

Tallinna Reaalkool

**Vereanalüüsi teostamist mõjutavad preanalüütilised
tegurid**

Uurimistöö

Karl-Erik Lett

11c

Juhendaja: Marika Tammaru

Kaasjuhendaja: Andres Raa

Tallinn 2015

Sisukord

Sissejuhatus	4
1. Kirjanduse ülevaade.....	6
1.1. Meditsiiniline viga.....	6
1.1.1. Meditsiinilise vea olemus	6
1.1.2. Diagnostiline viga.....	8
1.1.3. Laboratoorne viga.....	9
1.1.4. Preanalüütiline viga	11
1.2. Hüüve	12
1.2.1. Hüübe tekkimine	12
1.3. Vereanalüüsi teostamist mõjutavad preanalüütilised tegurid uuritavas haiglas	13
2. Eesmärk.....	15
3. Meetodid	16
3.1. Vaatlus	16
3.2. Katse	17
3.3. Statistilised meetodid.....	18
4. Tulemused	20
4.1. Vaatluse tulemused.....	20
4.2. Katse tulemused.....	24
5. Arutelu.....	27
Kokkuvõte	29
Kasutatud materjalid	30
Lisa 1 Eetikakomitee taotlus.....	33
Lisa 2 Patsiendi infoleht.....	39

Lisa 3 Vaatlusprotokoll.....	42
Lisa 4 Katseprotokoll	43
Resümee.....	44
Abstract	45

Sissejuhatus

Igas suure patsientide arvuga haiglas raskendab hüübe teke katseklaasis tuhandete võetud vereproovide analüüsimist aastas. Hüübe teket ei saa täielikult vältida, küll aga lubaks hüübe teket soodustavate tegurite tundmine tekkivate hüüvete arvu vähendada. Vereproovide analüüsimise raskendamine võib aga viia arstid vale diagnoosi määramiseni ning sellest tuleneb vale ravi.

Uurimistöö lähtub ühe Eesti haigla praktilistest vajadustest. Aastatel 2009-2011 kolmes kliinikus läbi viidud uuring näitas, et hüübe tekkis 0.03 % geelkatsutites (Osi, Reimann 2011: A26). Praktikas tähendab see tuhandeid katsuteid aastas, millest on vajalik käsitsi hüübe eemaldada või milles leiduv bioloogiline materjal on analüüsi teostamiseks kõlbmatu. Tihti põhjustavad hüübe teket katseklaasis preanalüütilised vead. Preanalüütilistest vigadest seostatakse hüübe tekkimisega sagedamini vähest katsuti segamist proovi võtmise järgselt, kuid pole välistatud ka muude preanalüütiliste tegurite mõju. Nõuded preanalüütiliste protsesside läbi viimiseks on rangelt reglementeeritud, kuid paraku ei ole suurtes haiglates laborantidel aega neid nõudeid korrektselt järgida.

Käesolevas uurimistöös antakse ülevaade preanalüütiliste tegurite mõjust hüübe tekkimisele geelkatsutisse võetud veres ning räägitakse sellest, kuidas tegurite mõju vähendada.

Kirjanduse ülevaates kirjeldatakse meditsiinilise vea olemust üldiselt ja hüübe tekke mehhanismi ning probleeme.

Empiirilise osaga liigutakse väike samm tõhusama analüüsimise põhimõtete poole suurtes haiglates. Vaadeldakse hüübe tekkimise sõltuvust ajast, mida varieeritakse ning katsuti segamiste arvust. Empiiriline osa viiakse läbi kahes osas-vaatlus ja katse. Hüpootees: preanalüütiliste tegurite varieerimisega on võimalik provotseerida hüüvete teket katsutitesse.

Uurimistöö eduka valmimise eest läheb kõige suurem tänu töö juhendajale haigla teadusosakonna juhataja Marika Tammarule, kellela poleks pääsenud haigla laboritesse ega

osanud leida usaldusväärseid allikaid. Suur tänu kesklabori juhataja Liisa Kuhile, et ta tutvustas autorile laboris olevat tehnikat ning töövõtteid ja aitas sulanduda haigla töökeskkonda ning samuti kesklabori kliinilise keemia bioanalüütilise töö koordineerija Marianne Noormetsale, kellela oleks järelused tegemata jäänud, sest poleks osanud proove hinnata. Tänada tuleb veel ühe teise eesti haigla labori juhatajat Marge Kütti, kellela poleks teadnud, et hüübimise protsessi *in vitro* sisemise raja aktiveerimise algatab kontakt katseklaasi seinaga. Soovin tänada veel juhendajat Tallinna Reaalkoolis, õpetajat Andres Raa, kellela poleks saanud uurimistöö üldse valmida ning töö vormistamine oleks olnud väga keeruline. Lõpuks tahaksin tänada kõiki arste, laborante ning teisi töötajad, kes alati toetasid ning abistasid nõu ja jõuga.

1. Kirjanduse ülevaade

1.1. Meditsiiniline viga

1.1.1. Meditsiinilise vea olemus

Meditsiiniline viga on inimese põhjustatud viga tervishoius, mis väljendub inimtegevuses. Inimtegevus meditsiinis on eelkõige tunnetuslik ja viga tekib siis, kui informatsiooni töötlemine tunnetuslikel ülesannetel on puudulik (Zhang et al., Medical error...: 2008). National Academies Institute of Medicine (IOM) andmetel põhjustavad meditsiinilised vead USAs hinnanguliselt 44 000-98 000 surma ja kuni 1 miljoni vigastuse aastas (Hollensead et al. 2004: 161).

Tunnetuslikud faktorid on tervishoiusüsteemi erinevate tasandite meditsiiniliste vigade hierarhias kriitilised (Joonis. 1). Kõige madalamal tasandil põhjustavad vigu individid. Järgmisel tasemel tekivad vead indiviidi ja tehnoloogia vastastikusel mõjul. Sellel tasandil mõjutavad ning vahel ka määravad inimekäitumise ära inimese-arvuti vastastikmõju tunnetuslikud omadused. Järgmisel tasandil on vead tingitud inimeste gruppide ja keeruka tehnoloogia kokku puutumisel süsteemis, kus probleem võib tekkida inimlikkuse ja liigse arvutite toetumise vahel. Kõrgematel tasemetel tekivad vead organisatsiooniliste struktuuride tegurite (näiteks koordineerimine, kommunikatsioon, töö protsessi standardiseerimine), asutusesiseste funktsioonide (näiteks poliisid, juhendid) ja riiklike regulatsioonide tõttu. Kuigi kõigi kuue taseme omadusi saab mingil määral eraldiseisvalt uurida, on meditsiinilise vea täielikuks ja sügavuti mõistmiseks hädavajalik aluseks võtta terviklik pilt.

Indiviidid on vea tekkimise ahelas viimaseks lüliks, kuigi nad ei pruugi olla vea tekkimise peamiseks põhjuseks. Kui sündmuste ahelat saaks indiviidi etapis tunnetusliku sekkumisega peatada, saaks vigade tekkimist potentsiaalselt vältida (Zhang et al., Medical error...: 2008).



Joonis 1. Meditsiiniliste vigade hierarhia

Allikas: Zhang et al., Medical error...: 2008

Meditsiinilised vead jagunevad neljaks:

- Diagnostilised vead (diagnoosi hilinevise viga; määratud uuringu rakendamise häire; aegunud uuringu või raviviisi kasutamine; uuringute või jälgimise tulemustele reageerimise häire)
- Ravivead (uuringu, operatsiooni või protseduuri teostamise viga ; ravi määramise viga; ravimi doseerimise või andmise viisi viga; patoloogilisele uuringu vastusele raviga reageerimise välditav hilinevise; vale ravi)

- Ennetusvead (profülaktilise ravi määramise häire; ebapiisav monitoorimine või järelkontroll)
- Teised vead (kommunikatsioonihäired ; tehnika häired ; muud süsteemi häired) (Institute of Medicine, To Err...: 1999).

Uurimistöös käsitletakse peaaesjalikult diagnostilist viga.

1.1.2. Diagnostiline viga

Diagnostiline viga on haigus, mis jääb diagnoosimata, on vale või hilineb ja avastatakse mõne järgneva analüüsi käigus. Järgnenud kahju tuleneb viivitusest või ebaõnnestunud ravist antud diagnoosile, mis oli vale või teadmata (Johns Hopkins Medicine, Diagnostic Errors...: 2013). Mahukate uuringute andmed näitavad, et kõrge protsent tüsistustest tuleneb diagnostilistest vigadest. Näiteks näitas Harvard Medical Practice uuring, et diagnostilistest vigadest olid tingitud 17% kõrvalnähtudest (Ibid). Võrreldes teiste meditsiiniliste vigadega on diagnostilisi viga kõige raskem ennetada ja nad tekitavad kõige suuremat kahju.

Kõige sagedamased diagnostilised vead on ebaõnnestunud testi valik selle tellimisel preanalüütilises staadiumis, testi vale tõlgendamine ja seejärel sobimatu raviplaani koostamine, seda eriti laboratoorsel testimisel ja kliinilises radioloogias. Tunnetuslikud faktorid, mis soodustavad enim diagnostiliste vigade tekkimist, on seotud valede otsustega, kuid seda tavaliselt ka teiste faktorite koostoimel nagu näiteks töökoormus, vahetuste omavaheline kommunikatsioon ja teised patsientidega seotud faktorid. Süstematiseeritusega seotud faktorid põhjustavad 65% diagnostilistest vigadest ja sellise ülekaalu tõttu on tervishoiu asutustes võimalik diagnostiliste vigade hulka vähendada, kui haiglasiseid süsteeme täiustada (Plebani 2009: 16).

Diagnostilised vead jagunevad:

- Vale diagnoos – arst määrab patsiendil vale haiguse (näiteks diagnoosib arst vähi, kuigi patsient on vähi-vaba)
- Määramata jäänud diagnoos – arst tunnistab patsiendi terveks, kuigi tal on mõni haigus

- Hilinenud diagnoos – arst määrab lõpuks patsiendile õige diagnoosi, kuid see on märkimisväärselt hilinenud.
- Suutmatus ära tunda komplikatsioone – arst määrab õige diagnoosi, kuid ei suuda identifitseerida komplikatsioone või faktoreid, mis muudavad või raskendavad haigust või patsiendi seisundit.
- Suutmatus määrata diagnoosiga seonduvaid haigusi – arst diagnoosib ühe haiguse õigesti, kuid ei suuda tuvastada sellega kaasnevat haigust. Kaasnev haigus on haigus, mis käib tihti esmase konditsiooniga kaasas või millel on potentsiaalselt suurem mõju patsiendile, kellel on esmane konditsioon.
- Suutmatus määrata teisi haiguseid, mis pole esmase konditsiooniga seotud – arst määrab õigesti ühe haiguse, kuid ei tuvasta teist eraldiseisvat haigust (Goguen, Types of...)

1.1.3. Laboratoorne viga

Labor on keskus, kust tuleb informatsioon, mis on patsiendi puudutavate otsuste tegemise arendamise alus. Viimastel kümnenditel on analüütiliste vigade arv kliinilistes laborites märkimisväärselt kasvanud (Plebani 2009: 16). Laboratoorsete vigade allikad võivad olla väga erinevad. Laboris välja selgitatud andmed moodustavad suure osa andmetest, mida kasutatakse diagnooside ning ravi määramisel. Laboratoorsed vead võivad resulteerida nii ekslikes raviotsustes kui ka analüüsi kordamise tõttu suurenenud koormuses patsiendile ja tervishoiu süsteemile. Seetõttu on suurenenud teadlikkus laboratoorsete vigade ohtlikkusest ja nende võimalikust negatiivsest mõjust patsientidele (Plebani, Carraro 2007: 1338). Uuringud on näidanud, et laboratoorse vea korral on risk kõrvalnähtude tekkeks 2,7%-13% (Kinns et al. 2013: 1027).

Laboratoorse faasi võib jagada omakorda kolmeks faasiks: preanalüütiline faas, analüütiline faas ja postanalüütiline faas (Hammerling, A Review...: 2012).

Analüütiline faas

Traditsiooniliselt käib analüütilise protsessi alla testi resultatiivsus ja tulemuse arvutamine. Täiendatud analüütiline faas sisaldab endas piisavat ümberpööramise aega, testi tulemuse

raportite kergest mõistmist, kordustestide olemasolu ja üldist klienditeenindust õigeaegsete ja korrektsete vastuste näol. Uued auditikriteeriumid anatoomilises patoloogias keskenduvad diagnooside korrektsusele, viivitatud diagnooside arvule ja arsti tulemuslikkuse hindamisele.

Anatoomilistel ja kliinilistel laboritel on kohustus teha uuringuid ja arendada uusi testimismeetodeid. Nende uuringute aluseks tuleb võtta patsientide kontrollitud labori testide protokollid, kehtiv laboratoorne terminoloogia ja normaalsete/abnormsete testide tulemuste kriteeriumid. Proovi, mis ei vasta laboratoorsetele nõuetele, tagasilükkamine ei ole vastuvõetav kliinilisele personalile aga see on analüütilise faasi testimise vajalik komponent.

Analüütiline õigeaegsus on tavaline analüütilise faasi laboratoorse testimise auditeerimise vahend. Kuid liiga kiire proovidega ümber käimine põhjustab vale tulemuse ja ei aita kaasa laboratoorsete operatsioonide ja patsientide eest hoolitsemise täiustamisele. Kui kliiniline labor juhendub opereerimise protseduuride standarditest, tootja/regulaatori poolt ette antud instrumentide kalibreerimisnõuetest ja hooldamisgraafikutest ning tagab analüütilise faasi läbi viimiseks piisava hulga vastavate oskustega personali ja lubab välisvaatluse analüüsise testimisele (asjatundlikkuse testimiseks), siis on tagatud labori kvaliteet analüütilises patsientide testimise faasis (Hollensead et al. 2004: 162).

Postanalüütiline faas

Traditsiooniliselt käib postanalüütilise faasi alla kava paika panemine ja testi tulemuste edastamine. Täiendused toovad endaga kaasa ka arvete küsimuse (korrektsed koodid, kasutajasõbralik arve vorm), patsiendi turvalisuse küsimuse (testide tulemuste ja kriitiliste tegurite õigeaegne aruandlus) ja üldine kliendi rahulolu küsitlused (ooteajad, infomaterjal, labori kasutamine tulevikus) (Ibid: 163).

Põhjused, miks kliinilised laborid ei saa tulemusi teatada:

- patsient (patsient pole olemas proovide kogumiseks)
- proov (preanalüütilised vead)
- proovide transport (katkised konteinerid, ebakorrektsed transpordi tingimused)
- labor (preanalüütilised, analüütilised)

- tulemuste arvutamine ja hindamine

Arvuti tehnoloogia arenemine on kliinilistel laboritel aidanud vähendada probleeme testimise postanalüütilises faasis. Sellegipoolest esineb arstidel andmete sisestamisel trükivigu ja haigla ja/või labori arvutite rivist väljas olekul võib patsientide testide tulemustele olla suured tagajärjed. Siiski võib olemasoleva infotehnoloogia maksumus olla laboritele heidutav (Ibid: 163).

1.1.4. Preanalüütiline viga

Uurimistöös käsitletakse preanalüütilist viga. Preanalüütilised tegurid on faktorid, mis mõjutavad vereproovi enne selle analüüsimist laboris. Preanalüütilised vead võivad tekkida patsiendi ülevaatusel, testi tellimisel, taotluse täitmisel, patsiendi identifitseerimisel, proovide kogumisel, nende transpordil või proovida vastuvõtmisel laboratooriumis.

Kogu laboratoorsest testimisprotsessist ilmneb kõige rohkem viga preanalüütilises staadiumis. Preanalüütilised vead on ülekaalus laboris, varieerudes 32 protsendilt 75 protsendini kõikidest vigadest (Bonini et al. 2002: 692). 2008-2009 aastatel viidi läbi uuring kliinilise keemia laboris Govind Ballabh Pant haiglas Delhis, Indias, et välja selgitada preanalüütiliste vigade sagedus statsionaarsete ja ambulatoorsete patsientide seas. Statsionaarsete patsientide seas oli vigade määr 1,9%. Kõige kõrgema esinemissagedusega muutuja oli proovi hemolüüs – 1,1%. Ambulatoorsete patsientide preanalüütiliste vigade määr oli 1,2% ja kõrgeima esinemissagedusega muutuja testimiseks ebapiisav näidismaterjali hulk. Muud tüüpilised preanalüütiliste vead olid valele patsiendile testide tellimine, vale testi tellimine, patsiendi valesti tuvastamine, sobimatu proovi konteineri valik ja konteinerite vale märgistamine (Goswami et al. 2010: 64).

Preanalüütiliste vigade tulemusel võib tekkida hüüve geelkatsutites, mis muudab analüüsimise protsessi keerulisemaks.

1.2. Hüüve

1.2.1. Hüübe tekkimine

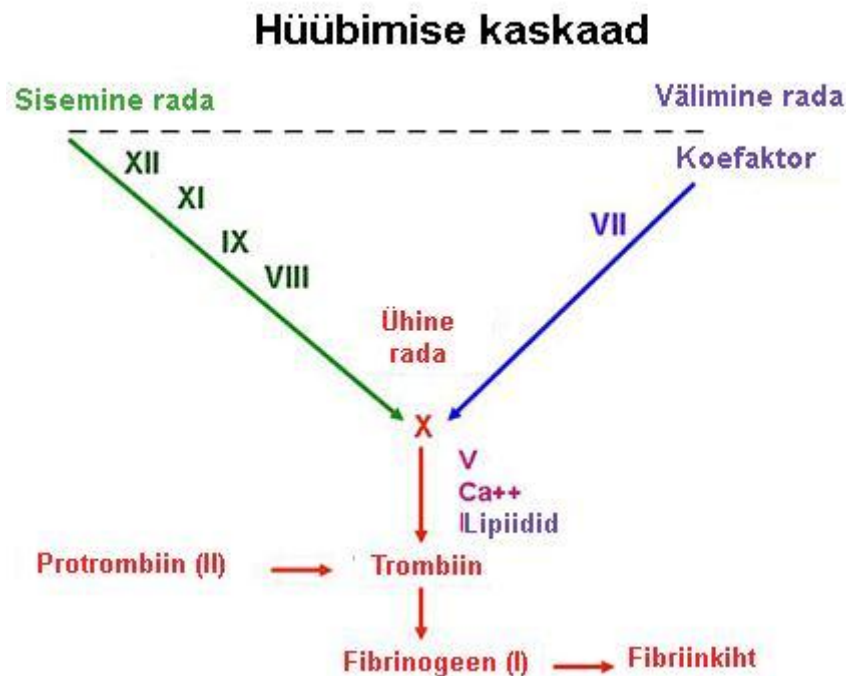
Füsioloogias on hüübimine protsess, mille tulemusel tekib vere klomp. Klombi tekkimisele viidatakse tihti ka kui sekundaarsele hemostaasile, sest see tekib vere kaotuse lõhkenud veresoonest peatamise protsessi teises etapis. Esimene etapp ehk primaarne hemostaas sõltub veresoone ahenemisest (vasokonstriksioon) ja trombotsüütide agregatsioonist veresoone kahjustuse juures. Sekundaarne hemostaas on järjestikune protsess, mis hõlmab endas arvukate vere komponentide, hüübimise faktorite interaktsiooni. Kokku on 13 peamist hüübimise faktorit ja igale neist on määratud rooma number (I-XIII). Hüübimist saab algatada kahe raja aktiveerimisel. Nendeks on välimine ja sisemine rada. Mõlemad rajad algatab aktiveerunud faktor X.

Väline rada on üldiselt esimene rada, mis hüübimise protsessis aktiveerub kokkupuutel valgulise koefaktoriga, mida tavaliselt veresoontes ei leidu. Kuid kui veresoon puruneb ja koefaktor saab verega kokku, aktiveerib koefaktor faktori VII. Seejärel moodustub faktor VIIa ja see vallandab reaktsioonide kaskaadi, mille tulemusel toodetakse kiiresti faktor X. Sisemine rada aktiveeritakse aga vigastuse puhul, mis toimub veresoone sees. See rada algab faktori XII (Hagemani faktor) aktiveerumisega, mis toimub siis kui veri ringleb üle vigastada saanud veresoone sisemiste pindade.

Sisemise raja komponente võib aktiveerida ka väline rada. Näiteks võib faktor VIIa lisaks faktor X aktiveerimisele aktiveerida ka faktori IX, mis on sisese raja vajalik komponent. Selline radadevaheline aktiveerimine võimendab hüübimise protsessi. Radade ühisosa algab faktor X aktiveerimisest (Dahlbäck 2000: 1627)

In vitro ehk katseklaasis aktiveerub väline rada sarnaselt eelnevalt kirjeldatule, kuid sisemise raja aktiveerumise algatab kontakt katseklaasi seinaga. Faktor X tootmine on protrombiini (faktor II) trombiiniks (faktor Iia) lõhustamise tulemus. Trombiin omakorda katalüüsib fibrinogeeni (faktor I) - lahustuva plasma proteiini - konversiooni pikkadeks, kleepuvateks mittelahustuvateks fibriini (faktor Ia) niitideks. Fibriini niidid moodustavad võrgu, mis püüab

endasse vereliistakuid, vererakke ja plasmat. Minutitega hakkab fibriinist võrgustik kokku tõmbuma ja pigistab välja vedela sisu. Seda protsessi kutsutakse klombi retraktsiooniks ja see on hüübimise viimane etapp. Selle järel tekib lahustumatu klomp, mis peab vastu verevoolu hõõrdumisele (Ibid: 1629)



Joonis 2. Hüübimise kaskaad

Allikas: Dentalcare 2015

Hüübe teket katseklaasis mõjutada võivad tegurid:

- Sobimatu katsuti segamine (katsuti liiga tugeval loksutamisel tekib hemolüüsi oht, ebaadekvaatne segamine tekitab hüübe teket)
- Proovi liiga pikk seismine enne tsentrifuugimist (Alberta Health Services 2011)
- Temperatuur (Tanner et al. 2008: 376)

1.3. Vereanalüüsi teostamist mõjutavad preanalüütilised tegurid uuritavas haiglas

Uuritavas eesti haiglas pole seni süstemaatiliselt jälgitud preanalüütilise protsessi kulgemist. Vajalik oleks informatsiooni kogumine preanalüütilise protsessi käigus tehtavate vigade esinemissageduse kohta ning seose selgitamine erinevate preanalüütiliste tegurite ja hüübe

tekkimise vahel. 2014. aastal uuriti selle haigla laboris 1769587 vereanalüüsi (võrreldes 2013. aastaga on uuringute arv kasvanud 2,1 %) (Labori tegevusaruanne 2014). Uurimistöös kogutud informatsioon annab võimaluse preanalüütilise protsessi sihipäraseks korrigeerimiseks, et kindlustada õige diagnoosi määramine.

2. Eesmärk

Käesoleva uuringu eesmärk on uurida ja hinnata erinevate välistegurite (proovi segamise, seismise aja) mõju hüübe tekkele geelkatsutisse võetud veres. Uuring lähtub suurte haiglate praktilistest vajadustest ning autor loodab, et uuringus leitud uued teadmised vereanalüüsi kvaliteeti mõjutavate preanalüütiliste tegurite kohta võetakse haiglates kasutusele, et vähendada geelkatsutisse tekkinud hüübe hulka ning lihtsustada seeläbi analüüsimist.

Uurimistöö koosneb teoreetilisest ja praktilisest osast. Teoreetilises osas antakse ülevaade kirjandusest ning juba eelnevalt samas valdkonnas tehtud uuringutest. Praktiline osa on jagatud kaheks: vaatlus ja katse. Vaatluse eesmärk on saada tulemusi kirjeldamaks preanalüütilist protsessi ja selle kõrvalekaldeid nõuetest. Vaatluse tulemustest otsitakse seoseid hüübe tekkimise, patsiendi soo, vanuse, katsuti segamise arvu ning tsentrifuugieelse seismise aja vahel. Neid seoseid analüüsides määravad autor ja juhendajad preanalüütilised tegurid, mida hakatakse katses varieerima. Katse eesmärk on tõestada vaatluses leitud hüübe tekkimise seoseid, et tulevikus saaks preanalüütiliste tegurite segavat mõju analüüsimisele vähendada.

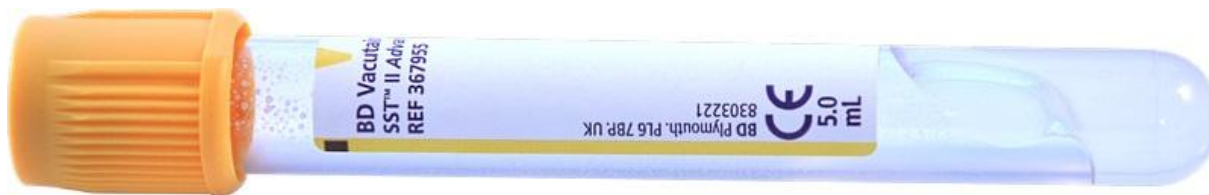
3. Meetodid

3.1. Vaatlus

Vaatlus viidi läbi ühe eesti haigla verevõtu polikliinikutes ja teostati järgmistel kuupäevadel: 31.10.2014, 02.01.2015 ja 23.02.2015. Vaatluse objektideks olid preanalüütilise protsessi osad. Uuringu käigus läbi viidud vaatluse jooksul jälgiti 28 katsuti puhul segamist kordade arvu järgi, seismise aega enne tsentrifuugi, patsiendi vanust, sugu, ja tsentrifuugi liiki. Valim, 28 katsutit, oli kaalutletud valik, et ei häiritaks liigselt haigla tööd ega patsiente, aga samas oleksid tulemused piisavad, et teha adekvaatseid järeldusi. Vaatlus algas iga päev hommikul 7-8 vahel, sest siis on haiglas kõige rohkem verd andvaid patsiente. Registratuurist anti patsiendile geelkatsuti, millel oli triipkood. Triipkoodil olevate andmete järgi määras uurija patsiendi soo ja vanuse. Järgmisena võttis õde patsiendilt verd ning uurija pani kirja vastavad kellajad, et hiljem arvutada täpne seismise aeg. Samal ajal jälgis uurija ka proovi segamise arvu, mis ideaalselt oleks 5-8 korda ühe katsuti kohta. Seejärel liikus proov tsentrifuugi, kuid seismise aeg ja segamise arv enne sinna jõudmist oli väga varieeruv. Tsentrifuugidena kasutati Rotofix 32A ja Universal 320 masinaid, mis töötasid võimsusel 3500 p/m ning tsentrifugimise ajaks oli määratud 10 minutit. Masin, kus proovi tsentrifugiti, oli õe juhuslik valik. Kui masin oli oma töö lõpetanud, koguti proovid statiivile. Tsentrifuugides liigub plasma ehk seerum geelkatsutis (Joonis 3) kõige üles, keskele liigub geel ning erütrotsüüdid ja trombotsüüdid liiguvad kõige alla. Viimase vaatluse osana hindasid uurija ja juhendajad hüübe või hüübeniidikeste teket seerumis +/- süsteemis (Lisa 3).

Juhend katsuti kasutamiseks täpsemate analüüsitulemuste saavutamiseks:

Segada verd, pöörates katsuti põhja 5-8 korda üles-alla. Katsutid verega hoida vertikaalasendis, transportida laborisse toatemperatuuril, transportida 1 tunni jooksul.



Joonis 3. Kollane katsuti koos geeli ning hüübimisaktivaatoriga

Allikas: Quattromed HTI kodulehekülj 2015

3.2. Katse

Katses jälgiti hüübe tekkimise ning hüübe koguse sõltuvust preanalüütiliste tegurite varieerimisest. Katse teostati ajavahemikus 25.-27. veebruar 2015. Katse viidi läbi sama haigla verevõtu polikliinikus. Verd jälgiti ainult geeli ja hüübimisfaktoriga kollastes katsutites, millega tehakse kliinilise keemia ja immuunanalüüsi uuringuid. Igal katsutil on aga selge juhend, kuidas teda kasutada tuleks. Katset läbi viies hakkas autor varieerima erinevaid preanalüütilisi tegureid, mis erinevate hüpoteeside ning vaatluse tulemuste alusel olid seismise aeg enne tsentrifuugimist ning segamise arv kordade arvu järgi ehk siis jälgiti hüübe tekkimise sõltuvust kahe teguri varieerimisel. 60 patsiendilt võeti 5 ml verd rohkem kui tavaliselt ehk siis üks katsuti rohkem. Kokku jälgiti 120 katsutit verd. Iga patsiendi katsutid ehk siis ühesuguse verega katsutid läbisid preanalüütilised protsessid erinevalt.

Katse jagunes kolmeks katseseeriaks. **Katseseeria A** puhul läbis üks katsuti preanalüütilised protsessid ideaalselt ehk seda segati 5-8 korda ja seismise aeg oli vähemalt 30 minutit. Teise, sama patsiendi verega katsuti puhul varieeriti seismise aega nii, et katses osalev katsuti läks kohe pärast statiivile jõudmist tsentrifuugi ehk seismise aeg praktiliselt puudus, aga segamine oli ideaalne ehk proovi segati 5-8 korda. **Katseseeria B** puhul läbis üks katsuti preanalüütilised protsessid ideaalselt. Teise katsuti segamine oli varieeritud ehk proovi ei segatud üldse ning seismise aeg ideaalne ehk vähemalt 30 min. **Katseseeria C** puhul läbis esimene katsuti preanalüütilised protsessid ideaalselt ning teise katsuti puhul olid mõlemad preanalüütilised tegurid varieeritud ehk katsuti seismise aeg oli 0 ja segamiste arv samuti 0. Katses kasutati tsentrifuugina masinat Rotofix 32A, mis töötab võimsusel 3500 p/m ning tsentrifuugimise ajaks oli määratud 10 minutit. Katseseeria lõppedes hinnati hüübiniitide või hüübe teket kõikides katsutites +/- süsteemis (Lisa 4).

3.3. Statistilised meetodid

Enamasti soovitakse uurimistööde läbiviimisel teada, kas valimis (objektid või subjektid, mida on uuritud) leitud seosed kehtivad ka üldkogumis (kõik uuritud objektidele sarnased objektid või subjektid). Valimis võib seost leida kahel põhjusel. Esiteks, seos on olemas ka üldkogumis. Teiseks, seos on tekkinud juhuslikult. Juhus võib omada rolli valimi uurimisel, sest valim on enamasti väiksem kui üldkogum (on osa üldkogumist), see ei sisalda kõiki üldkogumi objekte/subjekte ja kõik üldkogumi omadused ei pruugi valimis täielikult esindatud olla. Juhuslikkus on seda märkimisväärses, mida väiksem on valim (Glaser 2014: 24-33).

Statistika kasutab statistilisi teste, et hinnata juhuslikkuse võimalikku rolli valimis leitud seose tekkimisel. Statistilised testid lubavad anda hinnangu, kui tõenäoliselt on valimis leitud seos olemas ka üldkogumis. Statistilise testi valik sõltub andmete tüübist (Katz 2011: 25).

Tunnuste tüübid:

1. Kvalitatiivsed (ei ole mõõdetavad)
 - Binaarsed ehk kahe väärtusega (ei-jah, mees-naine, positiivne-negatiivne)
 - Kategorilised ehk enam kui kahe väärtusega (rahvus, haigla, kool, silmade värv)
2. Arvulised (loendatavad või mõõdetavad)
 - Loendatavad tunnused - puudub mõõtühik (laste arv, päevas joodud kohvitasside arv)
 - Pidevad ehk mõõdetavad tunnused – on olemas mõõtühik (pikkus, kehakaal, aeg, temperatuur)

P-väärtus

Statistilise testimise tulemus esitatakse p-väärtusena (probability value ehk olulisuse tõenäosus). P-väärtus kirjeldab, kui tõenäoline oleks saada valimi põhjal leitud seost juhul, kui üldkogumist seda seost ei oleks. Ehk teisisõnu näitab p-väärtus tõenäosust, et valimi põhjal leitud seos tekkis vaid juhusel. Mida väiksem on p-väärtus, seda suurem on tõenäosus, et kirjeldatud seos on olemas ka üldkogumis. Näiteks p-väärtusel 0,25 on

tõenäosus saada seost valimis vaid juhuse tõttu 25%, p-väärtusel 0,001 aga vaid 0,1%. (Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians 2012 s.v. probability value).

Statistiline olulisus

Statistiline olulisus on kokkuleppeline suurus ning tähistab p- väärtust, millest väiksemate väärtuste puhul loetakse testitud seose olemasolu üldkogumis tõestatuks. Seos loetakse statistiliselt oluliseks p-väärtusel alla 0,05 ($p < 0,05$) ehk siis juhul, kui tõenäosus seose tekkeks valimis vaid juhuse tõttu on väiksem kui 5% (Ibid).

Fisheri test

Fisheri testi kasutatakse kahe binaarse või kategoorilise tunnuse omavahelise seose hindamisel väikeste valimite korral (A Dictionary of Epidemiology 1995 s.v. Fisher's exact).

McNemari test

McNemari test hindab seost kahe binaarse või kategoorilise tunnuse korral, seda kasutatakse juhul, kui uuritavad objektid/subjektid ei ole üksteisest sõltumatud (näiteks ühte inimest on uuritud kaks korda) (Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians 2012 s.v. McNemar's test).

4. Tulemused

4.1. Vaatluse tulemused

Vaatluses vaadeldi 28 proovivõttu. Analüüsi jaoks grupeeriti vaatlused huvipakkuvate tunnuste alusel. Grupeerimisel võeti arvesse, et võrreldavad grupid tuleksid sarnaste suurustega. Vaatluses osalenud 28 proovist 18 võeti haigla ühest verevõtu polikliinikust ning 10 teisest verevõtu polikliinikust. Vaatluses osalenud patsientidest 68% olid naised. Naisi oli 19 ning mehi 9. Vanuse järgi on patsiendid jagatud kahte gruppi: 30 ja nooremad ning vanemad kui 30. Vaatluses osalenud patsientidest 15 kuulusid gruppi 30 ja nooremad ning 13 olid vanemad kui 30. Vaatluse käigus vaadeldi veel segamist (kordade arvu järgi) ning proovi seismisaega enne tsentrifuugi jõudmist. Segamine on jagatud kahte gruppi: 0-2 korda ja rohkem kui 2 korda. 57% (16 tk) vaadeldud proovidest segati 0-2 korda ning 43% (12 tk) proovidest segati üle kahe korra. Seismisaeg jaotus jällegi kahte rühma: 0-10 minutit ning üle 10 minuti. Seismise aja puhul jagunesid proovid samuti 57% (16 proovi seisis üle 10 minuti) ja 43% (12 proovi seisis 0-10 min). Täpsem vaadeldud proovide jaotus uuritud tunnuste alusel allpool (Tabel. 1).

Grupeerimise alus	n (%)
Proovivõtu koht	
Esimene verevõtu polikliinik	18 (64)
Teine verevõtu polikliinik	10 (36)
Patsientide sugu	
Mehi	9 (32)
Naisi	19 (68)

Vanus aastates	
30 ja nooremad	15 (54)
Üle 30	13 (46)
Segamise kordi	
0-2	16 (57)
>2	12 (43)
Seismisaeg minutites	
0-10	12 (43)
>10	16 (57)

Tabel 1. Vaadeldud proovide (N=28) jaotus uuritud tunnuste alusel (ära toodud analüüsis kasutatud grupid)

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Vaatluses osalenud patsientide suurimaks vanuseks oli 84 aastat ning kõige väiksemaks vanuseks oli 10 aastat. Vanuste mediaan on 58,5.

Vanuse grupp	Sagedus	Osakaal (%)
30 ja nooremad	15	53,57
Üle 30	13	46,43
Kokku	28	100,00

Tabel 2. Vaatluses osalenud inimeste vanusegruppide osakaal

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Seismise aeg (min)	Sagedus	Osakaal (%)	Kumulatiivne osakaal(%)
0-9	12	42,86	42,86
10-19	11	39,29	82,14
20-29	1	3,57	85,71
30-39	2	7,14	92,86
40-49	2	7,14	100,00
Kokku	28	100,00	

Tabel 3. Seismise aeg gruppide kaupa vaadeldud proovide hulgas

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Hüübe tekke hindamine ehk siis kõige olulisem osa vaatlusest jagunes samuti kahe grupi vahel. Esimene grupp on selline, kus hüübe tekkis ja teine on selline, kus hüübe puudus.

Hüübe teke	Seismise aeg n(%)		Kokku
	0-10 min	>10 min	
Ei	3 (25,0)	11 (68,8)	14 (50,0)
Jah	9 (75,0)	5 (31,3)	14 (50,0)
Kokku	12 (100,0)	16 (100,0)	28 (100,0)

Tabel 4. Hüübe tekke sõltuvus katsuti seismise ajast

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Fisher testi järgi P-väärtus =0,054 (on 5,4% tõenäosust saada sellist tulemust juhul, kui tegelikult seismisaeg ei mõjutaks).

Vaatluse tulemuste varieeruvus. Erinevus kahe grupi (valimi) vahel võib tekkida:

- On tegelikult olemas erinevus nende gruppide (üldkogumi) vahel
- Et erinevus tekkis juhuslikult

P (probability)-väärtus näitab tõenäosust, et erinevus on põhjustatud ainult juhusest. Kui P-väärtus on suur, siis me ei saa väita, et oleks tõeline erinevus kahe üldkogumi vahel.

Kui P-väärtus on väike, siis tõenäosus, et erinevus on juhuslik, on väike, võib väita, et erinevus kahe üldkogumi vahel on tõepoolest olemas. On kokkulepitud, et P-väärtus on väike siis, kui ta on alla 5% (ehk alla 0,05).

Vaatluse käigus vaadeldud 28 proovi ja nende tulemuste hindamise läbi on tehtud järeldused, et hüübe tekkimist geelkatsutisse suudab kõige enam preanalüütilistest teguritest mõjutada seismise aeg. Vaadeldi hüübe tekke sõltuvust erinevatest teguritest ning leidsime, et sugu, aeg ning koht, kus proov võeti ei mõjuta vaatluse tulemust ning nende tulemuste mõningane varieerumine võib olla tingitud juhusest. Vaatluse käigus leiti kindlat seost hüübe tekke ning seismise aja vahel (Fisheri testi väärtuseks oli 0,054, mis näitab, et tõenäosus, et tegu oli juhusega, on vaid 5%). Normaalseks proovi seismise ajaks enne tsentrifuugi minemist on vähemalt 30 minutit. Jagasime täpsemaks mõistmiseks seismise aja viite erinevasse gruppi, milleks on 0-9 minutit, 10-19 minutit, 20-29 minutit, 30-39 minutit, 40-49 minutit (Vt. Tabel.3). Kumulatiivne protsent näitab väga selgelt ära tõsiasja, et vaid 14,29 % proovidest seisis enne tsentrifuugi minemist vähemalt 30 minutit ehk siis soovitusliku aja, 85,71% proovidest läks soovituslikust seismise ajast varem tsentrifuugi ning neist omakorda 42,86% seisis vaid 0-9 minutit, 39,29% seisis 10-19 minutit, 3,57% seisis 20-29 minutit. Kui vaadata seismise aja ja hüübe tekke koondtabelit, (tabel 4) siis seal on jagatud seismise aeg kahte gruppi ning need on 0-10 minutit ja rohkem kui 10 minutit.

4.2. Katse tulemused

Igalt uuritavalt (N=60) võeti 2 katsutit verd (N=120, 60 paari), millest ühte (kontroll) käsitleti reeglite kohaselt ehk ideaalselt, teise katsuti (katse) puhul varieeriti seismisaega, loksutamist või mõlemat (Tabel 5).

Katseseeria	Seismisaeg	Loksutamine
A	Lühike	Normis
B	Normis	Ei loksutatud
C	Lühike	Ei loksutatud

Tabel 5. Katseseeriad

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Katseseeria A kontrollis osales 20 katsutit, millest 80% (16 tk) ei tekkinud hüüvet. Katseseeria A kontrollis tekkis hüüve 20% ehk neljas katsutis. Katseseeria B kontrollis osales 20 katsutit, millest 100% (20 tk) ei tekkinud hüüvet. Katseseeria C kontrollis osales 20 katsutit, millest 100% (20 tk) ei tekkinud hüüvet. Kokku osales katseseeriade kontrollis 60 katsutit verd, millest 93,3% (56 tk) ei tekkinud hüüvet ja 6,7% (4 tk) tekkis hüüve (Tabel 6).

	Katseseeria			
Kontroll, hüüve	A	B	C	Kokku
ei	16	20	20	56
jah	4	0	0	4
Kokku	20	20	20	60

Tabel 6. Hüüve kontrollis katseseeriade kaupa

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Katseseeria A katses osales 20 katsutit verd, millest 30% (6 tk) ei tekkinud hüüvet ja 70% (14 tk) tekkis hüüve. Katseseeria B katses osales 20 katsutit verd, millest 100% (20 tk) hüüvet ei tekkinud. Katseseeria C katses osales 20 katsutit verd, milles 55% (11 tk) hüüvet ei tekkinud

ning 45% (9 tk) tekkis katsutisse hüüve. Kokku osales katses 60 katsutit verd, millest 61,7% (37 tk) hüüvet ei tekkinud ning 38,3% (23 tk) hüüve tekkis (Tabel 7).

Katseseeria	Katseseeria			Kokku
	A	B	C	
Katse, hüüve	A	B	C	Kokku
ei	6	20	11	37
jah	14	0	9	23
Kokku	20	20	20	60

Tabel 7. Hüüve katses katseseeriade kaupa

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Katseseerias A osales 20 paari katsuteid ehk kokku 40 katsutit verd. Katseseerias A oli varieeritud tsentrifuugieelne seismise aeg. Nii katses kui ka kontrollis tekkis hüüve neljas katsutite paaris. Kusjuures igal patsiendil, kel tekkis hüüve kontrollis, tekkis vähemalt sama tugev hüüve ka katses osalenud katsutis. Seega ei saa hüübe tekkimist täielikult vältida preanalüütilisi tegureid varieerides. Selliseid katsutite paare ei olnud, kus kontrollis oleks hüüve tekkinud, aga katses mitte. Oli ka 10 katsutite paari, milles kontrollis hüüve puudus, kuid katses hüüve tekkis. Katsuteid, milles ei tekkinud hüüvet ei katses ega kontrollis, oli 6 (Tabel 8). McNemari testi järgi $p = 0,0016$ (tõenäosus saada sellist tulemust valimis juhul, kui seismisaeg ei mõjutaks hüübe teket (saada sellist tulemust ainult juhuse tõttu) on 0,16%).

Katseseeria A, paaride arv 20		Kontroll	
		Hüüve	Pole hüüvet
Katse	Hüüve	4	10
	Pole hüüvet	0	6

Tabel 8. Hüübe teke kontrollis ja katses katseseerias A

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Katseseerias B osales 20 katsutite paari ehk 40 katsutit verd. Katseseerias B varieeriti segamise arvu. 100% (20 tk) katsuti paaridest olid sellised, milles hüüvet ei tekkinud ei katses

ega kontrollis (Tabel 9). McNemari testi järgi $p=1,00$ (puuduvad tõendid, et segamine mõjutaks hüübe teket).

Katseseeria B, paaride arv 20		Kontroll	
		Hüüve	Pole hüüvet
Katse	Hüüve	0	0
	Pole hüüvet	0	20

Tabel 9. Hüübe teke kontrollis ja katses katseseerias B

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

Katseseerias C osales 20 katsutite paari ehk 40 katsutit verd. Katseseerias C varieeriti nii tsentrifuugieelset seismise aega kui ka segamise arvu. Katsutite paare, milles oleks hüüve tekkinud nii katses kui ka kontrollis, ei olnud. Samuti polnud katsutite paare, milles hüüve oleks tekkinud kontrollis, kuid mitte katses. Katsutite paare, milles hüüve tekkis katse katsutis, kuid mitte kontrolli katsutis, oli 9. Üheteistkümnes katsutite paaris ei tekkinud hüüvet ei katses ega kontrollis (Tabel 10). McNemari testi järgi $p = 0,0027$ (tõenäosus saada sellist tulemust valimis juhul, kui seismisaeg ei mõjutaks hüübe teket (saada sellist tulemust ainult juhuse tõttu) on 0,27%).

Katseseeria C, paaride arv 20		Kontroll	
		Hüüve	Pole hüüvet
Katse	Hüüve	0	9
	Pole hüüvet	0	11

Tabel 10. Hüübe teke katses ja kontrollis katseseerias C

Allikas: Autori andmete alusel koostatud tabel

5. Arutelu

Aastatel 2009-2011 kolmes kliinikus läbi viidud uuring näitas, et hüübe tekkis 0,03 % geelkatsutites. Käesoleva uurimistöö käigus jälgiti loomulikes tingimustes vaatluse käigus hüübe teket kokku 28 katsutis, mille preanalüütilise faasi läbimisel ei varieeritud ühtegi preanalüütilist tegurit. Hüübe tekkis 14 katsutis, mis on 50% antud katsutite hulgast. Autori arvates on see tõenäoliselt tingitud asjaolust, et antud uurimistöö valim oli väga väike ning 2009-2011 läbiviidud uuring põhines statistikal. Käesoleva uurimistöö tulemusi võib lugeda adekvaatseteks, sest antud töös on võetud arvesse ka väikseid hüübeid ning hüübeniidikesi. Seda eelnevalt läbiviidud uuringus ei tehtud.

Lisaks on leitud, et preanalüütilised vead on ülekaalus laboris. Autor kinnitab läbi viidud katse põhjal, et laboris tekkivate vigade arv on tõesti suur. Kogu uurimistöö praktilise osa käigus tekkis hüübe 41 katsutis 148 katsutist, mis on 27,7% kogu katsutite hulgast. Siiski tuleb nentida, et hüübe tekkimine katsutis ei riku täielikult proovi, vaid raskendab selle analüüsimist, sest hüübeklomp tuleb katsutist käsitsi eemaldada ning osal juhtudest pole hüübe teket võimalik mitte mingil viisil vältida, sest hüübe teke sõltub mingil määral ka konkreetse patsiendi verest.

Hüpoteesini jõuti uurides kirjandust hüübe teket katseklaasis mõjutavate tegurite kohta. Alberta Health Services uuringus tõestati sobimatu katsuti segamise ja proovi liiga pika seismise aja enne tsentrifugimist mõju hüübe tekkele. Aastal 2008 Austraalias avaldatud uuringus tõestati, et temperatuur ega liiga pikk tsentrifuugieelne seismise aeg hüübe teket erilisel ei mõjuta (Tanner et al. 2008: 376). Seda arvesse võttes otsustasid autor ja juhendaja kontrollida, kas hüübe teket saab provotseerida liiga lühikese tsentrifuugieelse seismise ajaga või liiga vähese katsuti segamisega.

Uurimistöö hüpoteesile - hüübe teket geelkatsutis on võimalik provotseerida preanalüütiliste tegurite varieerimisega - leiti tõestus. Esialgselt pakuti välja, et hüübe teke vereproovis võiks mõjutatud olla patsiendi soost, vanusest, tsentrifuugieelsest katsuti seismise ajast ja katsuti segamise arvust enne statiivile jõudmist. Vaatluse käigus kogutud andmete põhjal ei leitud seost hüübe tekke ning patsiendi soo ja vanuse vahel. Katses üritati jätkuvalt kinnitada hüübe tekke mõjutajatena tsentrifuugieelset katsuti seismise aega ja katsuti segamist kordade arvu järgi enne statiivile jõudmist. Katse käigus selgus, et hüübe teke geelkatsutis ei ole mõjutatud katsuti segamisest kordade arvu järgi, küll aga tõestati, et hüübe teke on tihedalt seotud tsentrifuugieelse katsuti seismise ajaga. Seega said autori ja juhendajate ootused osaliselt täidetud.

Käesoleva uurimistöö praktiline väljund oli uurimistöö kirjutamise peamiseks ajendiks. Autor loodab, et katseliselt leitud seoseid hüübe tekke ning preanalüütiliste tegurite varieerimise vahel saab haiglates kasutusele võtta ning seeläbi vereanalüüsides analüüsimist hõlbustada. Näiteks asendatakse juba praegu haiglas, kus uurimistöö läbi viidi, uurimises osalenud katsuti tüüp uuega, milles seismise aeg ei mõjuta hüübe teket, ja hoitakse nii raha kokku. Peamiseks leitud seoseks oli tsentrifuugieelse seismise aja ning hüübe tekkimise vaheline seos. Uurimistöös selgus, et kui haiglad soovivad hõlbustada proovide analüüsimist ning muuta nende tulemusi täpsemaks, siis peab vereproov tsentrifuugieelselt seisma minimaalselt 30 minutit. Ajapuuduse tõttu võib see suurtes haiglates olla küll raskesti teostatav (lihtsam on kasutusele võtta uus katsuti tüüp, milles hüübe teke ei sõltu ajast), kuid siiski peaksid kõik töötajad haiglas alates haigla juhtidest kuni laborantide ja assistentideni mõtlema sellele, et kui proov seisab mõned minutid kauem kui tavaliselt, on see juba suur samm arsti õige diagnoosi määramiseni. Õige diagnoosi ja sellest tuleneva õige ravi määramiseks on vaja täpseid ja korrektseid analüüsi tulemusi.

Kokkuvõte

Preanalüütiliste tegurite tundmine aitab vähendada hüübe tekkimist tuhandetes geelkatsutites ja sellest tuleneva vale diagnoosi ning ravi määramist. Kõige sagedamini seostatakse hüübe tekkimisega vähest katsuti segamist, liiga lühikest seismisaega proovi võtmise järgselt ja teisi preanalüütilisi tegureid. Preanalüütiliste protsesside läbi viimiseks on ranged reeglid, kuid tihti ei järgita neid korrektselt.

Käesoleva töö eesmärk oli uurida erinevate välistegurite mõju hüübe tekkele geelkatsutisse võetud veres. Uurimistöö hüpotees - preanalüütiliste tegurite varieerimisega on võimalik provotseerida hüüvete teket katsutitesse - leidis kinnitust: hüübe teket on võimalik vähendada, kui tsentrifuugieelne seismise aeg on vähemalt 30 minutit. Lisaks välistati hüübe tekke seotus patsiendi soo, vanuse ja katsuti segamise arvuga enne statiivile panekut.

Hüpoteesi tõestamiseks viidi läbi vaatlus ja katse. Vaatluses vaadeldi preanalüütilist protsessi ja selle kõrvalekaldeid nõuetest. Vaatluse tulemusi analüüsides määrasid autor ja juhendajad preanalüütilised tegurid, mida hakati katses varieerima. Katses tõestati vaatluses leitud hüübe tekkimise seos proovi seismise ajaga enne tsentrifuugi. McNemari testi järgi on võimalik sellist tulemust juhuslikult saada 0,16%.

Uurimistööst võib järeldada, et järgides korrektselt nõudeid preanalüütilistele protseduuridele (seismise aeg enne tsentrifuugi peab olema vähemalt 30 min), on võimalik hüübe tekkimist vähendada, kuid osal juhtudest seda täielikult vältida ei saa.

Antud töö edasiarendusena võib uurida hüübe tekke sõltuvust temperatuurist, tsentrifuugi ajast ja masina tüübist. Seda saab tõhusalt teha, võttes arvesse juba tõestatud ja ümber lükatud preanalüütiliste tegurite mõju hüübe tekkimisele.

Kasutatud materjalid

Alberta Health Services (2011). Loetud: http://www.calgarylabservices.com/files/HealthcareProfessionals/Specimen_Collection/FactorsAffectingResults.pdf, 16.01.2015

P. Bonini, F. Ceriotti, M. Plebani, F. Rubboli (2002) Errors in Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry* nr 48:5, lk 691–698.

P. Carraro, M. Plebani (2007) Errors in a Stat Laboratory: Types and Frequencies 10 Years Later. *Clinical Chemistry* nr 53:7, lk 1338 –1342.

R. Chawla, B. Goswami, V. Mallika, B. Singh (2010) Evaluation of errors in a clinical laboratory: a one-year experience. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* nr 48 (1), lk 63-66.

B. Dahlbäck (2000) Blood coagulation. Loetud: <http://williams.medicine.wisc.edu/coagulationreview.pdf>, 15.01.2015

B. Davies, P. Elliott, G. Shaddick, M. B. Toledano, H. Ward (2012) *Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians*. Oxford: Oxford University Press.

R. J. Elin, S. C. Hollensead, W. B. Lockwood (2004) Errors in Pathology and Laboratory Medicine: Consequences and Prevention. *Journal of Surgical Oncology*, nr 88, lk 161–181.

S. Fletcher, N. Kent, M. Lewer, B. Smith, M. Tanner (2008) Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. *Annals of Clinical Biochemistry*, nr 45, lk 375-379.

D. B. Freedman, D. Housley, H. Kinns, S. Pitkin (2013) Internal quality control: best practice. *Journal of Clinical Pathology* nr 66:12, lk 1027-1032.

A. N. Glaser (2014) *High-Yield Biostatistics, Epidemiology and Public Health*. Fourth edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

J. A. Hammerling (2012) A Review of Medical Errors in Laboratory Diagnostics and Where We Are Today. Loetud: http://www.medscape.com/viewarticle/758467_3, 15.02.2015

D. Goguen. Types of Medical Diagnostic Errors. Loetud: <http://www.nolo.com/legal-encyclopedia/medical-malpractice-misdiagnosis-delayed-diagnosis-32288-2.html>, 16.02.2015

Hüübimise kaskaad [joonis 2]. 2015. Loetud: <http://www.dentalcare.com/en-US/dental-education/continuing-education/ce319/ce319.aspx?ModuleName=coursecontent&PartID=1&SectionID=-1>, 20.02.2015

Institute of Medicine (1999) TO ERR IS HUMAN: BUILDING A SAFER HEALTH SYSTEM. Loetud: <https://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/1999/To-Err-is-Human/To%20Err%20is%20Human%201999%20%20report%20brief.pdf>, 15.02.2015

Johns Hopkins Medicine. Diagnostic Errors More Common, Costly And Harmful Than Treatment Mistakes (2013) Loetud: http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/diagnostic_errors_more_common_costly_and_harmful_than_treatment_mistakes, 13.02.2015

T.R. Johnson, V.L. Patel, J. Zhang (2008) Medical error: Is the solution medical or cognitive? Loetud: http://jamia.oxfordjournals.org/content/9/Supplement_6/S75#ref-1, 13.02.2015

M. H. Katz (2011) *Multivariable Analysis*. Third edition. New York: Cambridge University Press.

Kollane katsuti koos geeli ning hüübimisaktivaatoriga [joonis 3]. 2015. Loetud: <http://www.quattromed.ee/arstile/tarvikute-tellimine>, 17.02.2015

Labori aruanne (2014). Asutusesisene dokument.

J. M. Last (1995) A Dictionary of Epidemiology. Third Edition. Oxford: Oxford University Press.

Meditiiniliste vigade hierarhia [joonis 1]. 2008. Loetud: http://jamia.oxfordjournals.org/content/9/Supplement_6/S75#ref-1, 08.12.2014

K. Osi, K. Reimann (2011) The effect of standardization of sampling procedure to the proportion of haemolytic and clotted samples. *Biochemia Medica*, nr 23/1, lk A25-A26.

M. Plebani. (2009) Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* nr 404, lk 16–23.

Lisa 1 Eetikakomitee taotlus

AVALDUS	UURINGUPROJEKTILE	KOOSKÕLASTUSE
SAAMISEKS	TALLINNA	MEDITSIINIUURINGUTE
EETIKAKOMITEELT		

Täitmiseks eetikakomitees:

Taotluse saamise kuupäev:

Taotluse täiendamise nõude esitamise kuupäev:

Täiendava teabe saamise kuupäev:

Nõusoleku andmine:

jah

ei

Kuupäev:

Täidab taotleja:

1. UURINGU ANDMED

Uuringu täielik nimetus eesti keeles (vajadusel lisada inglise keeles):

Vereanalüüsi teostamist mõjutavad preanalüütilised tegurid

2. UURINGU TEOSTAJAD JA UURINGUKESKUSED

2.1. Vastutav uurija (üliõpilastöö juhendaja)

ees- ja perekonnanimi: Marika Tammaru

teaduslik kraad: PhD

amet: teadusosakonna juhataja

töökoht: haigla

töökoha aadress: konfidentsiaalne

telefon: 51924623

e-posti aadress: konfidentsiaalne

allkiri ja kuupäev:

2.2. Põhitäitja(d)

ees- ja perekonnanimi: Karl-Erik Lett

teaduslik kraad:

töökoht: Tallinna Reaalkool

amet: õpilane

allkiri ja kuupäev:

ees- ja perekonnanimi: Liisa Kuhi

teaduslik kraad:

töökoht: haigla

amet: labori juhataja

allkiri ja kuupäev:

2.3. Vastutava uurija asutuse juhataja või tema kohusetäitja (üliõpilastööde puhul õppetooli juhataja) nimi ning allkiri ja kuupäev (uuringu korraldamisega nõus olemise kohta).

Ralf Allikvee

Haigla juhatuse esimees

3. UURINGU FINANTSEERIMINE

Uuring teostatakse ühe eesti haigla baasil, uurijatele toetusi ja stipendiume maksta pole planeeritud.

4. LÜHIÜLEVAADE SIIANI SAMAL TEEMAL LÄBIVIIDUD UURINGUTEST

Laboratoorsed vead võivad resulteruda nii ekslikes analüüsitulemustes ja neist tulenevates ekslikes raviotsustes kui ka analüüside kordamise tõttu suurenenud koormuses patsiendile ja tervishoiusüsteemile. Enamik laboratoorsetest vigadest leiab aset preanalüütilises faasis (Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. Clin Chim Acta. 2009 Jun;404(1):16-23).

Uurimistöö lähtub haigla praktilistest vajadustest. Aastatel 2009-2011 haigla naiste-, kirurgia- ja sisekliinikus läbiviidud uuring näitas, et hüüve tekkis 0.03 % geelkatsutites (Osi, Reimann 2011: A26). Hemolüüsid ja hüübed standardiseeritud vereproovide kogumisel haigla laboris). Praktikas tähendab see sadu katsuteid aastas, millest on vajalik käsitsi hüüve eemaldada või milles leiduv bioloogiline materjal on analüüsi teostamiseks kõlbmatu. Preanalüütilistest vigadest seostatakse hüübe tekkimisega sagedamini vähest katsuti segamist proovi võtmise järgselt, kuid pole välistatud ka muude preanalüütiliste tegurite mõju.

Haiglas pole seni süstemaatiliselt jälgitud preanalüütilise protsessi kulgemist. Vajalik oleks informatsiooni kogumine preanalüütilise protsessi käigus tehtavate vigade esinemissageduse kohta ning seose selgitamine erinevate preanalüütiliste tegurite ja hüübe tekkimise vahel. Kogutud informatsioon annaks võimaluse preanalüütilise protsessi sihipäraseks korrigeerimiseks.

Antud uurimus on mõeldud õpilastööna, plaanis on ka tulemuste esitamine haigla ja arstiteaduskonna tudengite ühiskonverentsil mais 2015.

5. KAVANDATAVA UURINGU ÜKSIKASJALIK KOKKUVÕTE JA PÕHJENDUS

Hinnata preanalüütiliste tegurite mõju hüübe tekkimisele geelkatsutisse võetud veres. Uuring koosneb kahest osast. Uuringu vaatlusosa viidi osaliselt läbi novembris-detsembris 2014 ning see jätkub jaanuaris 2015. Eetikakomitee kooskõlastust taotletakse patsiente hõlmavale uuringu katseosale. Kuna aga uuringu vaatlus- ja katseosa moodustavad ühe terviku, kirjeldatakse käesolevas kooskõlastuse taotluses neid mõlemaid koos.

1. **Vaatlusosa uurimisküsimused:** Milliseid kõrvalekaldumisi nõuetekohasest preanalüütilisest protsessist esineb geelkatsutite käsitlemises? Millised preanalüütilised vead on tõenäolisemalt seotud hüübe tekkimisega?
2. **Katseosa hüpotees:** Preanalüütiliste tegurite toime muutmisega on võimalik hüüvete teket provotseerida

6. UURINGU TEOSTAMISE AEG

Uuringuetapid:

- a) Vaatlus: november 2014 kuni jaanuar 2015
- b) Katse: veebruar kuni märts 2015
- c) Andmete analüüs ja esitamine: aprill kuni mai 2015

7. UURITAVATE JA NENDE VÄRBAMISVIISI TÄPNE KIRJELDUS (uuritavate arv, kuidas ja kelle hulgast toimub valik)

Uuringu vaatlusosas on planeeritud läbi viia 30 vaatlust. Katseosas on planeeritud kasutada kuni 100 haigla labori verevõtu kabinetti tervishoiu teenuse osutamise eesmärgil vereproovi andma tulnud patsiendilt võetud vereproove. Uuringus kasutatakse vaid uuringus osalemiseks informeeritud nõusoleku andnud patsientidelt võetud vereproove.

8. UURIMISMETOODIKA TÄPNE KIRJELDUS

Uuring viiakse läbi kahes osas. Esimese osana teostatakse vaatlusuuring. Vaatlusuuringu käigus vaadeldakse 10 analüüsi vaatluskoha kohta: haigla ühes verevõtu polikliinikus, haigla reumatoloogia osakonnas ning haigla onkoloogia osakonnas. Vaatluse käigus vaadeldakse kõiki preanalüütilise protsessi osasid alates katsuti segamisest proovivõtu järgselt kuni hüübe olemasolu hindamiseni

Teise osana teostatakse katse, mis viiakse läbi haigla verevõtu polikliinikus. Katseobjektiks on preanalüütilise protsessi varieerimine segamisest proovivõtu järgselt kuni hüübe olemasolu hindamiseni. Katse käigus võetakse kuni 100 uuringus osalevalt patsiendilt samast veenitorkest 2 katseklaasi verd (1 kliinilisel näidustusel, 1 katseeesmärgil). Igast paarist 1 katseklaas läbib preanalüütilise protsessi nõuetekohaselt ja igast paarist 1 katseklaasi korral varieeritakse ühte preanalüütilist tegurit. Katse tulemustest analüüsitakse katsetingimuste muutmise mõju hüübe tekkele, võrreldes hüübe tekkimise sagedust nõuetekohaselt ja katseliselt preanalüütiliselt käitletud proovides.

Patsientide andmetest soovitakse kasutada sugu, vanust ja (olemasolul) analüüsist määratud CRP väärtust, kuna tegemist võib olla uuritavat seost mõjutavate teguritega.

Vaatlusvormis ja katseprotokollis kasutatakse dokumenteerimiseks katseklaasi numbrit, vajalikud patsienti iseloomustavad andmed (sugu, vanus, CRP väärtus) saab dr Liisa Kuhi katseklaasi numbril labori elektroonilisest andmebaasist. Õpilasest uurijal ligipääsu elektroonilisele andmebaasile ja ka muudele patsiendi andmetele puudub.

9. KOORDINEERIVA UURIJA VÕI VASTUTAVA UURIJA KIRJELDUS UURINGU EETILISTE ASPEKTIDE KOHTA

Uuringu vaatlusosas jälgitakse vereproovi käsitlemist proovi võtnud, seda transportiva ja preanalüütiliselt töötleva isiku (tervishoiutöötaja või muu haigla töötaja) poolt. Uurija patsientidega vahetult kokku ei puutu, vereproovi käsitlevat isiku andmeid uuringus ei koguta. Uurijate hinnangul uuringu vaatlusosaga eetilisi riske ei kaasne. Uuringu vaatlusosa läbiviimine on kooskõlastatud haigla uurimistöõde hindamise komisjoniga.

Uuringu katseosa jaoks taotletakse eetikakomitee kooskõlastust ning patsiendilt võetakse uuringus osalemiseks suuline informeeritud nõusolek. Suulist nõusolekut eelistatakse kirjalikule arvestades uuringuga kaasnevate terviseriskide puudumist, uuringuga seotud tegevuste ühekordsust, patsiendi mugavust ning asjaolu, et patsiendi allkirja kandev nõusolekuleht tekitab konfidentsiaalsuse rikkumise riski. Uuringus kasutatakse vaid informeeritud nõusoleku andnud patsientidelt võetud vereproove.

Haigla labori verevõtu kabinetti tervishoiu teenuse osutamise eesmärgil vereproovi andma tulnud patsienti palutakse osaleda uuringus. Informeeritud nõusoleku andnud patsiendilt võetakse veenipunktsiooni sooritanud tervishoiutöötaja poolt samast veenitorkest uuringu eesmärgil lisakatsutisse 5 ml verd. Nimetatud tegevus ei too uuritavale kaasa lisakannatusi ja ebamugavust, lisanduv verekadu seoses uuringuga on minimaalne ning ei mõjuta patsiendi enesetunnet ega tervist.

Uuringus kasutatavad patsiendi andmed (sugu, vanus, CRV väärtus) seotakse katsetulemusega katseklaasi numbri alusel. Patsiendi andmeid vaatab katseklaasi numbri alusel haigla elektroonilisest andmebaasist andmebaasile ligipääsu omav ja seda igapäevaselt kasutav isik. Uuringu dokumentides patsientide isikut tuvastada lubavaid andmeid ei kajastata. Õpilasest uurija on allkirjastanud haiglaga konfidentsiaalsusleppe. Uurijate hinnangul ei kujuta uuringus osalemine ohtu patsiendi konfidentsiaalsusele.

10. LÄBIVAATAMISEKS LISATUD DOKUMENDID (+ kuupäev)

Vastutava uurija CV

Lisa 2 Patsiendi infoleht

Uuritava informeerimise ja teadliku nõusoleku leht

Kutsume Teid osalema haigla uuringus:

Vereanalüüsi teostamist mõjutavad preanalüütilised tegurid

Mida Te peaksite sellest uuringust teadma:

- Osavõtt uuringust on vabatahtlik. Te võite anda nõusoleku uuringus osalemiseks ja võite mitte anda. Teie otsus ei avalda mingit mõju Teie edasisele ravile ja jälgimisele.
- Enne osalemise otsuse langetamist võite Te esitada uuringu kohta mistahes küsimusi. Uuringuga seotud töötaja vastab Teie küsimustele.

Mis on selle uuringu eesmärk?

Käesoleva uuringu eesmärgiks on uurida erinevate välistegurite (näiteks proovi segamise, seismisaja) mõju hüübe tekkele vereproovis. Tegureid, mis võivad toimida vereproovile enne selle analüüsimist laboris, nimetatakse preanalüütilisteks teguriteks

Miks seda uuringut tehakse? Milline on uuringu tähtsus?

Nagu igas suurhaiglas, nii ka selles haiglas, raskendab hüübe teke katseklaasis sadade võetud vereproovide anaüüsimist aastas. Kuigi hüübe teke ei ole täiesti välditav, lubaks selle teket soodustavate tegurite tundmine tekkivate hüüvete arvu vähendada.

Mis Teiega toimub, kui otsustate selles uuringus osaleda?

Lisaks arsti poolt määratud analüüsidele, võetakse Teil samast veenitorkest täiendavasse katsutisse 5 ml verd. Katsutit vereprooviga, millest hiljem teostatakse arsti poolt määratud analüüsid, käsitletakse kõigi nõuete kohaselt. Uuringu tarbeks võetud katsuti puhul muudetakse ühe välisteguri toimet (näiteks jäetakse proov segamata või hoitakse laboris pikema aja vältel). Enne analüüsi teostamist võrreldakse hüübe tekkimist nõuete kohaselt käsitletud ja uuringu tarbeks võetud vereproovis. Uuringutulemuste tõlgendamisel võetakse arvesse andmed Teie vanuse, soo ja veeniverest määratud põletikunäitaja CRP väärtuse (juhul, kui see analüüs on Teile arsti poolt määratud) kohta.

Millised on selles uuringus osalemisega kaasnev ebamugavus, võimalikud riskid?

Uuringuga seoses Teilt lisaks võetud verekogus on nii väike, et Teie enesetunnet ja tervist see ei mõjuta. Kuna proov võetakse Teile määratud vereproovidega samast veenitorkest, ei põhjusta selle võtmine Teile lisavalu.

Kuidas tagatakse Teie konfidentsiaalsus?

Teie isikuandmeid uuringus ei kasutatata. Teie andmed (sugu, vanus, CRP väärtus) leiab uuringus osalev laboriarst haigla elektroonilisest andmebaasist katseklaasi numbri alusel. Uuringu on heaks kiitnud Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomitee.

Nõusolek uuringus osalemiseks

Uuritava teadlikule nõusoleku vormile alla kirjutades nõustun osalema antud uuringus ja kinnitan, et mind on informeeritud ülalnimetatud uuringust, selle eesmärkidest, uuringu meetodikast ja uuringuga seotud võimalikest riskidest. Annan nõusoleku oma andmete töötlemiseks eelnevalt kirjeldatud tingimustel.

Tean, et uuringute käigus tekkivate küsimuste kohta saan mulle vajalikku täiendavat informatsiooni uuringu teostajatelt:

Uuringu teostajate andmed:

Liisa Kuhi, laboriarst

Haigla, labor

Olen nõusoleku andnud vabatahtlikult.

.....

/ uuritava allkiri /

.....

päev / kuu / aasta

.....

uuritavale informatsiooni andnud isiku ees- ja perekonnanimi ning allkiri

.....

päev / kuu / aasta

Lisa 3 Vaatlusprotokoll

Vaatluse läbiviija: Karl-Erik Lett

Läbiviimise koht:

Kuupäev					
Vaatluse number					
Segamine kordade arvu järgi					
Statiivile paneku aeg					
Tsentrifuugi jõudmise aeg					
Tsentrifuug (milline?)					
Seerumi hindamise aeg					
Seerumi hindamise tulemus (plusside süsteemis)					
Vanus					
Sugu					
CRV					
Seismise aeg					

Lisa 4 Katseprotokoll

Katseseeria A: Segamine: normaalne, seismise aeg: varieeritud

Patsient	Sugu	Vanus	CRV	Katseklaasi nr	Proov	Hüüve
1.					Kontroll	
					Katse	
2.					Kontroll	
					Katse	

Katseseeria B: Segamine: varieeritud, seismise aeg: normaalne

Patsient	Sugu	Vanus	CRV	Katseklaasi nr	Proov	Hüüve
1.					Kontroll	
					Katse	
2.					Kontroll	
					Katse	

Katseseeria C: Segamine: varieeritud, seismine: varieeritud

Patsient	Sugu	Vanus	CRV	Katseklaasi nr	Proov	Hüüve
1.					Kontroll	
					Katse	
2.					Kontroll	
					Katse	

Resümee

Igas suure patsientide arvuga haiglas muudab hüübe teke geelkatsutis tuhandete aastas võetud vereproovide analüüsimise keerukamaks. See aga võib arstid viia vale diagnoosi või ravi määramiseni. Hüübimist proovis ei saa täielikult vältida, küll aga saaks hüüvete arvu vähendada, kui tunda hüübe teket soodustavaid tegureid. Uurimistöö lähtub ühe eesti haigla praktilistest vajadustest.

Uurimistöö eesmärk oli uurida mitmete välistegurite mõju hüübe tekkele geelkatsutisse võetud veres, et uuringus leitud uued teadmised vereanalüüsi kvaliteeti mõjutavate preanalüütiliste tegurite kohta saaks haiglates kasutusele võtta ja nii vähendada geelkatsutisse tekkinud hüübe hulka ning lihtsustada seeläbi analüüsimist.

Uurimistöö koosnes teoreetilisest ja praktilisest osast. Teoreetilises osas anti ülevaade uurimistööga seotud kirjandusest ja varasematest uuringutest samas valdkonnas. Praktiline osa jagunes vaatluseks ja katseks. Vaatluses jälgiti 28 geelkatsutit ja otsiti nende abil seoseid hüübe tekkimise, patsiendi soo, vanuse, katsuti segamise arvu ning tsentrifuugieelse seismise aja vahel. Neid seoseid analüüsides määrati preanalüütilised tegurid, mida katses varieeriti. Katses hakati tõestama vaatluses leitud hüübe tekkimise seoseid. Kolme katseseeriasse jaotatud 120 katsutist pooled läbisid preanalüütilised protseduurid ideaali järgi, poolte puhul varieeriti seismise aega enne tsentrifuugi, katsuti segamist kordade arvu järgi või mõlemat.

Uurimistöös tõestati vaatluses leitud hüübe tekkimise seos proovi seismise ajaga enne tsentrifuugi. McNemari testi järgi on võimalik sellist tulemust juhuslikult saada 0,16%. Hüübe tekke ära hoidmiseks peab seismise aeg enne tsentrifuugi olema vähemalt 30 minutit, kuigi osal juhtudest hüübimist vältida pole võimalik. Lisaks välistati hüübe tekke seotus patsiendi soo, vanuse ja katsuti segamise arvuga enne statiivile panekut.

Abstract

The preanalytical factors that affect blood analyses

There is a problem with blood clotting *in vitro* in every big hospital in the world. That can lead to false diagnosis and false treatment appointed by the doctors. Blood coagulation cannot be avoided although it can be decreased if one knows the factors that promote clotting. This research paper is a result of practical needs of one of the hospitals in Estonia.

The aim of this research paper is to invest the affect of several external factors on clotting *in vitro* in order to apply new knowledge about the preanalytical factors that have an influence on the quality of blood analysis in the practice of hospitals worldwide. It also helps to reduce the amount of clots in the gel tubes and therefore makes the analysing process more accurate.

The research paper consists of theoretical and practical parts. The theoretical part gives an overview of the literature related to this research paper and previous researches. The practical part is divided into two: observation and experiment. Firstly, 28 gel tubes were observed and investigated. With the help of these gel tubes, the connections of blood clotting and patient's sex, age, agitation of the tube and waiting time before the centrifuge were searched. Half of the 120 tubes divided into three experiment series underwent the preanalytical procedures ideally while the other half had some variations in the procedure (in the waiting time before the centrifuge, agitation of the tube or both).

In this research paper the connection between blood clotting and the waiting time before the centrifuge was proven. According to the McNemar test, the probability of achieving this result accidentally is 0.16%. In order to avoid clots the waiting time before the centrifuge must be at least 30 minutes, although in some cases the clotting cannot be prevented in any way. In addition, blood clotting due to patient's sex, age or the amount of agitation of the tube was excluded.