting a 13-year-old girl with distinctive phenotype of 19p13.3 deletion comprising *STK11* gene. She was born from first pregnancy of nonconsanguineous parents. At the age of 12 years her weight was +1.5 SD, height +3.5 SD and head circumference +2.5 SD.

Dysmorphic facial features included wide nasal bridge and tip of nose, little dysmorphic ears and mucocutaneous pigmentation. Besides that intellectual disability, tremor in hands, clumsy gait with muscle weakness and hypotonia and positive Gowers' sign were present. Muscle biopsy showed lipid depositions.

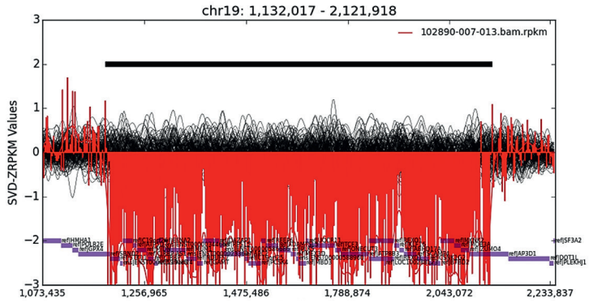


FIGURE 1. Copy number algorithm CoNIFER showing 19p13.3 deletion

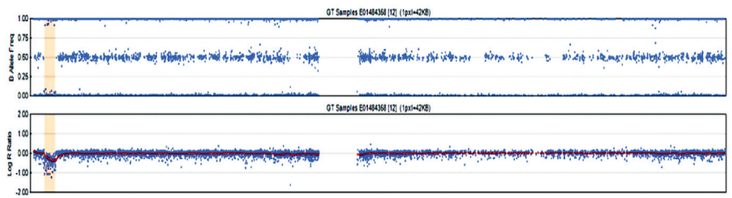


FIGURE 2. ~1 Mb long deletion of 19p13.3 encompassing eight disease associated genes including *STK11*

METHODS

Firstly, Illumina Trusight One gene panel (~4800 genes) was sequenced, which showed no alterations associated with her phenotype. In suspicion of inherited myopathy trio exome analysis was performed and unexpectedly copy number algorithm CoNIFER identified a deletion of chromosomal region 19p13.3. This finding was confirmed by chromosomal microarray (CMA).

RESULTS

The deletion of 19p13.3 (1,152,656-2,120,154) seen on exome analysis (Fig.1.) and later confirmed by CMA (Fig.2.) was ~1 Mb long and comprised eight disease associated genes including *STK11*. Neither of the parents carried this alteration.

CONCLUSIONS

We present an additional case of 19p13.3 deletion encompassing *STK11* gene and forming a distinctive phenotype. Muscular symptoms, beside hypotonia, have not been described before in 19p13.3 deletion patients. Therefore, it is not precisely known which gene in 19p13.3 region is responsible for muscular phenotype. Finding the most efficient diagnostic algorithm for each patient is challenged by large clinical and molecular variability of Peutz-Jeghers syndrome.

We have no conflict of interest.
This work is supported by Tartu University baseline funding.

KOOLITUSKALENDER

KUUPÄEV	KOOLITUSE NIMETUS	KOHT	KORRALDAJA
13. aprill	Bioanalüütikute päev	Tartu	Eesti Bioanalüütikute Ühing, koordineerija Pille Mee
13.–16. aprill	29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases ECCMID	Amsterdam, Holland	
1.–3. mai	Focus 2019 – Annual Meeting of ACB	Glasgow, Ühendkuningriik	
19.–23. mai	23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine EUROMEDLAB	Barcelona, Hispaania	
13.–16. juuni	24th Congress of European Haematology Association (EHA)	Amsterdam, Holland	
22.–26. juuni	International Society of Blood Transfusion (ISBT) European Regional Congress	Basel, Šveits	
29.–30. august	ELMÜ XX Suvekool	Koht selgitamisel (korraldab Tartu)	Eesti Laborimeditsiini Ühing
5.–7. september	33rd IUSTI-Europe Congress on Sexually Transmitted Infections	Tallinn	
8.–11. september	55th Congress of the European Societies of Toxicology Eurotox 2019	Helsingi, Soome	
10.–13. september	14th Dresden Symposium on Autoantibodies	Dresden, Saksamaa	
19.–21. september	European Society for Clinical Cell Analysis (ESSCA) Congress 2019	Bergen, Norra	
oktoober	Güneko-tsütoloogiaalane koolituspäev	Tallinn või Tartu	Eesti Bioanalüütikute Ühing
11.–14. oktoober	9th Trends in Medical Mycology Congress 2019	Nizza, Prantsusmaa	
16.–18. oktoober	5th European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (ESPT) Congress "Precision Medicine and Personalised Health"	Sevilla, Hispaania	
9. november	Koolituspäev	Tallinn	Eesti Bioanalüütikute Ühing, koordineerija Jane Kurm
5. detsember	ELMÜ aastalõpuseminar	Pärnu	Eesti Laborimeditsiini Ühing
6.–7. veebruar 2020	Labquality Days 2020. International Congress on Quality in Labgoratory Medicine	Helsinki, Soome	
8. veebruar 2020	Üldkoosolek	Tartu	Eesti Bioanalüütikute Ühing, koordineerija Aivar Orav

LUGUPEETUD BIOANALÜÜTIKUD/LABORANDID! Teil kõigil on võimalus kaasa rääkida EBÜ poolt korraldavate koolitustele. Kui teile pakub huvi mõni meie erialaga seotud teema, mille kohta sooviksite saada koolitust, siis palun andke oma soovidest teada koolituste koordinaatorile (Pille Mee, pille.mee@kliinikum.ee, 5331 9330).
TÄHELEPANU! Alates 1. jaanuarist 2018 on koolitustasu 30 €/päev!

EESTI LABORIMEDITSIINI ÜHING
ESTONIAN SOCIETY FOR LABORATORY MEDICINE

JUHEND

ANALÜÜTIDE VERIFITSEERIMINE MEDITSIINILABORITES

JUHENDI KOOSTAJAD: Agnes Ivanov, Mehis Bakhoff, Ingrid Hein, Kai Jõers, Tiina Kahre, Piret Kedars, Ulvi-Kaire Kongo, Liisa Kuhi, Siiri Kõljalg, Marge Kütt, Kai Lauri, Ave Lellep, Maiga Mägi, Sergei Mihhailov, Aivar Orav, Sinne Pajula, Raili Randoja, Elve Raukas, Eva Reinmaa, Kadri Rohtla, Monyca Sepp, Keiu Soorm, Pille Tammur, Karel Tomberg, Kaja Vaagen ELMÜ kvaliteedi töörühma nimel.

SISUKORD

1. EESMÄRK 1
2. MÕISTED 2
3. TEGEVUSKIRJELDUS 2
3.1. Kliinilise keemia ja hematoloogia uuringud 3
Kvantitatiivsed uuringud 3
Kordustäpsus 3
Tõesus 3
Kvalitatiivsed uuringud 4
Kordustäpsus 4
Tõesus 4
3.2 Immuunohematoloogia uuringud 4
Kordustäpsus 4
Tõesus 4
3.3 Antigeeni ja antikeha uuringud 5
Kvantitatiivne meetod 5
Kordustäpsus 5
Tõesus 5
Kvalitatiivne meetod 5
Kordustäpsus 5
Tõesus 5
3.4 Nakkustekitajate uuringud nukleiinhapete amplifitseerimise tehnikaga (NAT) 6
Kvantitatiivsed uuringud 6
Kordustäpsus 6
Tõesus 6
Kvalitatiivsed uuringud 6
Kordustäpsus 6
Tõesus 6
3.5 Voolutsütomeetria uuringud 6
Kvantitatiivsed uuringud 6
Kordustäpsus 6
Tõesus 6
3.6 Mikrobioloogilised uuringud 7
3.6.1 Antibakteriaalse tundlikkuse määramine analüsaatoriga 7
Kordustäpsus 7
Tõesus 7
3.6.2 Mikroobide identifitseerimine analüsaatoriga 7
Kordustäpsus 7
Tõesus 7
3.6.3 Verekülvi süsteemid 8
3.7 Geneetilised uuringud 8
3.7.1 Molekulaargeneetika uuringud 8
Kordustäpsus 8
Tõesus 8
3.7.2 Tsütogeneetilised uuringud 8
3.7.2.1 Submikroskoopilised uuringud 8
Kordustäpsus 8
Tõesus 8
3.7.2.2 FISH meetodil uuringud 8
Kordustäpsus 8
Tõesus 9
Lisa 1. Kvaliteedi määratlused verifitseerimise plaani koostamisel 9
Lisa 2. Ülemise verifitseerimise piiri ja statistiliste erandite arvutamine 9
Kasutatud kirjandus 10

1. EESMÄRK

Juhendi eesmärk on analüütide verifitseerimistega seotud toimingute sätestamine meditsiinilaborites, et verifitseerimiste kavandamine, läbiviimine, tulemuste analüüsimine ning hindamine toimuksid nõuetekohaselt ja sarnastest põhimõtetest lähtudes.

Käesolev juhend annab meditsiinilaborile juhiseid CE-IVD märgisega toodete verifitseerimise protseduuriks, selleks et täita standardis EVS-EN ISO 15189:2012 verifitseerimise nõuet.

2. MÕISTED

Analüüt- on laborianalüüsiks võetud proovis olev aine (komponent), mille sisaldust määratakse.

Meditsiinilabor on labor inimkehast pärinevate materjalide uuringuteks, mille eesmärk on saada informatsiooni haiguste diagnoosimiseks, ennetamiseks või raviks.

Valideerimine on objektiivsete tõendite abil kinnituse andmine, et nõuded kindlal ettenähtud otstarbel kasutamiseks või rakendamiseks on täidetud[2].

Verifitseerimine (nõuetekohasuse tõendamine) on objektiivse tõenduse esitamine, et määratletud nõuded on täidetud[2]. See on kinnituse saamine selle kohta, et kõnealust meetodit asjaomastes tingimustes rakendades on võimalik püsivalt saavutada soovitud tulemusi. Verifitseerimine viiakse läbi enne meetodi tavakasutusse võtmist ja verifitseerimise käigus saadud patsienditulemusi ei väljastata.

Tõesus (trueness)- suure hulga mõõtmistulemuste saadud keskmise väärtuse ja tegeliku väärtuse vahel lähedus. Mõõdetakse süstemaatilist viga (systematic error, SE)[4].

Kordustäpsus (precision)- sõltumatute mõõtmistulemuste lähedus üksteisele antud tingimusel. Mõõdetakse juhuslikku viga (random error, RE)[4]

Korduvus (repeatability)- kordustäpsus korduvuse tingimusel (aeg)[4].

Vahelmine kordustäpsus (intermediate precision)- kordustäpsus erinevatel tingimustel (aeg, kalibratsaioon, operaator, analüsaator)[4]

Täpsus (accuracy)- mõõtmistulemuse lähedus mõõdetava väärtuse tõesele väärtusele. Mõõdetakse koguviga (total error, TE)[4].

Tõesus, kordustäpsus ja täpsus on kvalitatiivsed mõisted. Tõesuse kvantitatiivseks väljendamiseks on **erinevus** või **nihe (bias)**. Kordustäpsuse kvantitatiivseks väljendamiseks on **hajuvus (imprecision).** Täpsuse kvantitatiivseks väljendamiseks on vaja nii erinevuse kui hajuvuse andmeid, sest täpsusele avaldavad mõju juhuslikud ja süstemaatilised vead koos.

Reverifitseerimine ehk osaline verifitseerimine on kasutuskohasuse tõendamine vähendatud ulatuses. Seda rakendatakse siis, kui võetakse kasutusele verifitseeritud analüüdi meetodi uus põlvkond (reaktiivide uus generatsioon) või uus analüsaator olemasoleva (verifitseeritud) analüsaatori asemel või backup-iks või kui analüsaatori asukohta laboris muudetakse. Analüsaatori remondi või asukoha muutumise puhul tuleb teostada vajalikud tehnilised kvalifitseerimisprotseduurid, mis kinnitavad analüsaatori töökõlblikkust (see on tootja hooldusinseneri pädevuses) ning viia läbi kvaliteedikontroll. [6] Reverifitseerimisele peab eelnema verifitseerimine.

Retrospektiivne verifitseerimine ehk tagasivaateline verifitseerimine viiakse läbi pikema perioodi vältel saadud kontrollmaterjalide ja/või patsiendiproovide mõõtmistulemuste alusel. See on põhjendatud selliste labori meetodite korral, mida iseloomustab pikk katseandmete kogumise periood. Viiakse läbi igapäevase töö käigus ja saadud patsienditulemused kuuluvad väljastamisele.

Referentsmaterjal (RM) on kindlaksmääratud kontsentratsiooniga ning sertifikaadiga varustatud materjal. Referentsmaterjal on seotud kindla jälgitavuse ahelaga, mille igal etapil on olemas nõuded laiendmõõtemääramatuse osas. Üldjuhul kasutatakse referentsmaterjale sisestandardite või sisekontrollide tootmisel ja meetodi valideerimiseks.

Kontrollmaterjal (edaspidi: KM) on materjal, mis sisaldab ühte või mitut analüüti, millele kontrollmaterjali tootja või väline kontrollikeskus on avaldanud analüüdi sihtväärtuse ja kontrollvahemiku. Kontrollmaterjali võib valmistada ise, lisades proovimaterjalile vajalikku analüüdi või analüüte.

Kontrolltüvi (edaspidi: KT) biokeemiliste, nukleiinhappelise järjestusega või muul viisil iseloomustatud mikroorganismi (viirus, seen, bakter) tüvi.

Patsiendimaterjal (edaspidi: PM) on labori uuringuteks patsiendilt võetud proovimaterjal.

CE tähis on vastavusmärgis. Tootele või selle pakendile lisatav visuaalne kinnitus, et vastavushindamine Euroopa Liidus kehtivatele õigusaktidele on tehtud ja toode vastab nõuetele. Ei ole kvaliteedi ega päritolumärk[18].

IVD tähis on vastavusmärgis. Tootele või selle pakendile lisatav visuaalne kinnitus, et vastavushindamine on tehtud ja toode vastab direktiivile *The In vitro Diagnostics Directive*. IVD-märgistus näitab, et tootja on meetodi valideerinud. Uut IVD-meetodit kasutusele võttes ja tootjajuhendit järgides tuleb laboris see meetod verifitseerida.

3. TEGEVUSKIRJELDUS

Meditsiinilabor koostab lähtudes uuringutulemuste kavatsetud kasutamisviisist asjakohase verifitseerimisplaani ja kehtestab verifitseerimise eesmärgid.

Verifitseerimisel tuleb teostada kordustäpsuse ja tõesuse protseduurid[7,15]. Kordustäpsus peab olema tehtud võimalusel kahel analüüdi sisaldusel (madal ja kõrge või negatiivne ja positiivne), mõnel analüüdil aga kolmel analüüdi sisaldusel (nt otsustuspiiri lähedal olev tase). Kui tõesust hinnatakse kahe meetodi võrdluste läbiviimisel ning uue meetodiga tehakse paralleelmääramisi, siis on andmed uue meetodi kordustäpsuse hindamiseks olemas. Kordusmõõtmiste ning hindamispäevade arv verifitseerimisel määratakse ELMÜ töörühma kvaliteedimääratlustest (minimaalne, soovituslik, optimaalne) lähtudes. Kui see on võimalik ja otstarbekas, tuleb hierarhias optimaalset ja soovituslikku taset eelistada minimaalsele tasemele. Minimaalse taseme kasutamine tuleb põhjendada. Kui mõne analüüdi puhul ei ole võimalik kasutada ELMÜ töörühma kvaliteedimääratlusi koostab labor verifitseerimise plaani, põhjendades korduste ja võrdluseks vajalike proovimaterjalide arvu vähendamist.

Mitmeparameetriliste uuringute puhul (NAT, allergia, autoimmuniteet jne) peaks verifitseerimine hõlmama kliiniliselt olulisi ja/või populatsioonis enam levinud parameetreid.

Analüütide verifitseerimiseks kasutatakse üldjuhul patsientidelt saadud proovimaterjale (PM) ja/või kommertspäritolu kontrollmaterjale (KM). Vajadusel võib meetodi (nt NAT) verifitseerimiseks kasutada ka referentsmaterjale (RM) ja kontrolltüve (KT).

Verifitseerimiseks kasutatakse ainult kvaliteetseid (ei kasutata hemolüütilisi, lipeemilisi, ikteerilisi proove) ja nõuetekohaselt säilitatud (aeg, temperatuur) proovimaterjale.

Käesolevas juhendis käsitletakse kvantitatiivsete ja kvalitatiivsete analüütide verifitseerimist eraldi.

Verifitseerimise plaani kordustäpsuse ja tõesuse kvaliteedi määratluste tabelid on toodud dokumendi lõpus „Lisa 1".

Ülemise verifitseerimise piiri ja statistiliste erandite arvutamise tabelid on toodud dokumendis „Lisa 2".

Statistilise tulemuse hinnanguks on soovitav kvantitatiivsete meetodite puhul kasutada A.Kallneri Excel-i põhist tabelarvutustarkvara (www.acb.org.uk)

3.1 Kliinilise keemia ja hematoloogia uuringud

KVANTITATIIVSED UURINGUD

KORDUSTÄPSUS Optimaalse määratluse järgi teostatakse 5 kordusmõõtmist 5 päeva jooksul kahel erineval tasemel ehk ühtekokku 50 tulemust.[4] Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 5 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 30 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 3 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 6+6=12 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Tulemuste esitamise viis

Statistiliste ebatäpsuste vähendamiseks verifitseerimisel on soovitav kasutada ühe komakoha võrra täpsemat tulemust kui patsienditulemuste väljastamisel.[3]

Tulemusi võrreldakse tootjajuhendi andmetega. Oleks soovitatav hinnata enne variatsioonikordaja arvutamist kordustulemuste hajuvust, et elimineerida arvutusest statistilised erandid (arvutused on toodud lisas 2).

Optimaalse eesmärgi puhul on lubatud välja arvata 2 tulemust. Soovitusliku eesmärgi puhul on lubatud välja arvata 1 tulemus. Minimaalse määratluse puhul ei ole lubatud välja arvata ühtegi tulemust. Piiridest välja läinud tulemuste puhul tuleb lisada korduste seeria.

Vajaduse korral tuleb teostada täiendavad arvutused – nt ülemise verifitseerimispiiri (ÜVP) arvutamine või tulemuste statistiliste erandite hindamine. ÜVP (ülemise verifitseerimispiiri) arvutamine põhineb tootja avaldatud ja kasutaja laboris saadud andmetel ning ÜVP väärtus võib olla kuni 30% kõrgem kui tootja juhendis esitatud CV%. ÜVP arvutused on toodud Lisas 2.

Kui laboris saadud kordustäpsuse tulemused ületavad ÜVP, tuleb kasutada sihtmärke, mis põhinevad bioloogilisel varieeruvusel (www.westgard.com) ja ravijuhistel või on erialasiseselt kokku lepitud.

Eesmärkväärtused lähtudes bioloogilisest variatsioonist

Labori andmed	Bioloogiline varieeruvus	Soovituslik	Optimaalne	Minimaalne
$CV1_{WL}$	CV_I	0,5 CV_I	0,25 CV_I	0,75 CV_I
$CV2_{WL}$	CV_I	0,5 CV_I	0,25 CV_I	0,75 CV_I

CV_I- individuaalne bioloogiline varieeruvus (*within-subject biological variation*)
CV_{WL}-laborisisene varieeruvus (*within-laboratory* või *total precision*)

TÕESUS Tõesuse või meetodite erinevuse hindamisel võib kasutada kontrollmaterjale ja/või patsiendi proovimaterjale. Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).

Tõesuse hinnang kontrollmaterjalidega

Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas. Labori keskmise väärtuse ja kontrollmaterjali sihtväärtuse vaheline erinevus ei tohiks ületada 2 standardhälvet (≤2SD).

Tõesuse hinnang patsiendi materjalidega

Uue meetodi tõesust hinnatakse võrreldes mõõtetulemusi varem kasutatud laborimeetodiga.

Võrdluses kasutatud analüüdi mõõtetulemused peavad olema määramispiirkonna sees ning korrapäraselt hajutatud.

Kui meetodite vahel esineb statistiline erinevus, tuleb hinnata, kas leitud erinevus on kliiniliselt oluline.

Erinevuse hindamisel võib kasutada sihtmärke, mis põhinevad bioloogilisel varieeruvusel ja ravijuhistel või on erialasiseselt kokku lepitud.

Eesmärkväärtused lähtudes bioloogilisest variatsioonist

Labori andmed	Bioloogiline varieeruvus	Soovituslik	Optimaalne	Minimaalne
Bias, %	CV_G	B_A <0,250 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	B_A<0,125 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	B_A<0,375 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

CV_G- grupisisene bioloogiline varieeruvus (*within-group biological variation*)
CV_I- individuaalne bioloogiline varieeruvus (*within-subject biological variation*)
Bias, % - meetodite vaheline keskmine erinevus, %

Erialasisene kokkulepe erinevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Bias
Optimaalne	≤10%
Soovituslik	>10 ≤30%
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

KVALITATIIVSED UURINGUD

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse hinnang tuleb teha kahel (võimaluse korral kolmel) tasemel ehk negatiivse ja positiivsega materjaliga (võimaluse korral otsustuspiiri *cut-off* lähedal).

Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 5 päeva jooksul kahel (kolmel) erineval tasemel ehk ühtekokku 30 (45) tulemust. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 2 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel (kolmel) tasemel, kokku 12 (18) tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 2 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 12 tulemust. Materjali piiratud säilivuse puhul võib teha kordusmõõtmist ühel päeval, kokku 6 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Saadud andmete põhjal arvutatakse tulemuste kokkulangevus.

Optimaalsel määratluse puhul on lubatud välja arvata 2 tulemust, soovitusliku eesmärgi puhul on lubatud välja arvata 1 tulemus. Minimaalse määratluse puhul ei ole lubatud välja arvata ühtegi tulemust. Piiridest välja läinud tulemuste puhul tuleb lisada korduste seeria.

TÕESUS **Tõesuse hinnang kontrollmaterjalidega**

Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas. Laboris saadud tulemusi võrreldakse kontrollmaterjali tootja infomaterjali andmetega. Hinnang dokumenteeritakse.

Tõesuse hinnang patsiendi proovimaterjalidega

Soovitatav on võrrelda kaht meetodit patsientide proovimaterjalidega. Analüüside väärtused peavad olema korrapäraselt hajutatud (negatiivsed, piiripealsed ja positiivsed).

Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).

Võrdluste tulemused

		Meetod Y (uus)			
		Positiivsed	Negatiivsed	Kokku	Kokkulangevus, %
Meetod X (eelmine)	Positiivsed	a	b	a +b	100 x a/ (a +c)
	Negatiivsed	c	d	c +d	100 x d/ (b +d)
	Kokku	a +c	b +d	N	100 x (a +d) /N

Saadud kokkulangevust tuleb hinnata.

Erialasisene kokkulepe erinevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	90-100%
Soovituslik	67-89%
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

3.2 Immuunohematoloogia uuringud

Immunohematoloogia valdkonnas verifitseeritakse olemasolevaid (laboris kasutusel olevaid) manuaalseid ja automatiseeritud analüüte tööprotsessis läbiviidud muudatuste järgselt eesmärgiga tõendada, et uuringuprotsess on jätkuvalt kontrolli all. Verifitseerimine viiakse läbi vähemalt kolmel järjestikusel päeval. Verifitseerimiseks tuleb kasutada patsientide proovimaterjali vastavalt laboris uuritavate patsientide profiilile - näiteks vastsündinud, geriaatrilised patsiendid, hematoloogilised, luudi tüvirakkude ja organtransplantatsiooni patsiendid, rasedad ning määratletud antigeense ja antikehade konfiguratsiooniga kontrollmaterjali. Uuringumaterjalid valitakse soovituslikult lahknevate või kimäärsete tulemustega, nõrkade antigeenide/veregrupi alagruppide, nõrkade ja komplekssete antikehadega ning negatiivsete antikehade sõeltesti ja kindlaksmääratud veregruppide järgi

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse hinnang tuleb teha kahel tasemel (positiivne materjal ja negatiivne materjal) 3 päeva jooksul (Lisa 1, tabel 1). Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel erineval tasemel ehk ühtekokku 18 tulemust. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 2 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kolmel tasemel, kokku 18 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse mõõtmised 3 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 6 tulemust. Materjali piiratud säilivuse puhul võib teha kordusmõõtmist ühel päeval, kokku 6 tulemust.

TÕESUS ABO-veregrupi verifitseerimiseks tuleb valida vereproove igast veregrupist O ja A, B või AB. RhD kuuluvuse verifitseerimiseks on vaja RhD positiivset ja RhD negatiivset ning nõrga D ehk kinnitatud weak D variandiga

uuringumaterjali. Teiste veregruppide antigeenide või fenotüüpide määramisel tuleb valida uuritava antigeeni suhtes heterosügootselt positiivset ja negatiivset uuringumaterjali. Alloantikehade määramise verifitseerimiseks tuleb kasutada kontrollmaterjale, mis sisaldavad anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e, anti-K, anti-Fya, anti-Fyb, anti-Jka, anti-Jkb, anti-S või anti-s. Võimalusel tuleb valida kontrollmaterjal nii, et verifitseerimisel oleks kaetud iga eelpool toodud kliiniliselt oluliseks loetava antikehaga uuringumaterjal, kuid mitte vähem kui 8 erineva antikehaga kontrollmaterjali. DATi verifitseerimiseks on vaja kinnitatud DAT positiivset ja DAT negatiivset vereproovi. Kui labor kasutab monospetsiifilist anti-IgG, siis peab DAT positiivne kontrollmaterjal olema kinnitatud IgG positiivne. Sobivusproovide verifitseerimiseks tuleb uurida teoreetiliselt ABO mittesobiva kombinatsiooniga vereproovi ja sobivusproovi, kus ABO-mittesobivana sobitatakse nõrga ABO alagrupiga mittesobivat doonoriverd. Negatiivse sobivusproovi kontrollina kasutatakse teoreetiliselt sobivat doonoriverd. Verifitseerimiseks sobivat kontrollmaterjali võib hankida immunohematoloogia referentlaborist.

Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).

Tuleb hinnata saadud kokkulangevust. Kokkulangevus peab olema 100%. Lubatud erinevus on täpsustunud tulemus.

3.3 **Antigeeni ja antikeha uuringud**

KVANTITATIIVNE MEETOD

KORDUSTÄPSUS Optimaalse määratluse järgi teostatakse 5 kordusmõõtmist 5 päeva jooksul kahel erineval tasemel ehk ühtekokku 50 tulemust[4]. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 5 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 30 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 2 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 6+6=12 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Retrospektiivne verifitseerimine teostada optimaalsel tasemel (hinnang antakse 50-mõõtetulemuse alusel).

TÕESUS Tõesuse hindamiseks kasutatakse patsiendi ja/või kontrollmaterjali. Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas.

Labori keskmise väärtuse ja kontrollmaterjali sihtväärtuse vaheline erinevus ei tohiks ületada 2 standardhälvet (≤2SD).

Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).

Erandjuhtudel, kui ei ole võimalik saada piisaval arvul võrdusproovimaterjali, siis otsustab proovimaterjalide arvu erialaspetsialist.

Retrospektiivsel verifitseerimisel võib tõesuse hindamiseks kasutada välise kontrolli andmeid.

Erialasisene kokkulepe erinevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	90-100%
Soovituslik	67-89%
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

KVALITATIIVNE MEETOD

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse hinnang tuleb teha kahel (võimaluse korral kolmel) tasemel ehk negatiivse ja positiivsega materjaliga (võimaluse korral otsustuspiiri *cut-off* lähedal).

Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 5 päeva jooksul kahel (kolmel) erineval tasemel ehk ühtekokku 30 (45) tulemust. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 2 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel (kolmel) tasemel, kokku 12 (18) tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 2 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 12 tulemust. Materjali piiratud säilivuse puhul võib teha kordusmõõtmist ühel päeval, kokku 6 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Saadud andmete põhjal arvutatakse tulemuste kokkulangevus.

Optimaalsel määratluse puhul on lubatud välja arvata 2 tulemust, soovitusliku eesmärgi puhul on lubatud välja arvata 1 tulemus. Minimaalse määratluse puhul ei ole lubatud välja arvata ühtegi tulemust. Piiridest välja läinud tulemuste puhul tuleb lisada korduste seeria.

Retrospektiivne verifitseerimine teostada optimaalsel tasemel (hinnang antakse 30 (45)-mõõtetulemuse alusel).

TÕESUS Tõesuse hindamiseks kasutatakse nii patsiendi- kui ka kontrollmaterjali. Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas.

Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).

Retrospektiivsel verifitseerimisel võib tõesuse hindamiseks kasutada välise kontrolli andmeid.

Erialasisene kokkulepe erinevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	90-100%
Soovituslik	67-89%
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

3.4 **Nakkustekitajate uuringud nukleiinhapete amplifitseerimise tehnikaga (NAT)**

Kordustäpsust ja tõesust võib hinnata kasutades referentsmaterjale, kontrolltüve, kontrollmaterjale (väline kvaliteedikontroll) ja/või patsiendi proovimaterjale. Laboris kasutatavad erinevat tüüpi proovimaterjalid on kaasatud kõiki uuringu etappe (alates algmaterjalist) hõlmavasse verifitseerimisse[7].

KVANTITATIIVSED UURINGUD

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse hinnang tuleb teha kahel (võimalusel kolmel) tasemel (kõrge kontsentratsiooniga positiivne materjal, läviväärtust pisut ületava kontsentratsiooniga ja/või madala kontsentratsiooniga allpool läviväärtust materjal ja negatiivne materjal) 3 päeva jooksul. Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel (kolmel) erineval tasemel ehk ühtekokku 18 (27) tulemust. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 2 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel (kolmel) tasemel, kokku 12 (18) tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse mõõtmised 3 päeva jooksul kahel (kolmel) tasemel, kokku 6 (9) tulemust. Materjali piiratud säilivuse puhul võib teha kordusmõõtmist ühel päeval, kokku 6 (9) tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Retrospektiivne verifitseerimine teostada optimaalsel tasemel (hinnang antakse 18 (27)-mõõtetulemuse alusel).

TÕESUS Tõesuse hindamiseks kasutatakse nii patsiendi- kui ka kontrollmaterjali. Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas. Soovitatav on 3 tasemel kontrollmaterjalid: kõrge kontsentratsiooniga positiivne materjal, läviväärtust pisut ületava kontsentratsiooniga ja/või madala kontsentratsiooniga allpool läviväärtust materjal ja negatiivne materjal. Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas. Optimaalne määratlus on 20 proovimaterjali, soovituslik määratlus on 10 proovimaterjali ja minimaalne on 6 materjali (nendest vähemalt 3 positiivset) (Lisa 1, tabel 2).

NAT puhul võrreldakse omavahel logaritmilisi tulemusi ja tulemuste tõlgendamisi.

Erialasisene kokkulepe kokkulangevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	kõik tulemuste tõlgendused on kokku langevad
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

KVALITATIIVSED UURINGUD

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse hinnang tuleb teha kahel tasemel (positiivne materjal ja negatiivne materjal) 3 päeva jooksul. Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel erineval tasemel ehk ühtekokku 18 tulemust. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 2 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kolmel tasemel, kokku 12 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse mõõtmised 3 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 6 tulemust. Materjali piiratud säilivuse puhul võib teha kordusmõõtmist ühel päeval, kokku 6 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

TÕESUS Soovitatav on 3 tasemel kontrollmaterjalid (tugevalt positiivne materjal, positiivne materjal alumise määramispiiri lähedal ja negatiivne materjal). Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas. Optimaalne määratlus on 20 proovimaterjali (10 positiivset ja 10 negatiivset), soovituslik määratlus on 6 proovimaterjali (3 positiivset ja 3 negatiivset) ja minimaalne on 3 proovimaterjali (nendest vähemalt 1 positiivne) (Lisa 1, tabel 2).

Erialasisene kokkulepe kokkulangevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	90-100%
Soovituslik	67-89%
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

3.5 Voolutsütomeetria uuringud

KVANTITATIIVSED UURINGUD

KORDUSTÄPSUS Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 18 tulemust. Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 2 päeva jooksul kahel tasemel, kokku 12 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 1 päeva jooksul kolmel tasemel, kokku 9 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Kordustäpsust on võimalik hinnata retrospektiivselt igapäevase sisemise kvaliteedikontrolli andmete põhjal.

TÕESUS Tõesuse hindamiseks kasutatakse nii patsiendi- kui ka kontrollmaterjali. Kui kordustäpsust on hinnatud kontrollmaterjalidega, siis on vajalikud andmed tõesuse hindamiseks olemas.

Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).

Erialasisene kokkulepe kokkulangevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	90-100%
Soovituslik	67-89%
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

3.6 Mikrobioloogilised uuringud

Mikrobioloogia valdkonnas verifitseeritakse automatiseeritud analüüse. Manuaalsed meetodid, millele on rakendatud sisemine ja väline kvaliteedi kontroll ja antibakteriaalse tundlikkuse osas EUCASTi kokkulepped, ei vaja täiendavat verifitseerimist. Kui laboris ei ole manuaalsetel meetoditel neid nõudeid täidetud, siis tuleb ka need meetodid kohapeal verifitseerida.

3.6.1 Antibakteriaalse tundlikkuse määramine analüsaatoriga

Mikroobitüved on soovitatav valida nii, et nad esindaksid antud laboris sagedamini esinevaid liike ja antibakteriaalse resistentsuse fenotüüpe. Kasutada võib isolaate patsiendi materjalist (PM), kontrolltüved ja välise kvaliteedi kontrolli süsteemi kaudu omandatud tüved (KT).

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse jaoks kasutatakse 5 isolaati, millest vähemalt kaks on resistentsed.
Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul 5 isolaadiga, kokku 45 tulemust.[14] Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 2 päeva jooksul 2 isolaadiga, kokku 12 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 1 päeva jooksul kolme isolaadiga, kokku 9 tulemust (Lisa 1, tabel 1).

Hindamise kriteerium: aktsepteeritav tulemus kordustäpsusel ≥95%.

Mõõtmise täpsuse (kordustäpsuse) arvutamine antibiootikumi **minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni** (MIK) määramisel:

$$\frac{\text{Katsete arv, milles MIK väärtus } \pm 1 \text{ lahjendus, võrreldes referents MIK}}{\text{Katsete koguarv}} \times 100$$

Tulemust võib väljendada kõikide antibiootikumide ja mikroobiliikide kohta koos või eraldi

Mõõtmise täpsuse (kordustäpsuse) arvutamine antibiootikumi tundlikkuse määramise **interpreteeritava tulemuse** (tundlik, mõõdukalt tundlik, resistentne) korral:

$$\frac{\text{Katsete arv, milles AB tundlikkuse interpretatsioon vastas referentsinterpretatsioonile}}{\text{Katsete koguarv}} \times 100$$

Tulemust võib väljendada kõikide antibiootikumide ja mikroobiliikide kohta koos või eraldi.

TÕESUS Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud tabelis (Lisa 1, tabel 2).
Antibiootikumtundlikkuse EUCAST metoodika ja hindamiskriteeriumite sisseviimisel lähtuda vastavast dokumendist (http://www.eucast.org)

Erialasisene kokkulepe kokkulangevuse hindamisel

Kvaliteedi tase	Kokkulangevus
Optimaalne	≥90%[14]
Minimaalne	lähtudes varasema/uue meetodi omadustest

3.6.2 Mikroobide identifitseerimine analüsaatoriga

KORDUSTÄPSUS Kordustäpsuse jaoks kasutada isolaate (patsiendi materjalist isolaadid ja/või kontrollmaterjalide isolaadid).
Optimaalse määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 3 päeva jooksul 5 isolaadiga, kokku 45 tulemust.[14] Soovitusliku määratluse järgi teostatakse 3 kordusmõõtmist 2 päeva jooksul 2 isolaadiga, kokku 12 tulemust. Minimaalse määratluse järgi teostatakse kordusmõõtmised 1 päeva jooksul kolme isolaadiga, kokku 9 tulemust (Lisa 1, tabel 1).
Hindamise kriteerium: aktsepteeritav tulemus kordustäpsusel ≥95%.

TÕESUS Tõesust hinnatakse varem kasutatud laborimeetodi vastu, mis on laboris regulaarselt kontrollitud ja millega labor osales välises kvaliteedikontrollis.
Positiivseid ja negatiivseid proovimaterjale määratakse paralleelselt uue ja vana meetodiga.
Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2). Hindamiskriteeriumid on kirjeldatud p.3.6.1.

Mikroobide tüvede automaatne identifitseerimine.
Meetodite verifitseerimiseks soovitatakse kasutada kliiniliselt olulist isolaate, lisaks tüüptüved ja välise kvaliteedi kontrolli süsteemi kaudu omandatud tüved.
Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2). Hindamiskriteeriumid on kirjeldatud p.3.6.1.

3.6.3 Verekülvi süsteemid

Verifitseerimine on vajalik juhtudel, kui uuel süsteemil on erinevat tüüpi verekülvi pudelid. Süsteemi riist- ja tarkvara muutuste korral piisab süsteemi töötamise tehnilisest tõestusest.
Valitakse veres sagedamini esinevad mikroobi vastavalt konkreetsele laborile. Verekülvipudelisse süstitakse tootja poolt minimaalselt nõutud kogus antibiootikumivaba steriilset inimese verd ja mikroobisuspensiooni 0,1 PMÜ/ml vere kohta (umbkaudne mikroobikontsentratsioon sepsise korral).
Kvaliteedi määratlused tõesuse plaani koostamiseks on toodud on toodud lisas (Lisa 1, tabel 2).
Meetod on verifitseeritud, kui süsteemi tuvastab kõik organismid tootja poolt määratud aja jooksul.

3.7 Geneetilised uuringud

3.7.1 Molekulaargeneetika uuringud

Molekulaargeneetiliste analüüside puhul arvestatakse, et siin on tegemist nii kvalitatiivsete, kvantitatiivsete kui ka poolkvantitatiivsete analüüsidega. Samuti arvestatakse sellega, et kvalitatiivsete analüüside puhul ei ole mitte ainult positiivne, negatiivne analüüsitulemus vaid ka heterosügoot, homosügoot või *wild type* (WT). Kui verifitseerimise käigus on analüüsitulemused kas „*invalid*" märkega või ei anna üheselt mõistetavat tulemust, siis on lubatud tulemust kas mitte arvesse võtta või interpreteerida spetsialisti poolt algandmete põhjal[17].

KORDUSTÄPSUS Võimalusel võtta kordustäpsuse määramiseks heterosügoot, homosügoot ja WT. Kui tootjapoolne kvaliteedikontroll on üks eelnevalt nimetatutest, siis võib kasutada ka seda kordustäpsuse määramiseks. Juhul kui populatsioonis on vastava geeni mutatsioonide sagedus väike, siis võib verifitseerimiseks kasutada ka ainult WT uuritavaid proove.
Geneetiliste uuringute puhul viiakse kordusmõõtmised võimalusel läbi kolmel päeval, olenevalt analüüsi teostamise sagedusest. Päevade sisemine kordusmõõtmine ei anna geneetiliste uuringute puhul lisaväärtust. Kvantitatiivsete ja poolkvantitatiivsete uuringute puhul tuleb lähtuda verifitseerimisplaani koostamisel sellest, kas meetod on eelnevalt verifitseeritud või millised on tootjapoolsed verifitseerimissoovitused ning piirid.
Sekveneerimisanalüüside puhul viiakse kordustäpsus läbi bioinformaatilise analüüsi ja sekveneerimise toorandmete faili abil. Bioinformaatiline analüüs või sekveneerimisfailide järjestuse analüüs teostatakse kahe töötaja või erinevatel päevadel sama töötaja poolt ning tulemuse osas peab saama sama arvu referentsjärjestusest erinevaid muutusi või sama genotüübi.

TÕESUS Juhul kui analüüsi teostamiseks on lubatud erinevad proovimaterjalid, siis peab teostama tõesuse erinevate materjalidega (v.a. juhul kui analüüs on lubatud teostada nii proovimaterjalist kui ka sama kitiga eraldatud DNAst). Kui tegemist on kitiga, mis määrab samaaegselt mitut mutatsiooni (N: EGFR 59 mutatsiooni), siis kontrollida ainult Eestis enim levinud mutatsioonid/polümorfisme. Tõesuse kontrollimiseks võib kasutada nii kliinilise diagnoosiga patsiendi proove, teise meetodiga kinnitatud analüüsitulemusega proovimaterjale, konsensustulemusega välise kontrolli proovimaterjale või kontrollmaterjale.

3.7.2 Tsütogeneetilised uuringud

Geneetiliste analüüside puhul arvestatakse sellega, et mutatsioonide/polümorfismide esinemissagedus võib populatsioonis olla madal.

3.7.2.1 Submikroskoopilised uuringud

KORDUSTÄPSUS Submikroskoobiline analüüsi katsele järgneb katsetulemuse bioinformaatiline analüüs, mille abil formuleerub analüüsi tulemus. Arvutatakse päevade vaheline kordustäpsus algmaterjalist alates koos bioinformaatilise analüüsiga. Juhul kui muudetakse ainult bioinformaatilise analüüsi läbiviimise programmi, siis viiakse kordustäpsus läbi ainult bioinformaatilisele analüüsile, korrates seda erinevate töötajate poolt 1 tsütokiibi (12 proovimaterjali) analüüs.

TÕESUS Tõesuse määramiseks kasutatakse võimalusel kontrollmaterjali või siis patsiendi materjale. Kui tegemist on meetodi uuendamisega, siis võrreldakse omavahel vana meetod vs uuendatud meetod. Kui tegemist on uue meetodiga, siis tõesuse hindamiseks kasutatakse kas kliiniliselt tõestatud juhtu või alternatiivset meetodit, millega saab leidu kinnitada.
Minimaalselt teostatakse 5 võrdlust kas algmaterjalist või kui algmaterjali ei ole piisavalt, siis punktist, kus materjali saab jagada kaheks.

3.7.2.2 FISH meetodil uuringud

KORDUSTÄPSUS FISH meetodi puhul määratakse kordustäpsus 5 preparaadi analüüsimisel 2 erineva teostaja vahel.

TÕESUS Kui tegemist on meetodi uuendamisega, siis võrreldakse omavahel vana meetod vs uuendatud meetod. Kui tegemist on uue meetodiga, siis tõesuse hindamiseks kasutatakse kas kliiniliselt tõestatud juhtu või alternatiivset meetodit, millega saab leidu kinnitada. Minimaalselt teostatakse 5 võrdlust kas algmaterjalist või kui algmaterjali ei ole piisavalt, siis punktist, kus materjali saab jagada kaheks.

Lisa 1. **Kvaliteedi määratlused verifitseerimise plaani koostamisel**

TABEL 1. **Kordustäpsuse plaan**

	Proovimaterjalide tasemed-ridade arv; korduste arv päevas- n; päevade arv- k: n_1+ n_2+….+n_k		
	Optimaalne	Soovituslik	Minimaalne
Kliiniline keemia, Ag-Ak (kvantitatiivne)	5+5+5+5+5 5+5+5+5+5	3+3+3+3+3 3+3+3+3+3	3+3 3+3
Kliiniline keemia, Ag-Ak (kvalitatiivne)	3+3+3+3+3 3+3+3+3+3 (3+3+3+3+3, cut-off)	2+2+2 2+2+2 (2+2+2, cut-off)	3+3 3+3
NAT (kvantitatiivne)	3+3+3 3+3+3 (3+3+3, cut-off)	2+2 2+2 (2+2, cut-off)	1+1+1 1+1+1 (1+1+1, cut-off)
NAT (kvalitatiivne), immuunohematoloogia	3+3+3 3+3+3	2+2 2+2	1+1+1 1+1+1
Voolutsütomeetria	3+3+3 3+3+3	3+3 3+3	3 3 3
Mikrobioloogia	3+3+3 3+3+3 3+3+3 3+3+3 3+3+3	3+3 3+3	3 3 3

TABEL 2. **Tõesuse plaan (erinevuse hindamine, eelmise meetodiga võrdlus)**

	Optimaalne	Soovituslik	Minimaalne
Kliiniline keemia, Ag-Ak (kvantitatiivne)	40	20	6
Kliiniline keemia, Ag-Ak (kvalitatiivne)	20	10	6
NAT (kvantitatiivne)	20	10	6
NAT (kvalitatiivne)	20	6	3
Voolutsütomeetria, immuunohematoloogia	10	6	3
Mikrobioloogia	20	10	6

Lisa 2. **Ülemise verifitseerimise piiri ja statistiliste erandite arvutamine**

1. Ülemise verifitseerimispiiri (ÜVP) arvutamine

1. ÜVP arvutus põhineb[4]:
erinevate kordustäpsuse kategooriate nii **korduvuse** (*repeatability)* kui laborisisese (*within laboratory imprecision)* **kordustäpsuse** vabadusastme (*degree of freedom, df*) hindamisel
2. ÜVP faktori *F* leidmisel
3. ÜVP arvutamisel leitud ÜVP faktori *F* ja tootja avaldatud andmete alusel.

Korduvuse vabadusastme (df_R) ja *F* leidmine

Korduvuse puhul vabadusastme(df_R) hinnang baseerub **laboris** kasutusel oleval eksperimendi põhimõttel ehk seeriate ja korduste arvu = *N-k*, kus *N* on tulemuste koguarv ja *k* seeriate arv. Tabelis 1 on toodud df_R ja *F* vastavalt valitud määratlusele.

TABEL 1. **Korduvuse *F* erinevate määratluste puhul.**

Määratlus	Tasemed	*N*, tulemuste arv	*k*, seeriate arv	df_R	F (korduvuse)
optimaalne	PM1 või KM1	25	5	20	1,31
	PM2 või KM2	25	5	20	1,31
soovituslik	PM1 või KM1	15	5	10	1,43
	PM2 või KM2	15	5	10	1,43
minimaalne	PM1 või KM1	6	3	3	Ei ole avaldatud
	PM2 või KM2	6	3	3	Ei ole avaldatud

EESTI LABORIMEDITSIINI ÜHING
ELMÜ

Kordustäpsuse vabadusastme (df_{WL}) ja *F* leidmine

Kordustäpsuse *(within-laboratory imprecision)* hindamine põhineb tootja avaldatud andmeid.
Tuleb arvutada **tooja andmete puhul** suhe (*p)* järgmise valemi järgi:

$$p = SD_{WL}/\ SD_R \text{ või } CV_{WL}/\ CV_{R,}$$

SD_{WL} ja CV_{WL} on **tootja valideerimise** protokolli kordustäpsuse (*within-laboratory, intermediate imprecision)* standardhälve ja variatsiooni kordaja
SD_R ja CV_R on **tootja valideerimise** protokolli korduvuse (*repeatability)* standardhälve ja variatsiooni kordaja.

TABEL 2. ***p* suhte hindamine lähtudes tootja avaldatud andmetest**

Tootja andmed	*Repeatability*	*Within-laboratory imprecision*	p-suhe
PM1 või KM1	$SD1_R$ või $CV1_R$	$SD1_{WL}$ või $CV1_{WL}$	$SD1_{WL}/\ SD1_R$ või $CV1_{WL}/\ CV1_R$
PM2 või KM2	$SD2_R$ või $CV2_R$	$SD2_{WL}$ või $CV2_{WL}$	$SD2_{WL}/\ SD2_R$ või $CV2_{WL}/\ CV2_R$

Pärast suhte *p* arvutamist tuleb leida tabelist 3 vastav vabaduse aste (df_{WL}) ja kordaja *F*.

TABEL 3. **Kordustäpsuse vabaduse aste df_{WL} ja kordaja F lähtudes tootja *p*= $SD_{WL}/\ SD_R$ arvust ning optimaalse eesmärgi sihtmärgi puhul (5 päeva ja 5 kordust iga päev), kui on kasutatud vähemalt 2 tasemel materjale (PM1/KM1 ja PM2/KM2).**

p	2,74	2,06	1,78	1,62	1,51	1,41	1,37	1,32	1,28	1,24	1,21	1,19	1,16	1,14	1,12	1,10
df_{WL}	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
F	1,60	1,55	1,51	1,48	1,45	1,43	1,41	1,39	1,38	1,37	1,35	1,34	1,33	1,32	1,31	1,31

Ülemise verifitseerimispiiri (ÜVP) arvutamine

ÜVP tuleb arvutada valemi SD x *F* või CV x *F* järgi korduvuse ja kordustäpsuse kohta eraldi.

TABEL 4. **Ülemine verifitseerimispiir**

	PM1 või KM1	PM2 või KM2
Tootja andmed	$SD1_R$ või $CV1_R$	$SD2_R$ või $CV2_R$
Leitud *F* (korduvus)	Tabel 1	Tabel 1
$ÜVP_R$ (korduvuse)	$SD1_R$ x F või $CV1_R$ x F	$SD2_R$ x F või $CV2_R$ x F
Leitud *F* (kordustäpsus)	Tabel 3	Tabel 3
$ÜVP_{WL}$ (kordustäpsus)	$SD1_{WL}$ x F või $CV1_{WL}$ x F	$SD2_{WL}$ x F või $CV2_{WL}$ x F

2. Statistiliste erandite hindamine optimaalse määratluse puhul

TABEL 5. **Statistiliste erandite hindamine optimaalse määratluse puhul**

	Keskmine väärtus	Standard hälve	Grubbsi faktor	Grubbsi piirid	Statistilised erindid
PM1 või KM1	25 tulemuste keskmine, X1	25 tulemuste SD	3,135	$G1_{a=}$X1-3,135xSD $G1_{ü=}$X1+3,135xSD	$G1_a < X1_1 \ldots X1_{25} > G1_ü$
PM2 või KM2	25 tulemuste keskmine, X2	25 tulemuste SD	3,135	$G2_{a=}$X2-3,135xSD $G2_{ü=}$X2+3,135xSD	$G2_a < X2_1 \ldots X2_{25} > G2_ü$

Kasutatud kirjandus

1. Tervishoiuteenuste korraldamise seadus (TTKS) RTI 2001,50,284 ja määrus nr. 128 „Tervishoiuteenuste kvaliteedi tagamise nõuded“
2. Meditsiinilaborid. Kvaliteedi ja kompetentsi erinõuded (ISO 15189:2012)
3. CLSI EP05-A3 Evaluation of precision of quantitative measurement procedures
4. CLSI EP15-A3 User verification of precision and estimating of bias
5. CLSI EP12-A2 User protocols for evaluation of qualitative test perfomance
6. CLSI GP 37-A Quality management systems: equipment
7 CLSI MM17 Verification and validation of multiplex nucleic acid assays
8. CLSI MM19-A Establish of molecular testing
9. Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. Rabenau et al J.Clin. Virol. 2007. Oct;40(2):93-8. Epub 2007 Sep 4
10. CLSI MM 06-A2 Quantitative molecular methods for infectious diseases
11. Kenny D, Fraser CG, Hytolf Petersen P, Kallner A. Consensus agreement. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:585
12.Clark, R. B., M. A. Lewinski, M. J. Loeffelholz, and R. J. Tibbetts, 2009. Cumitech 31A, Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. Coordinating ed., S. E. Sharp. ASM Press, Washington, DC.
13. CLSI M100-S22 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing
14. CLSI M52 Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems.
15. CLSI M58-A1 Methods for the Identification of Cultured Microorganisms Using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry.
16.Tibbetts, R. J. Verification and Validation of Tests Used in the Clinical Microbiology Laboratory. Clinical Microbiology Newsletter, 2015; 37, 19
17. Molecular Diagnostics: For the Clinical Laboratorian Coleman et al, 2006
18. RT I 1999,92,825 Toote nõuetele vastavuse tõendamise seadus.
19. CLSI I/LA26-A2 Perfomance of single cell immune response assays.