

Hematoloogiline analüüs: täiskasvanute referentsvahemikud ja kliiniliselt oluliste muutuste piirid

Agu Tamm¹, Urve Kärtner², Kärt Palo¹, Kaido Beljaev³, Karel Tomberg⁴, Milvi Topmann⁴ – ¹TÜ sisekliinik, ²Tartu Linna Polikliinik, ³Pärnu Haigla, ⁴TÜ Kliinikumi ühendlabor

hematoloogiline analüüs, hematoloogiline analüsaator, analüütiline ja bioloogiline varieeruvus, referentsvahemik, kliiniliselt oluline muutus

Hematoloogiliste testide paremaks hindamiseks ei piisa kirjanduses toodud "normidest" ega rakuloendajaid tootvate firmade soovitatud referentsväärtustest. Selles uurimuses on esmakordselt Eestis välja töötatud hematoloogiliste näitajate referentsväärtused ja kliiniliselt olulise muutuse piirid oma rahvastiku tervetel täiskasvanutel.

Laboratoorsete uuringute tulemuste tõlgendamisel on oluline teada eesmärki, milleks seda uuringut kasutatakse – kas diagnoosimiseks, haige seisundi jälgimiseks või võimaliku häire väljasõelamiseks, sest hinnangu andmine testi tulemusele on neil juhtudel erinev (vt tabel 1) (1, 2). Diagnoosimise aluseks on kliiniline informatsioon, mille kinnitamiseks tehakse laboratoorseid analüüse, et kontrollida, kas tulemus on "normaalne" või referentsväärtusest tunduvalt erinev. Sel puhul on võrdluse aluseks uuritava isikuga võimalikult sarnase kontrollrühma referentsvahemik (nn normid). Sobiva kontrollrühma valimisel arvestatakse isikute vanust, sugu, etnilist kuuluvust ja peaaegselt selle haiguse või häire puudumist, mille diagnoosimisel kavatsetakse referentsvahemikku rakendada.

Enamiku testitulemusi kasutatakse haiguskulu hindamisel pikema või lühema perioodi vältel. Haiguskulu jälgimiseks või ravi efektiivsuse hindamiseks korratavate laboritestide alusel tuginetakse sama patsiendi eelnevale testi tulemusele. Selles situatsioonis pole oluline, kas tulemused jäävad referentsvahemikku või sellest väljapoole. Oluline on, et kliiniliselt tähenduslikuks ei peetaks nihet, mis tuleneb preanalüütilistest või analüütilistest mõjutustest ja/või uuritava näitaja füsioloogilisest kõikumisest. Kui tahame olla

kindlad, et patsiendi uuringutulemuste seerias on kliiniliselt oluline muutus, peab see olema suurem kui nendest kolmest tegurist tulenev varieeruvus. Selleks tuleb leida nn **olulise muutuse** väärtus või piir (ingl *reference change value*). Siinkohal võib öelda, et analüütiline varieeruvus on tänapäevaste meetodite juures enamasti sedavõrd väike, et tema mõju olulisele muutusele on minimaalne, suurema osakaaluga on kaks ülejäänud tegurit. Neist laborieelsete tegurite mõju saab vähendada standardimisega, bioloogilist muutlikkust aga mitte.

Meie vabariigi raviasutuste laborid on seni raviarstidele pakkunud kirjanduse andmetel või rakuloendajaid tootvate firmade soovitusel põhinevaid referentsväärtusi, sest Eesti rahvastiku uuringul põhinevad oma referentsväärtused puuduvad. Kliiniliselt oluliste muutuste piire üldjuhul ei pakuta oma tulemuste hindamiseks ei meil ega mujal. Erandiks võib pidada Turu Ülikooli keskhaigla laborit, kus oluliste muutuste piire raviarstidele hakati väljastama juba 90. aastate keskpaigast alates.

Meie uuringu eesmärgiks oli

1) leida tervete täiskasvanute referentsväärtused viimase kümnendi jooksul kasutusele võetud hematoloogiliste analüsaatorite väljastatavate peamiste parameetrite kohta;

Tabel 1. Laboratoorse uuringu kasutamise ja tõlgendamise strateegia lähtuvalt kliinilisest probleemist

Laboratoorse testi kasutamise eesmärk	Sobivaimad kontrollväärtused	Tõlgenduspiirid
Patsiendi jälgimine	Kliiniliselt oluline muutus	Kliiniliselt olulise muutuse piirid
Haiguste diagnoosimine, kui kliiniline lisainformatsioon on kättesaadav	Tervete inimeste referentsväärtused	Referentspiirid
Skriinimine kindlate haiguste suhtes, kus edasised otsused põhinevad laboratoorse testi tulemusel	Tervete ja haigete inimeste referentsväärtused	Otsusepiirid

2) kindlaks teha nende näitajate meditsiiniliselt oluliste muutuste piirid;

3) uurida eri tüüpi hematoloogiliste analüsaatorite (rakuloendajate) võimalikku tulemuste omavahelise korrelatsiooni muutust 2aastase uuringu vältel ning

4) kontrollida vereproovide säilivust 90. aastatel laialdasse kasutusse võetud vaakumkatsutites.

Uuritavad ja uurimismeetodid

Kontrollrühm moodustati Tartu linna, Tartu maakonna ja Järvamaa täiskasvanud elanikest vanuses 17–79 aastat, kes tundsid end tervena ning kelle arstid pidasid neid sobilikeks referentsisikuteks. Eeldati, et referentsisikul pole ägedat ega tõsisemat kroonilist haigust proovi andmise ajal. Viimasest ägedast hingamisteede infektsioonist või muust haiguse episoodist pidi olema möödunud vähemalt 6 nädalat. Takistuseks ei olnud kergemate sümptomitega kroonilised haigused, mille eeldatavalt pole mõju vereloomele. Lisaks küsitlusele määrati kohapeal erütrotsüütide settekiirus. SRI >20 mm/t peeti sobimatuks kontrollrühma isikule.

Laborieelsete tegurite standardimisel järgiti Rahvusvahelise Kliinilise Keemia ja Laboratoorse Meditsiini Föderatsiooni soovitusi (3). Patsiendile antud instruksioon sisaldas järgmisi nõudeid: ära tarvita kolme verevõtule eelneva päeva jooksul juhuslikke ravimeid (rasestumisvastaste preparaatide ja postmenopausaalse perioodi hormoonasendusravi kasutamine tuli märkida küsitluslehele) ega eelneva 24 tunni jooksul alkoholi; väldi tugevat füüsilist pingutust; ole söömata vereproovi võtmisele eelneva öhtu kella 22-st kuni proovi andmiseni (s.o 12 t). Küsitluslehele märgiti uuritava pikkus, kaal, põetud haigused, eelnenud nädalal tarvitatud ravimid. Naised märkisid viimase menstruatsiooni või menopausi aja.

Vereproovid võeti hommikul kella 8–11 vahel EDTA ja geeliga katsutitesse. Individuaalse bioloogilise varieeruvuse leidmiseks nõustas 54 patsienti andma vereproovi kolmel korral 2–12 kuuliste intervallidega.

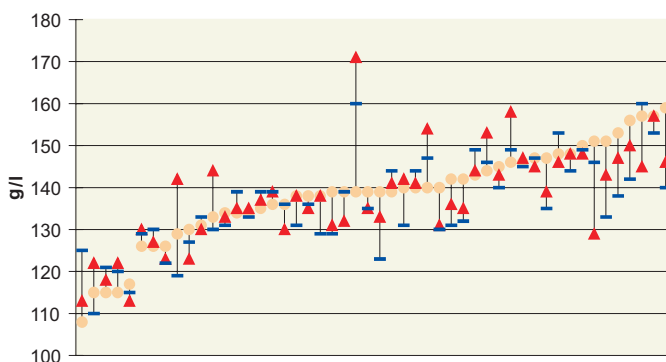
Uuritavil, kel hemoglobiinikontsentratsioon osutus väiksemaks, kui tervel eeldati (<120 g/l), määrati seerumi ferritiinisaldus kemiluminescentsmeetodil. Rauavaeguse korral jäeti need isikud aneemia kahtluse tõttu kontrollrühmast välja.

Uurimuse teostamiseks saadi luba Tartu Ülikooli eetikakomiteelt.

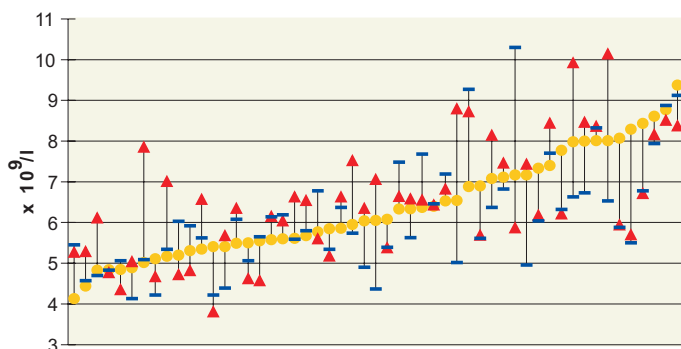
Rakuloendajatest kasutati ühel ajal kolme hematoloogilist analüsaatorit: Sysmex SE-9000, Sysmex K-1000 ja Nihon Kohden 6108-K. Erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide loendamine põhineb neis rakuloendajates alalisvoolu takistuse muutusel hetkel, kui vererakk läbib loenduskaabri avause.

Kõik kolm kasutatud rakuloendajat olid allutatud igapäevasele laborisisesele kvaliteedikontrollile juba mitme aasta vältel enne selle töö alustamist. Samuti osalesid kõik uuringusse kaasatud laborid nii Tartu laboritevahelises hematoloogilises kvaliteedikontrolli (4) kui ka Helsingi laboratoorse kvaliteedikontrolli keskuse (Labquality OY) korraldatavas välise kontrolli süsteemis.

Töö esimese etapina uuriti hematoloogiliste näitajate püsivust vaakumkatsutites, et näha, kas kaugemalt laborisse saadetud proovide transport avaldab mõju tulemustele. Selleks määrati kõigi kolme analüsaatoriga 30 vereproovist kõik standardsed näitajad: hommikul (A), 6 t hiljem (+6 t) ja järgmisel hommikul (+24 t). Katsutid seisid toatemperatuuril. Variatsioonikoefitsiendid arvutati 6 t vs A ja 24 t vs A iga analüsaatori töö kohta.



Joonis 1. Hemoglobiini väärtused kolmel järjestikusel määramisel intervalliga 2–12 kuud.



Joonis 2. Leukotsüütide väärtused kolmel järjestikusel määramisel intervalliga 2–12 kuud.

Uuringu esimese ja teise aasta jooksul hinnati paaride korrelatsiooni ning varieeruvuse arvutuste abil kahe analüsaatori Nihon Kohden 6108-K ja Sysmex SE-9000 tulemuste kooskõla, et selgitada võimalikku aeglaselt ilmuvat (analüsaatori tehnilise kulumisega seotud) muutust.

Analüütiline varieeruvus (CV_{anal}) saadi tervete inimeste tulemustest. 30 analüüsi tehti kaks korda 6 ja/või 24 tunni järel.

$$CV_{anal} = \frac{SD}{keskmine} \times 100$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2 \times n}}, \text{ kus } n = \text{paarismõõtmiste arv.}$$

Individaalne bioloogiline varieeruvus (CV_{biol}) saadi sama referentsisiku kahe järgneva uuringu tulemustest (vt jn 1 ja 2). Keskmine individaalne varieeruvus väljendati variatsioonikoefitsiendina protsentides analoogselt analüütilise varieeruvusega (5).

Referentspiirid leiti rakuloendaja Sysmex SE-9000 tulemuste põhjal. Arvutusteks kasutati Microsoft Windowsi statistilise andmetötluse paketti ja GraphRoc programmi (7). Viimane on spetsiaalne programm kvantitatiivsete laboratoorsete testide efektiivsusnäitajate hindamiseks, sealhulgas mitte-parameetriliste referentsvahemike leidmiseks.

Tabel 2. Vereproovi tulemuste ööpäevane variatsioonikoefitsient hematoloogiliste analüsaatorite kaupa (n = 30)

Analüsaator	Parameeter	Hb (%)	MCV (%)	RDW (%)	Leukotsüüdid (%)	Trombotsüüdid (%)
Nihon Kohden 6108-K		1,3	0,8	5,4	2,8	4,2
Sysmex K-1000		0,6	1,6	4,2	3,5	3,3
Sysmex SE-9000		0,6	2,0	2,4	3,3	3,1

MCV – erütrotsüütide keskmine maht; RDW – erütrotsüütide jaotuvuse ulatus ehk anisotsütoosi näitaja.

Kliiniliselt olulise muutuse suurus 95% tõenäosusega leiti järgneva valemi alusel:

oluline muutus (%) = $2,8 \times \sqrt{CV_{\text{anal}}^2 + CV_{\text{biol}}^2}$
 2,8 on statistiline kordaja eeldamaks, et kaks tulemust on 95% tõenäosusega erinevad (5).

Tulemused

Uuringus osales 289 isikut, 193 naist ja 96 meest, kellest 113-l võeti kaks ning 54-l kolm vereproovi. Tervisliku seisundi, ravimite tarvitamise ja vahel mõne selgesti hälbinud tulemuse tõttu tuli 24 inimest (8%), 22 naist ja 2 meest, jätta referentsisikute hulgast välja. Peamiseks väljaarvamise põhjuseks oli kliiniliselt mittemanifesteerunud rauavaegsaneemia. Järgnevad arvutused on tehtud 171 naise ja 94 mehe uuringutulemuste põhjal.

Erinevate analüsaatorite tulemused verekomponentide 24tunnise stabiilsuse uuringus olid omavahel heas kooskõlas. Ööpäeva vältel muutusid vereproovide peamised parameetrid vähe (vt tabel 2).

Analüsaatorite omavahelise võrdluse uuringul võis näha esialgse (1. uuringu-aasta) hea kooskõla vähenemist valgeverre analüüside tulemustes (1. aastal leukotsüütide $r = 0,95$ ($n = 52$); teisel aastal $r = 0,895$ ($n = 78$)). Trombotsüütide (1. a $r = 0,89$ ($n = 109$); 2. a $r = 0,89$ ($n = 66$)) ja punavere (Hb 1. a $r = 0,93$ ($n = 109$); 2. a $r = 0,93$ ($n = 66$); erütrotsüüdid 1. a $r = 0,89$ ($n = 109$); 2. a $r = 0,90$ ($n = 66$); MCV ehk erütrotsüütide keskmine maht 1. a $r = 0,77$ ($n = 109$); 2. a $r = 0,88$ ($n = 66$)) analüüsi tulemused püsisid stabiilsetena.

Projektitöö vältel võrreldi Sysmex SE-9000 ja Nihon Kohden 6108-K testitulemuste korrelatsiooni ja varieeruvust. Kõrged korrelatsioonid saadi hemoglobiinikontsentratsiooni ($n = 172$), erütro-

tsüütide ($n = 170$) ja leukotsüütide ($n = 174$) hulga vahel (r vastavalt 0,92; 0,92 ja 0,91), kuid siiski mitte kõigi hematoloogiliste parameetrite puhul. Märkimisväärselt lahkesid analüsaatorite tulemused MCV ($r = 0,80$; $n = 171$) määramisel ja veelgi enam nn uute indeksite (erütrotsüütide jaotuvuse ulatus, RDW $r = 0,6$ ($n = 172$); trombotsüütide jaotuvuse ulatus, PDW $r = 0,8$ ($n = 174$)) korral, mis kirjeldavad erütrotsüütide ja trombotsüütide anisotsütoosi.

Eesti hematoloogilised referentsväärtused ja kirjanduspõhised referentsväärtused on võrdlevalt esitatud tabelis 3 ja meditsiiniliselt olulise muutuse piirid tabelis 4.

Kordusuuringutel saadud bioloogilise varieeruvuse tulemused näitavad punavere individuaalset stabiilsust; muutlikkus on suurem leukotsüütidel ja trombotsüütidel (vt tabel 4). Lisaks eespool arvatud individuaalse bioloogilise varieeruvuse **keskmistele** väärtustele esitatakse joonistel 1 ja 2 vastavalt hemoglobiini ning leukotsüütide muutused üksikisikute kaupa kolmel korral tehtud uuringu alusel. Need kinnitavad inimeste loomuliku erinevust, individuaalsust ja osa inimeste hematoloogiliste näitajate individuaalse taseme väga suurt püsivust ka pikema aja jooksul.

Arutelu

Väga sageli toetab arsti usaldusväärse kliinilise otsuse tegemisel vereproovi tulemus. Kuivõrd mõjustavad rutiinse vereanalüüsi tulemusi tehnilised ja bioloogilised tegurid, seda täpsustatigi käesolevas töös.

1. Tehnilised tegurid

1.1. Bioloogilise materjali säilivus. Vaakumkatsutisse võetud vereproovidest 24 tunni jooksul

Tabel 3. Eesti rahvastiku uuringul põhinevad referentsvahemikud

	Kirjanduse andmed (78)	Eesti rahvastikul põhinevad andmed	
Leukotsüüdid	4–10	4,5–10,4 4,1–9,4	x 10 ⁹ /l M x 10 ⁹ /l N
Erütrotsüüdid	4,5–5,5 3,8–4,8	4,4–5,4 4,0–5,1	x 10 ¹² /l M x 10 ¹² /l N
Hemoglobiin	130–175 120–160	136–163 118–150	g/l M g/l N
MCV	83–101	84–98 82–99 85–97	fl M fl <50 a N fl >50 a N
RDW	11,6–14,0	12–14 12–15,5	% M % N
Trombotsüüdid	150–400	150–450 150–380	x 10 ⁹ /l M x 10 ⁹ /l N

M – mehed; N – naised.

Tabel 4. Põhiliste hematoloogiliste näitajate meditsiiniliselt olulise muutuse piirid

Näitaja	Analüütiline varieeruvus %	Bioloogiline varieeruvus %	Kogu-varieeruvus %	Meditsiiniliselt oluline muutus %	Näited
Leukotsüüdid	3,2	11,8	12,2	33,8	5,5 ± 1,9 x 10 ⁹ /l
Erütrotsüüdid	0,7	3,4	3,5	9,7	4,2 ± 0,4 x 10 ¹² /l
Hemoglobiin	0,6	3,3	3,4	9,4	135 ± 12,3 g/l
MCV	2,0	1,1	2,3	6,3	90 ± 5,7 fl
RDW	2,4	1,8	3,0	8,3	14 ± 1,2 %
Trombotsüüdid	3,0	8,3	8,8	24,4	340 ± 83 x 10 ⁹ /l

tehtud korduvate määramiste alusel võib kinnitada, et kõik kolm analüsaatorit andsid stabiilse tulemuse: varieeruvus sõltuvalt mõõdetavast parameetrist 0,6–1,3% (hemoglobiin) kuni 2,8–3,5% (leukotsüüdid). Teadaolevalt on trombotsüüdid vähem püsivad – nende määramisel oli varieeruvus kuni 4% (vt tabel 2). Analüütilist tööd peetakse heaks, kui muutus ei ületa poolt bioloogilisest varieerumisest (6). See nõue osutus täidetuks leukotsüütide, trombotsüütide ja hemoglobiini määramisel. MCV ja RDW on väga väikese individuaalse varieeruvusega, mistõttu on kliinilise otsuse tegemisel vastuvõetav ka suurem analüütiline varieeruvus. Kahe viimase näitaja puhul võib suuremat muutlikkust seletada ka rakkude “paisumisega” vere ööpäevasel seisemisel EDTA lisandiga katsutis. Seetõttu soovitame raku mahu ja anisotsütoosi mõõtmisel lühemat säilitusaega.

1.2. Analüsaatorid. Pikemaajalise projektitöö vältel oli hea võimalus jälgida erinevat tüüpi rakuloendajate tulemuste kooskõla ja/või lahknevust. Kolme analüsaatori võrdlusest ilmnas, et nende kolme hulgas polnud ühtki rakuloendajat, mis oluks parim kõikide parameetrite osas. Sysmex-tüüpi rakuloendajad olid stabiilsemad hemoglobiini, anisotsütoosi ja trombotsüütide määramisel, Nihon Kohden 6108-K seevastu erütrotsüüdi keskmise mahu ja leukotsüütide määramisel (vt tabel 2). Nihon Kohden 6108-K ja Sysmex SE-9000 võrdlus näitas, et teisel aastal suurenesid leukotsüütide arvu erinevused, trombotsüütide ja punavere osas aga püsisid korrelatsioonid tugevatena. Sysmex SE-9000 tulemuste suhteliselt mitterahuldavat korreleeruvust teiste rakuloendajatega on näidanud oma töös ka W. Hübl kaasautoritega (9). Meiegi peame saadud tulemuste põhjal nõustuma, et kui võrdluseks ei

kasutada sõltumatut usaldusväärset standardit, s.t laboriväliste kontrollmääramiste andmeid, on raske hinnata, millise analüsaatori tulem on tõesele väärtusele kõige lähemal. Seega peab aparatuuri stabiilses töökorras olekut kontrollima pidevalt, kuna aparaat kuulub aja jooksul ja personal vahetub.

1.3. Tulemuste kvaliteedi kontrolli süsteem.

Meie tulemused osutavad ka sellele, et laborites peab regulaarselt toimima sisemine ja väline kvaliteedikontroll ning see peab hõlmama **kõiki** kasutatavaid parameetreid: kui kahe analüsaatori hemoglobiini, erütrotsüütide ja leukotsüütide tulemuste vahel oli väga tugev korrelatsioon, siis samal ajal MCV tulemus (mis on aluseks aneemia morfoloogilise tüübi määramisel) kõikusid palju enam. Anisotsütoosi näitajate aparatuursel hindamisel peab olema hoopiski ettevaatlik. Selline analüsaatorite omavaheline ebakõla on igapäevane probleem laborite jaoks. Selle ületamiseks on 1996. aastast rakendatud Tartu linnas välise kvaliteedikontrolli süsteemi, mis annab kord kuus ülevaate erinevate rakuloendajate tööst ning omavahelisest kooskõlast või erinevustest (10).

2. Referentsvahemikud

Ootuspäraselt ei erinenud hematoloogilise analüsaatori Sysmex SE-9000 tulemuste alusel meie arvutatud täiskasvanute referentsvahemikud seni kasutatutest kuigi palju (vt tabel 3). Täpsustusi on siiski hulgaliselt. Maades, kus oma referentsvahemikke pole kindlaks määratud, on aneemia kriteeriumina siiani kasutusel WHO pakutud hemoglobiini piirväärtused: naistel alla 120 g/l ja meestel alla 130 g/l. Eesti naistel on selleks piiriks 118 g/l ja meestel 136 g/l. Referentsväärtuse ülemine piir osutus aga seni kasutatust tunduvalt madalamaks (vt tabel 3). Kirjanduspõhised hemoglobiini väärtused nii meestel kui naistel on juba tsoonis, kus tippsportlastele rakendatakse võistluskeeldu (11). Meie uued piirid aga kinnitavad, et üldrahvastikus esinevadi madalamad väärtused (millega lubatakse ka võistelda).

Keskmise rakumahu (MCV) hindamisel rakendatakse enamasti ühiseid referentsväärtusi nii naistel

kui meestel. Meie uuringurühma jagamisel soo ja vanuse järgi leidsime, et meeste ning üle 50aastaste naiste referentsvahemikud on sarnased ja kitsamad kui kirjandusel põhinevad väärtused. Eristus alla 50aastaste naiste rühm, kus referentsvahemik on laiem ning sarnasem kirjanduse andmetega. See tuleneb tõenäoliselt fertiilses eas naiste füsioloogilise verekaotuse mõjust punavere-loomele. Ühtlasi jäid meil referentsisikutest välja ka aneemiale kalduvad patsiendid, kellel võib eeldatavalt esineda erütrotsüütide keskmise mahu muutusi.

Siiani on kasutatud ka ühiseid trombotsüütide referentsväärtusi naistel ja meestel. Meie andmeil erinevad referentsväärtuste ülemised piirid, kusjuures naistel on piir madalam. Kui arvesse võtta ka ülaltoodud 8%-list bioloogilist varieeruvust, jääb näiteks trombotsüütide väärtus $480 \times 10^9/l$ meestel referentsväärtuse piiridesse, naistel aga viitab juba kergele trombotsütoosile.

Paljudes raviaasutustes kasutatakse erinevaid leukotsüütide üldarvu väärtusi. Üheks kõrge piirväärtuse allikaks on tunnustatud hematoloogiakäsiraamat (12), kus leukotsütoosiks täiskasvanul peetakse alles väärtusi $>11 \times 10^9/l$. Meie uuringus saadi leukotsütoosi piir märksa madalam seni kasutatust, eriti naistel. Põhjamaades äsja lõppenud referentsväärtuste projekti (NORIP) esialgsetes tulemustes on nii Soome naiste kui ka meeste leukotsüütide üldarvu ülempiiriks isegi $8 \times 10^9/l$ (!) (13).

3. Meditsiiniliselt oluliste muutuste piirid

Kas haige korduval testimisel ilmnev muutus laboratoorse analüüsi tulemusel on kliiniliselt tähenduslik või üksnes numbriline, seda on siiani arstid hinnanud peamiselt kogemuslikult. 1990. aastail viidi nende muutuste hindamine usaldusväärsele teaduslikule alusele: muutus on 95% usaldusväärsega oluline, kui ta ületab vähemalt 2,8 korda vastava analüüdi bioloogilise ja analüütilise varieeruvuse ulatuse (5). Kindlasti on lisatingimuseks hea kvaliteediga analüütiline töö: sealt pärinev varieeruvus peab olema alla 50% eelnimetatud bioloogilisest varieeruvusest (6). Meie

varasem uurimus näitas, et raviarstid kalduvad hindama olulisteks väiksemaid muutusi suure bioloogilise variatsiooniga analüütide (ALAT, bilirubiin, raud) ja suuremaid muutusi keskmise bioloogilise variatsiooniga analüütide puhul (kaalium, leukotsüüdid, trombotsüüdid) (14).

Selles töös on hematoloogiliste näitajate olulise muutuse piirid arvatud kahe teguri koosmõju alusel, võttes arvesse nii määratava näitaja analüütilist kui ka bioloogilist muutlikkust üksikul indiviidil (vt tabel 4). Meie tulemuste võrdlus suurimas vastavas andmebaasis (15) toodud piiridega bioloogilise variatsiooni kohta kinnitab, et need tulemused on tõesti sellistes suurusjärgudes. Järelikult sobivad selle töö tulemused kasutamiseks ka teistes raviasutustes tingimusel, et sealsete analüsaatorite analüütiline stabiilsus ei erineks oluliselt selles töös kasutatud rakuloendaja Sysmex SE-9000 omast (vt tabel 2).

Siinkohal on oluline rõhutada kaht asjaolu. Esiteks, kuivõrd analüütide bioloogiline stabiilsus/variatsioon on erinev, tuleb leppida sellega, et leukotsütoosi oluline muutus on $\pm 34\%$, trombotsüütidel $\pm 24\%$, erütrotsüütidel $\pm 10\%$, kuid MCV ainult $\pm 6\%$. Hemoglobiini puhul tuleb oluliseks pidada üle 9,4%-list muutust. Sama suurusjärku peab Eesti antidopingukomisjon silmas ka tippportlaste puhul, kus "kahtlusi tekitab hemoglobiininäidu kõikumine üle 20 ühiku ehk ligi 10%" (16).

Teiseks, need arvud on siiski vastava parameetri **keskmised**; arvatuna rühma kohta pole välis-
tatud, et konkreetse inimese puhul võivad kliiniliselt olulised nihked olla nii suuremad kui väiksemad (vt jn 1 ja 2). Nii jäi mõnel inimesel leukotsüütide arvu varieerumine mitme kuu vältel alla $0,8 \times 10^9/l$.

Kokkuvõte

Meie uurimus on esmakordne Eestis, kus referentsvahemikud ja meditsiiniliselt olulise muutuse piirid leiti oma piirkonna rahvastiku andmete põhjal. Saadud referentsväärtused osutusid mõnede parameetrite puhul (leukotsüüdid, hemoglobiin, MCV) kitsamateks seni kasutatuid, ning need võimaldavad täpsemini hinnata muutusi patsiendi seisundis.

Arvatud meditsiiniliselt olulised muutused peaksid andma raviarstide kogemuslikule hinnangule kinnitust selle kohta, kui suur peab haige korduval uurimisel olema erinevus kahe järjestikuse tulemuse vahel, et seda pidada patsiendi jaoks tähenduslikuks.

Selle töö õnnestumise aluseks oli Tartu hematoloogialaborite aastatepikkune stabiilne kvaliteedikontrolli süsteem. Ilma analüsaatorite tööd ja tulemusi uurimata on väga riskantne ühel analüsaatoril saadud tulemusi, sh referentsväärtusi, üle kanda teisele. Kindlaim viis on referentsväärtused ja meditsiiniliselt olulise muutuse piirid arvutada oma labori andmete põhjal. Loodame, et meie uuring innustab laboreid seda tegema.

Uuringut on rahastanud Sotsiaalministeerium (leping 50/4-13-1). Autorid **tänavad** perearste Virge Palli, Piibe Kohavat, Reet Peentaime, Made Rodimad, Ly Keppi ja Elma Pavlovat, kes leidsid referentsrühma sobivad isikud; kolleegi Veli Kairistot toetava diskussiooni eest; Toomas Viirsalu abi eest andmetöölusel ning kõiki, kes on kaasa aidanud töö õnnestumisele.

Kirjandus

1. Kairisto V. From reference data to clinical interpretation. *Kliin Lab* 1998;3:122–5.
2. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *Br Med J* 1999;319:1562–7.
3. Approved recommendations (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. Scientific Committee, Clinical Section of IFCC. *Clinica Chimica Acta* 1987;165:111–8.
4. Tomberg K, Topmann M. 2-year results in interlaboratory quality assessment of haematology automatic analyses in Tartu clinical laboratories. The 4th Baltic Congress of Laboratory Medicine; 1998 Aug 27–29; Tartu, Estonia. 1998:P50.
5. Frazer CG. Biological variation. From principles to practice. USA: AACC Press; 2001.
6. Fraser CG. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:487–90.
7. Kairisto V, Poola A. GraphROC for Windows. Software for clinical test evaluation. Turku; 1995.
8. SA TÜK Ühendlabori käsiraamat. Tartu; 2002.
9. Hübl W, Andert S, Bayer PM. Evaluation of the Sysmex SE-9000 Haematology Analyser. *Sysmex J Int* 1995;5(2).
10. Palo K, Topmann M, Tomberg K. Follow-up of the regional external quality assessment results in routine haematology. The 6th Baltic Congress for Laboratory Medicine; Riga 2002. Abstracts volume 2002:37.
11. Ekblom B, Holmberg HC, Eriksson K. Doping in endurance sports. Survey of individual [Hb] levels can expose doping. *Lakartidningen* 2001;98(48):5490–2, 5495–6.
12. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential haematology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997.
13. <http://www.furst.no/norip>
14. Tomberg K, Palo K, Topmann M. Significant change in laboratory test results: reference change values compared to doctors' opinions. 5th Baltic Congress of Laboratory Medicine; Vilnius 2000. Special supplement 2000:547.
15. Ricos C, Alvazer V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491–500.
16. Mardna M. Kommentaar. *Postimees* 2003, 31. jaan.

Summary

Full blood count: adults' reference values and reference change values

Interpretation of the results of laboratory tests depends on the clinical problem they are used for – diagnosis, monitoring or screening. For diagnosis of a disease, the patient's test result is compared to the reference values. However, the most common use of laboratory tests is monitoring of the disease course. In this case the patient's earlier result serves a natural control point and reference change values should be used.

The aim of the study was to find out population-based reference values and reference change values for full blood count in healthy adults. We also investigated the correlation of different cell-counters and the stability of the blood count parameters in vacuum tube samples. The reference group consisted of 171 females and 94 males from Tartu, Tartu county and Järvamaa, aged 17–79 years. We used three different cell-counters in our study.

Repeated measurements from blood samples drawn to EDTA vacuum tubes showed stable and satisfactory results with all analysers during 24 hours. Comparison of different analysers revealed that none of the cell-counters was the best for all parameters. During the 2-year study period the correlations of some parameters changed between analysers.

In this study we found some differences between haematological reference values and literature values. Reference change values express the extent of change in the results of consecutive tests, to be assessed as significantly different. This is the first population-based study of haematological reference values in Estonia.

kart.palo@kliinikum.ee