



RSV-ANTIGEENINOSOITUS
Binax NOW RSV Test- ja Coris BioConcept RSV Respi-Strip-
PIKADIAGNOSTIIKKAMENETELMILLÄ

Hannaleena Salonen

Opinnäytetyö
Toukokuu 2006
Bioanalytiikan koulutusohjelma
Terveysala
Pirkanmaan ammattikorkeakoulu
Jyväskylän ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Pirkanmaan ammattikorkeakoulu/Jyväskylän ammattikorkeakoulu
Terveysala
Bioanalytiikan koulutusohjelma

SALONEN, HANNALEENA:

RSV-antigeeninosoitus Binax NOW RSV Test- ja Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmillä.

Opinnäytetyö 30 s.
Toukokuu 2006

Respiratory Syncytial-virusta (RSV) pidetään maailmanlaajuisesti yhtenä merkityksellisimmistä lapsuusiän hengitystieinfektioiden aiheuttajista. Suomessa virus aiheuttaa kahden vuoden jaksoa noudattelevia epidemioita erityisesti talvikuukausina.

Keski-Suomen keskussairaalan Kliinisen mikrobiologian laboratorio on jo vuosia keskittänyt kaiken RSV-infektioepäilyjen tutkimuksen Turun yliopiston virusopin tutkimuslaboratorioon, jossa näytteet analysoidaan aikaerotteisen fluoroimmunologisen menetelmän (TR-FIA) avulla. Ongelmaksi tällöin muodostuu kuitenkin positiivisten löydösten mahdollisimman pikainen tietoon saattaminen. Erityisen epäkäytännöllinen menettelytapa on epidemian aikana, sillä virus leviää helposti pisara- ja kosketustartuntana. Ratkaisuksi ongelmaan on esitetty pikates-timenetelmän käyttöönottoa, jonka avulla pystyttäisiin luotettavasti ja mahdollisimman vai-vattomasti osoittamaan Respiratory Syncytial-viruksen aiheuttama infektio.

RS-viruksen aiheuttaman infektion pikadiagnostiikkaan on nykyisin saatavana useita kaupalli-sia testimenetelmiä. Tämän tutkimuksen kohteeksi valikoituivat Binax NOW RSV Test- ja Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikatestit, jotka molemmat perustuvat tutkittavan viruksen antigeeninosoitukseen. Tutkimuksen kokeellisen osuuden toteutusta varten kerättiin 19 ne-nänielun imulimanäytettä potilailta, joiden epäiltiin sairastavan RSV-infektiota. Tutkimuksen vielä koeasteisesta leimasta johtuen, oli ensiarvoisen tärkeää, että pyydettyjen infektioepäily-näytteiden lähetys jatkui edelleen myös Turkuun. Havaintomateriaalin laatu osoittautui erin-omaiseksi sen sisältäessä 9 RSV-positiivista näytettä.

Pikadiagnostiikkamenetelmien toimivuutta arvioitiin vertailuttamalla tutkimustuloksia sekä toisiinsa että TR-FIA-menetelmään. Saatujen tulosten perusteella Coris BioConcept RSV Res-pi-Strip-pikatesti osoittautui koeikäytössä luotettavuudeltaan Binax NOW RSV Test- menetel-mää hieman paremmaksi. Muiden tutkittavien muuttujien suhteen esiintyi joitakin eroja, joi-den merkitys käytännössä tosin riippuu pitkälti vain pikadiagnostiikkamenetelmien käyttöön-oton valintaprosessin eri kriteerien painotusarvosta.

Avainsanat: Respiratory Syncytial-virus, pikadiagnostiikkamenetelmä, vertailututkimus

ABSTRACT

Pirkanmaa University of Applied Sciences / Jyväskylä Polytechnic
School of Health and Social Studies
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

SALONEN, HANNALEENA:

Direct antigen detection of the RS-virus using Binax NOW RSV Test- and Coris BioConcept RSV Respi-Strip- rapid diagnostic test-methods.

Bachelor's thesis 30 pages.

May 2006

Respiratory Syncytial-virus (RSV) is globally considered one of the most significant reasons for childhood respiratory tract infections. In Finland the virus causes epidemics in two years periods especially during the winter season.

The laboratory of Clinical Microbiology in the main hospital of Central Finland has for years been concentrating all its research for RSV-infection suspicions in the Virus Research Laboratory of Turku University, where the samples are analyzed by using Time-Resolved Fluoro-Immunoassay (TR-FIA). The only distinguished problem that this kind of a practice generates, is the fact, that the positive results can not be informed until a few days has lapsed. This routine is particularly impractical during annual community outbreaks, because RS-virus is spread very easily from respiratory secretions through close contact with infected persons or contact with contaminated surfaces or objects. It has been suggested, that the rapid diagnostic test method developed for detection Respiratory Syncytial-virus, might be the imaginable solution for the problem. In the future, by using this test, the laboratory of Clinical Microbiology hopes to be able to indicate the infection caused by RSV reliable and without any difficulties.

Nowadays there are several commercial rapid test methods to diagnose the RSV-infection. Binax NOW RSV Test and Coris BioConcept RSV Respi-Strip-rapid tests were selected for this research. They both are based on direct antigen detection of the RS-virus. 19 nasal wash specimens were collected from symptomatic patients for the experimental part of the study. Taking into consideration experimental character of the inspection, it was still very important to send the collected samples also to Turku. The quality of the observation material turned out to be excellent because it included 9 RSV-positive samples.

The purpose of this study was to compare the performances of these two rapid tests. They were estimated in proportion to TR-FIA and also with each other. According to the research results the Coris BioConcept RSV Respi-Strip turned out to be slightly more reliable compared to the Binax NOW RSV Test. There were also some differences between other explored variables. Although the significance of these differences depends highly on the criterions, which are emphasized by the laboratory, while choosing a rapid diagnostic test-method developed for the Respiratory Syncytial-virus.

Keywords: Respiratory Syncytial-virus, rapid diagnostic test-method, comparative research

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. TUTKIMUKSEN TAUSTAA.....	2
2.1 Respiratory Syncytial-virus (RSV).....	2
2.2 RSV-pikatestimenetelmät.....	4
2.3 Aikaerotteinen fluoroimmunologinen menetelmä (TR-FIA).....	5
3. VERTAILTAVIEN PIKATESTIEN AIEMMAT TUTKIMUSTULOKSET.....	7
4. TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TUTKIMUSONGELMAT JA TAVOITE.....	8
5. TUTKIMUSMETODIT.....	9
6. TUTKIMUKSEN KOKEELLISEN OSUUDEN TOTEUTUS.....	11
6.1 Vertailtavien RSV-pikatestimenetelmien valinta.....	11
6.2 Tutkimusaineiston hankinta.....	12
6.3 Tutkimusaineiston laadunarviointi ja tilastointi.....	13
6.4 Tutkimusaineiston analyysi.....	14
7. TUTKIMUSTULOSTEN TULKINTA.....	16
7.1 Binax NOW RSV Test-pikadiagnostiikkamenetelmä.....	16
7.2 Coris RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmä.....	17
8. TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUDEN ARVIOINTI JA EETTISYYS.....	19
9. POHDINTA JA JATKOTUTKIMUSHAASTEET.....	22
LÄHTEET.....	24
LIITTEET.....	27

1. JOHDANTO

Laboriodiagnostiikkaa tarvitaan, kun infektion aiheuttajaa ei kyetä osoittamaan pelkän kliinisen kuvan perusteella. Sen merkitys on ensiarvoisen merkittävä etenkin potilaan hoidon valinnassa ja erotusdiagnostiikan osana, tartuntavaaran selvittämisessä sekä epidemiologisista ja opetuksellisista syistä. (Weber 2002, 38.)

Respiratory Syncytial-virus (RSV) on vastasyntyneiden ja pienten lasten tärkein alempien hengitysteiden infektioiden aiheuttaja. Sitä esiintyy kaikkialla maailmassa. Suomessa virus aiheuttaa kahden vuoden jaksoa noudattelevia epidemioita erityisesti talvikuukausina. (Salmi & Vainionpää 2003, 442.)

Keski-Suomen keskussairaalan Kliinisen mikrobiologian laboratorio lähettää nykyisin kaikki RSV-näytteet tutkittaviksi Turun yliopiston virusopin tutkimuslaboratorioon, jossa ne analysoidaan aikaerotteisen fluoroimmunologisen menetelmän (TR-FIA) avulla. Ongelmaksi tällöin kuitenkin muodostuu positiivisten löydösten mahdollisimman pikainen tietoon saattaminen. Ratkaisuksi on esitetty sellaisen pikatestimenetelmän käyttöönottoa, jonka avulla pystyttäisiin luotettavasti osoittamaan Respiratory Syncytial-viruksen aiheuttama infektio. Negatiiviset pikatestilöydökset sen sijaan tulotaisiin yhä tulevaisuudessakin lähettämään Turun yliopiston virusopin tutkimuslaboratorioon varmistettaviksi.

Ennen kuin uusi menetelmä on mahdollista ottaa diagnostiseen käyttöön, täytyy sen toimivuutta pyrkiä arvioimaan objektiivisesti ja mahdollisimman kattavasti. Tämän tutkimuksen tavoitteena onkin selvittää, kuinka käyttökelpoisina laboriodiagnostiikkavälineinä kahta tutkimukseen valittua pikatestimenetelmää voidaan pitää. Ja kykeneekö niistä jompikumpi vastaamaan mikrobiologian laboratorion RSV-pikadiagnostiikkamenetelmän käyttöönotolle asettamiin vaatimuksiin ja tarpeisiin siinä määrin, että kyseisen pikatestin käyttöönottoa tulotaisiin vakavasti harkitsemaan.

Opinnäytetyön toteuttamiseksi tullaan tutkimukseen valikoituneilla pikadiagnostiikkamenetelmillä analysoimaan nenänielun imulimanäytteitä, joiden epäillänsä sisältävän RS-virukselle tyypillisiä antigeenisia osia. Saatujen tutkimustulosten, ja tätä kautta pikadiagnostiikkamenetelmien luotettavuudesta ja käyttökelpoisuudesta pyritään pääsemään selville vastakkainasettelulla, jossa tuloksia tarkastellaan sekä suhteessa toisiinsa että TR-FIA-menetelmään.

2. TUTKIMUKSEN TAUSTAA

2.1 Respiratory Syncytial-virus

Respiratory Syncytial-virus on tunnettu vuodesta 1956. Se on suuri vaipallinen RNA-virus, jolla on todettu esiintyvän ainakin kaksi antigeenisesti erilaista alatyyppeä, A & B. Virusta esiintyy maailmanlaajuisesti, ja se on erityisesti lapsuusiän infektio, sillä lapsista lähes kaksi kolmasosaa sairastaa sen ensimmäisen elinvuotensa aikana. Ei siis ole ihme, että RS-virusta pidetäänkin yhtenä lasten ja vastasyntyneiden tärkeimmistä hengitystieinfektioiden aiheuttajista maailmassa (Baker & Ryan 1999, 97; Tristram & Welliver, 942–943.) Vakavana tautina RSV-infektio on siis ennen kaikkea pienten lasten tauti, mutta virus saattaa olla kohtalokas myös vanhuksille sekä immuunipuutteisille henkilöille (Salmi & Vainionpää 2003, 441).

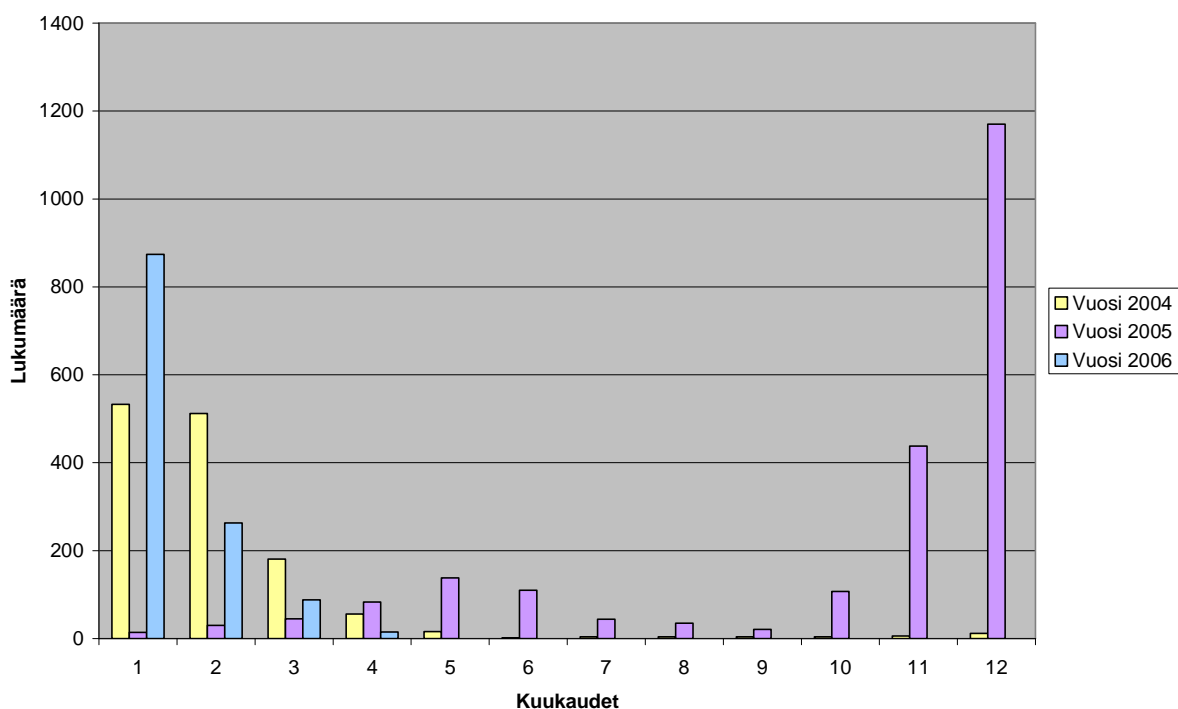
RSV tarttuu henkilöstä toiseen pisara- tai kosketustartuntana, sillä virusta ja sen antigeenisia osia erittyy hengitystie-eritteisiin. Herkimmät tartuntareitit ovat silmät ja nenä. Virustartunta voitaisiinkin näin ollen useimmiten estää sairaiden potilaiden eristämällä, riittävällä suojautumisella infektioituneita potilaita hoidettaessa sekä hyvällä käsihygienialla. (Domachowske & Rosenberg 1999, 298–299; Piendra, Englund & Glezen 1997, 787–788.)

Respiratory Syncytial-viruksen itämisaika on 4-5 vuorokautta. Primaari-infektio sairastetaan yleensä ennen 2 vuoden ikää. RSV-infektioiden tautikirjo vaihtelee lievästä ylähengitystieinfektioista henkeä uhkaavaan bronkioliittiin tai pneumoniaan. (Salmi & Vainionpää 2003, 441.) Ensimmäiset oireet ovat nuha ja ruokahaluttomuus. Myöhemmin nousee kuume ja etenkin pienillä lapsilla puhkeaa välikorvantulehdus. (Piendra, Englund & Glezen 1997, 788–789.) Uusintainfektioita voi esiintyä jopa puolen vuoden kuluttua, sillä aiemmin sairastettu infektio ei jätä pitkäkestoista immuniteettia. Uusiutuvan infektion voimakkuutta se tosin saattaa osin heikentää. (Suomen kuntaliitto 2002, 60; Tristram & Welliver, 942.)

Jo 1960-luvulta lähtien on RS-virusta vastaan yritetty kehittää rokotetta, siinä kuitenkin vielä onnistumatta. Tosin viime vuosien kova panostus profylaksian kehittämiseksi näyttäisi eläinkokeissa saatujen alustavien tutkimustulosten mukaan rohkaisevalta. Myös virukseen tehoaavaa lääkehoitoa on pyritty kehittämään, sillä RS-viruksen aiheuttaman infektion hoito on edelleen pitkälti oireenmukaista. (Salmi & Vainionpää 2003, 443.)

Ensisijainen menetelmä RS-viruksen aiheuttamien infektioiden diagnostiikassa on hengitystielimakalvonäytteestä tehtävä virusantigeenin osoitus. Respiratorinen näyte suositellaan otettavaksi mahdollisimman pian hengitystieoireiden ilmaannuttua, viimeistään viidentenä päivänä, sillä virukset häviävät hengitystielimakalvolta vasta-aineiden ilmaantuessa. Suositeltavin ja eniten viruspartikkeleita sisältävin näyte on nenänielun imulima. (Laatikainen 2004, 392.) Myös serologista diagnostiikkaa sekä virusviljelyä on mahdollista käyttää apuna Respiratory Syncytial-virusinfektion osoittamiseksi, unohtamatta tietenkään erilaisia pikadiagnostisia testejä, jotka epäilemättä ovat myös merkityksellinen osa nykypäivän virologiaa. (Salmi & Vainionpää 2003, 442; Tristram & Welliver, 943–944.)

Respiratory Syncytial-viruksen esiintymiselle on ominaista sen kaksivuotisjaksottelu. Tällä tarkoitetaan pienen ja suuren infektiomäärän vuorottelua perättäisinä vuosina, joka on hyvin nähtävissä kuviossa 1. RS-virus aikaansaa epidemioita lähinnä talvikuukausina, joiden ensimmäiset ennakoivat merkit saattavat näkyä jo syksyllä. Myös viruksen kahden eri alatyypin on Suomessa, muusta maailmasta poiketen, havaittu vuorottelevan selvästi kahden vuoden jaksoissa. (Domachowske & Rosenberg 1999, 298; Salmi & Vainionpää 2003, 443.)



KUVIO 1. RSV:n esiintyminen Suomessa tammikuun 2004 ja huhtikuun 2006 välisenä aikana. (Mukaiillen Kansanterveyslaitos 2006.)

2.2 RSV-pikatestimenetelmät

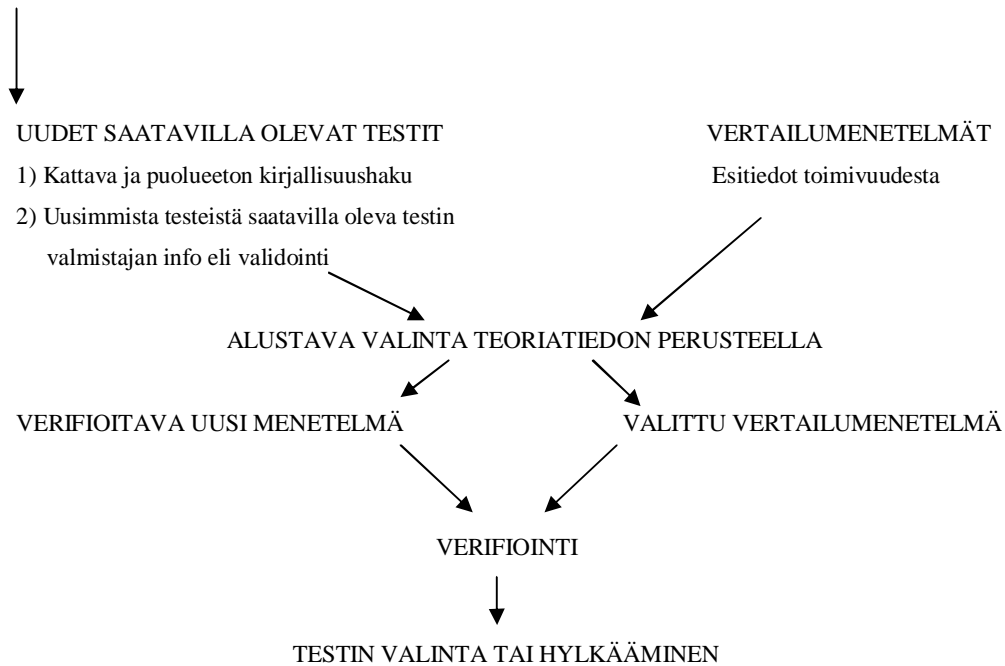
Käsitteellä pikatesti tarkoitetaan menetelmää, jolla kyetään saamaan alustava diagnoosi asiakkaan odottaessa tulosta (Leinikki 2000, 28). Mikrobiologisten pikatestien toiminta perustuu mikrobille spesifisen antigeenin tai vasta-aineen osoittamiseen potilasnäytteestä, jonka tuloksen analysointi on keskeisesti riippuvainen testaaajan näköhavainnosta (Weber 2002, 167).

Ikäheimon (2002) mukaan pikatesti voidaan luokitella luotettavaksi ja käyttökelpoiseksi laboriodiagnostiikkavälineeksi vasta, kun siitä on tutkittu erilaisia muuttujia. Puhutaan primäärivalidoinnista, jolla testin valmistaja pyrkii näyttämään toteen uuden tai muutetun testausmenetelmän kelpoisuuden (Liimatainen 2002, 12).

Eräs keskeisimmistä luokittelukriteereistä on spesifisyys, joka prosenttiosuutena ilmoittaa testin tarkkuuden löytää negatiiviset näytteet kaikista oikeista negatiivisista näytteistä. Sensitiivisyydellä eli herkkyydellä vastaavasti tarkoitetaan sitä prosentuaalista määrää näytteitä, jonka testi tunnistaa positiivisiksi kaikista todellisuudessa positiivisista näytteistä. Etenkin kliinikon päätöksenteon kannalta merkitykselliset tilastosuureet, positiivinen ja negatiivinen ennustearvo, kuvaavat sitä todennäköisyyttä, millä saadut positiiviset ja negatiiviset tulokset ovat oikeita. (Toivonen 1997; Weber 2002, 168.) Pikatestin kyky tuottaa paikkansapitäviä analyysituloksia on aina erittäin tärkeä tekijä, mutta sen lisäksi testiä tulee arvioida myös suhteessa käytön ja tuloksen tulkinnan vaivattomuuteen sekä hintaan (Ikäheimo 2002, 13–14).

Katilan ym. (2002) tutkimuksen mukaan pikatestejä on tarjolla erityisesti virusdiagnostiikkaan. Kirjoittajat harmittelevat jo markkinoille päästettyjen pikatestien keskeneräisyyttä ja toteavatkin, että vain murto-osa niistä kykenee täyttämään annetut lupaukset. Myös Leino (2001) on Laaduntarkkailupäivillä esitellyt pikatestien valintakriteerejä, joihin siirtymistä perustellaan hänen mukaansa vastausten nopealla saatavuudella. On kuitenkin muistettava, että vaikka tulos saadaan nopeasti ja yksinkertaisesti, ei se välttämättä takaa laatua, hän huomauttaa. Pikatestejä valitsevalle laboratoriolle Leino antaakin ohjeeksi tutkia ja verrata pikatestin tuloksia referenssimenetelmällä saatuihin vastaaviin tuloksiin sekä mahdollisesti myös eri testien välisiä tutkimustuloksia toisiinsa. Toisin sanoen, tulee näyttää toteen testin toimivuus käytännössä sen todellisten suorittajien analysoimana. Tällöin on kyse verifiointista, jossa laboratorio varmistaa käyttöönotettavan, jo validoidun menetelmän toimivuuden. Edes kovin yksinkertaiselta tuntuvan menetelmän käyttäjäksi ei tule laboratoriossa siirtyä ilman, että sen toimivuus varmistetaan. (Liimatainen 2002, 12.)

UUDEN TESTIN TARVE



KUVIO 2. Uuden testin toimivuuden testaus. (Mukaillen Ikäheimo 2002, 14.)

Respiratory Syncytial-viruksen aiheuttaman infektion pikadiagnostiikkaan on nykyisin saatavana useita kaupallisia antigeeninosoitukseen perustuvia testimenetelmiä. Niissä yleisimmin käytettyjä menetelmiä ovat lateksiagglutinaatio, entsyymi-immunomääritys (EIA) sekä immunokromatografia. (Koskela 2004, 41–42; Laatikainen 2004, 384–385.) Tämän tutkimuksen pikatestit, Binax NOW RSV Test sekä Coris BioConcept RSV Respi-Strip, edustaa kumpikin menetelmältään immunokromatografiaa.

2.3 Aikaerotteinen fluoroimmunologinen menetelmä (TR-FIA)

Suora virusantigeenin osoitus potilasnäytteestä on nopea tie diagnoosiin. Turun yliopiston viruslaboratoriossa Respiratory Syncytial-viruksen antigeeniosoitusmetodina käytetään aikaerotteista fluorometriaa (Eerola 2005, 276).

Eräiden molekyylien kyky fluoresoida aallonpituudeltaan tunnetulla taajuudella valoa, on fluorometrian perusedellytys. Yksinkertaistettuna mittaumenetelmä perustuu energiatasoltaan perustilassa olevan yhdisteen saattamiseen korkeammalle, virittyneemmälle energiatasolle, josta stabiilimmalle energiaperustasolle palatessaan se vapauttaa mitattavaa, fluoresoivaa

valoa. (Jokela 2003, 78–79.) Virusdiagnostiikassa menetelmän avulla pyritään näytteestä etsittävän viruksen antigeeniset osat osoittamaan kyseistä antigeeniä vastaan tuotetulla vasta-aineella. Jos näyte sisältää tutkittavan viruksen antigeeniä, kiinnittyy vasta-aine siihen. Näin muodostuneen kompleksin aikaansaama valonvälähdys kyetään mittaamaan siihen kiinnitetyn fluoresoivan leiman ansiosta. (Halonen 2004, 74–76 & 93.)

Fluoresenssimenetelmillä on periaatteessa mahdollista saavuttaa hyvin suuria herkkyyskykyjä, minkä vuoksi fluoresoivia molekyylejä onkin jo pitkään ehdotettu käytettävän merkkiaineina muun muassa juuri immunokemiallisissa määrityksissä. Menetelmän käyttökelpoisuutta rajoitti kuitenkin pitkään tutkittavasta biologisesta materiaalista emittoituva korkea taustafluoresenssi, jonka merkitys haittafaktorina oli suuri. Ongelma ratkesi suomalaisen keksinnön, aikaerotteisen fluorometrian, ansiosta, jonka avulla kyetään eliminoimaan näytteestä aiheutuva taustafluoresenssi. Menetelmä edellyttää eräiden harvinaisten maa-alkalimetallien perusominaisuuden, viivästyneen fluoresenssin, käyttöä, ja se perustuu fluoresoivasta merkkiaineesta tulevan spesifisen signaalin mittaamiseen vasta taustan fluoresenssin laskettua nopeasti alhaiselle tasolle. Näin menetelmän herkkyyttä saadaan huomattavasti lisättyä. (Heinonen 2006; Jokela 2003, 78–79.)

Aikaerotteinen fluoroimmunologinen menetelmä on ollut myös Kansanterveyslaitoksen (KTL) rutiinikäytössä jo noin 15 vuoden ajan, ja on siis näin ollen todettu toimivaksi. Etenkin lasten hengitystieinfektioiden diagnostiikassa se on osoittautunut luotettavaksi ja herkäksi menetelmäksi. Tutkimuksen kätevyyttä lisää myös se, ettei sen suorittaminen edellytä elävien infektiokykyisten virusten olemassaoloa. Mittauslaitteisto ei kuitenkaan ole käyttökelpoinen yksittäisten analyysien suorittamiseen, vaan se soveltuu lähinnä suurten näytesarjojen tutkimiseen. Tästä syystä myös esimerkiksi Turun yliopiston viruslaboratorio tutkii RS-virusnäytteet vain kertaalleen työpäivän aikana. (Eerola 2005, 34.) Verrattaessa TR-FIA-menetelmää suhteessa tutkittavien pikatestimenetelmien hypoteettisiin ominaisuuksiin, käykin ilmi tutkimustuloksen nopeaan saatavuuteen liittyvät ongelmat. Tämä etenkin silloin, kun näytteitä joudutaan lähettämään toiselle paikkakunnalle tutkittavaksi.

3. VERTAILTAVIEN PIKATESTIEN AIEMMAT TUTKIMUSTULOKSET

Koska uuden menetelmän valintaprosessissa alustava seulonta tapahtuu useimmiten juuri teoriatiedon perusteella, on aiemmin suoritetuilla toimivuuden testauksilla suuri merkitys osana testimenetelmän käyttöönottoa. Näin myös luonnollisesti silloin, kun kyseessä on uuden laboriodiagnostiikkavälineen, kuten pikatestin, valinta.

Pikatestin valmistajan antamien tietojen objektiivisuuteen tulee aina suhtautua kriittisellä asenteella. Alustavassa valintaprosessissa tulisikin niiden sijaan aina tukeutua, jos mahdollista, markkinoilla olevien pikadiagnostiikkamenetelmien vertailututkimusten kattavaan ja puolueettomaan kirjallisuushakuun. Internetin käytön yleistyessä, on myös aiempien tutkimustulosten tiedonhankintaprosessi käynyt yhä vaivattommaksi. Sekä Binax NOW RSV Test että Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikatestien luotettavuudesta on löydettävissä myös valmistajasta riippumattomia tutkimustuloksia. Tosin lähes kaikissa tapauksista on luotettavuuden mittarina käytetty jotain muuta, TR-FIA-menetelmästä poikkeavaa, menetelmää. Ja näin ollen niistä saatuja aiempia tutkimustuloksia ei liitetty osaksi tätä tutkimusta.

Valmistajan toimesta Binax NOW RSV Test ja Coris BioConcept RSV Respi-Strip pitää aina validoida. Saatujen tutkimustulosten mukaan Binax NOW RSV Test-pikatestimenetelmän spesifisyys on 100 % ja sensitiivisyys 89 % (Binax 2006). Coris BioConcept RSV Respi-Strip:n spesifisyys taas vaihteli valmistajan testeissä eri vertailumenetelmistä johtuen 93 %:sta 100 %:iin ja herkkyys 83 %:sta 96 %:iin (Coris BioConcept 2006).

Yhtään vertailututkimusta Binax NOW RSV Test:n luotettavuudesta suhteessa aikaerotteiseen fluoroimmunologiseen menetelmään ei ollut löydettävissä. Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikatestin luotettavuutta on sen sijaan tutkittu Kansanterveyslaitoksen toimesta TR-FIA-menetelmällä. Havaintoaineisto koostui 46 imulimanäytteestä. Saaduista tutkimustuloksista yksi oli poikkeavasti väärä RSV-positiivinen ja toinen vastaavasti virheellisesti negatiivinen. Tehdyn tutkimuksen mukaan pikatestin spesifisyyden todettiin siis olevan 96 % ja sensitiivisyyden 95 %. Myös Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmällä analysoitavan näytteen positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat noin 95 %:n luokkaa. (Ziegler & Varomaa 2004.)

4. TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TUTKIMUSONGELMAT JA TAVOITE

Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia RSV-näytteitä kahdella eri pikatestimenetelmällä ja tehdä päätelmiä niiden toimivuudesta vertaamalla saatuja tuloksia sekä toisiinsa että aikaerotteisella fluoroimmunologisella menetelmällä saatuihin analyysituloksiin. Tutkimukseen sisällytetään lisäksi muita merkityksellisiä tekijöitä, joiden suhteen testejä myös observoidaan.

Tutkimus käynnistyy aina vasta silloin, kun on tunnistettu tiedon tarve, ongelma, johon halutaan vastaus. Kyseinen tiedon tarve on muotoiltava tutkimusongelmaksi; kysymykseksi siitä, mitä halutaan tietää ja millaiseen tarpeeseen tieto on vastaus.

Tutkimusongelmat ovat seuraavat:

1. Kuinka suurelta osin aikaerotteisen fluoroimmunologisen menetelmän ja pikatestimenetelmien avulla saadut tulokset vastaavat toisiaan?
2. Kuinka luotettavasti tutkimuksen kohteeksi valittujen RSV-pikatestimenetelmien avulla voidaan osoittaa positiivinen löydös?
3. Mitä voidaan päätellä tutkimuksen kohteeksi valittujen RSV-pikatestimenetelmien paremmuudesta eri muuttujia tarkastelemalla?

Tutkimuksen tavoitteena on sekä analyysituloksia että muita merkityksellisiä muuttujia havainnoimalla ja vertailemalla näyttää toteen, kuinka hyvin tutkittavat pikatestit soveltuvat luotettavaksi ja käyttökelpoiseksi laboratoriodiagnostiikkavälineeksi. Tutkimuksen yhtenä päämäärinä on myös selvittää, kyetäänkö pikatestien antamiin positiivisiin tuloksiin luottamaan siinä määrin, että tulevaisuudessa niiden perusteella olisi mahdollista tehdä hoitopäätöksiä. Mahdollisella pikadiagnostiikkamenetelmällä saadut negatiiviset testitulokset sen sijaan tulotaisiin yhä edelleen lähettämään Turkuun varmistettaviksi. Tutkimus myös pyrkii antamaan vastauksen siihen, kumpi selvityksen kohteena olleista pikadiagnostiikkamenetelmistä soveltuisi parhaiten juuri Keski-Suomen keskussairaalan Kliinisen mikrobiologian laboratorion käyttöön otettaen huomioon testin kaikki tutkittavat ominaisuudet.

5. TUTKIMUSMETODIT

Tieteellistä tutkimusta voidaan kuvailla luovaksi prosessiksi, joka tähtää systemaattisen tiedonkeruun avulla johdettavien päätelmien tekoon ilmiöiden säännönmukaisuuksista. Laadukkaana tutkimuksen teon edellytys on aina hyvä tutkimusmetodologian tuntemus, jolla tarkoitetaan niitä sääntöjä ja ohjeita siitä, kuinka tieteellistä tutkimusta tulisi tehdä. (Nummenmaa 2004, 18–20.)

Tieteellinen tutkimus voidaan jakaa teoreettiseen ja empiiriseen tutkimukseen, joista tämä oppinäytetyö kuuluu jälkimmäiseen. Silloin, kun tutkimuksen kohde kuuluu ihmisten, esineiden ja tapahtumien konkreettiseen maailmaan, on kyse empiirisestä tutkimuksesta. Sen päämääränä on synnyttää kokemusperäistä tietoa kerätystä havaintomateriaalista. (Holopainen & Pulkkinen 2003, 17–18.) Empiirisen tutkimuksen mittauskohteena ovat aina muuttujat. Käsite muuttuja pitää sisällään kaikki ne mitattavat ominaisuudet tai muut suureet, joiden arvot vaihtelevat. (Nummenmaa 2004, 26–27.)

Kokeellisessa eli eksperimentaalisisessa tutkimuksessa pyritään tarkkailemaan vain tutkittavan muuttujan vaikutusta vakioimalla kaikki muut mahdolliset faktorit. Kyseisen metodin avulla on mahdollista tehdä voimakkaitakin päätelmiä tapahtumien syy-seuraussuhteista kriittisen arvioinnin jälkeen. Kokeellinen tutkimus suoritetaan yleensä laboratoriossa. Se vaatii suurta ammattitaitoa, ja on usein myös kallista sekä aikaavievää. (Grönroos 2004, 11; Nummenmaa 2004, 27–28.)

Kvantitatiivisen eli määrällisen tutkimuksen voidaan luonnehtia kuvaavan ja tulkitsevan yhteiskuntailmiöitä tieteen yleisen logiikan mukaisesti kehittämällä mahdollisimman tarkkoja mittausmenetelmiä, keräämällä havaintoaineistot edustavista otoksista sekä käsittelemällä tutkimusaineistoja tilastotieteen menetelmin oikeiden johtopäätösten saavuttamiseksi. (Alkula, Pöntinen & Ylöstalo 1994, 20–22.) Näin ollen myös se on luonnollinen valinta tämän tutkimuksen yhdeksi lähtökohdista.

Aina ennen tutkimuksesta tehtävien johtopäätöksien esittämistä, tarvitaan havaintoaineisto, johon tehdyt päätelmät pohjautuvat. Erinomainen vaihtoehto tarvittavien tietojen hankkimiselle on kerätä ne itse. Tämä edellyttää kuitenkin huolellista valmistautumista, sillä on ensiarvo-

sen tärkeää ymmärtää, mihin tutkimusongelmaan omakohtaisella tietojen hankinnalla halutaan löytää vastaus. (Holopainen, Tenhunen & Vuorinen 2004, 14–15.)

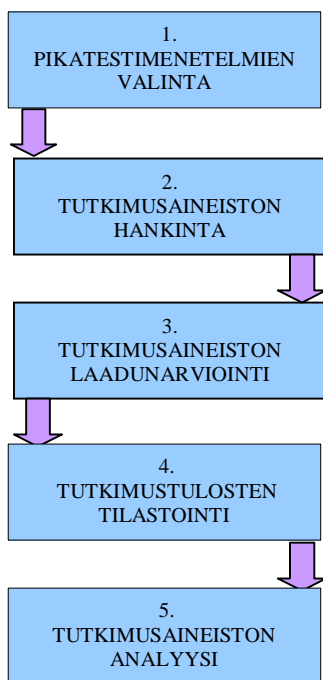
Eräs tilastollisen aineiston keruumenetelmistä on harkinnanvarainen otanta. Otannan harkinnanvaraisuus tarkoittaa sitä, että tutkimukseen valitaan materiaalia, jolla on tutkittavan ilmiön kannalta keskeistä erikoistietoa. Tällöin ei kuitenkaan toteudu se otannan perusedellytys, että jokaisella otantayksiköllä on yhtä suuri mahdollisuus tulla valituksi otokseen. Niinpä tarkkaan ottaen tuloksena on näyte. (Valli 2001, 13–14.) Aineiston tieteellisyyden kriteerinä on tällöin laatu, ei määrä. Harkinnanvaraisen menetelmän käyttäminen edellyttää siis aihealueen ja perusjoukon tuntemista. Saadut tutkimustulokset on tulkittava erityistä varovaisuutta noudattaen. Harkinnanvaraisen otannan etuina voidaan pitää nopeutta, joustavuutta sekä edullisuutta. Menetelmän haittanapuolena taas saattaa olla se, ettei valittu osajoukko edustakaan koko perusjoukkoa. (Holopainen ym. 2004, 19.)

Otannan koko on aina mietittävä huolellisesti. Mitään oikeaa, joka tilanteeseen sopivaa lukumäärää sille ei kuitenkaan ole olemassa. (Holopainen & Pulkkinen 2003, 27–29.) Otoksiko yritetään aina kuitenkin kasvattaa mahdollisimman suureksi, sillä jokaiseen otantatutkimukseen sisältyy virhemahdollisuus. Sen riski on aina sitä suurempi, mitä pienemmästä otoksesta johtopäätöksiä yritetään tehdä. Suuren otoksen poimimisen esteenä ovat kuitenkin usein kustannukset, aika sekä kerätyn materiaalin hallittavuus. (Nummenmaa 2004, 25–26.)

Laadukkaan tutkimusmetodologian perusvaatimuksiin kuuluu myös tiettyjen kriteerien täytyminen. Validiteetilla tarkoitetaan tutkimuksen tai väitteen pätevyyttä eli sitä, oikeuttavatko tutkimusmenetelmät, käytetty aineisto ja saadut tulokset esitetyt väitteet. Käsite reliabiliteetti taas sisältää tutkimustulosten ja väitteiden välisen luotettavuuden arvottamisen; johtuuko tutkimustulos vain sattumasta vai kyetäänkö tulokset riippumattomasti toistamaan? (Holopainen & Pulkkinen, 2003, 14–15.) Objektiivisuus tarkoittaa tieteessä sitä, että tutkimustulosten tulee olla tutkijan mielipiteistä riippumattomia. Koska tutkimukseen kuitenkin aina enemmän tai vähemmän vaikuttavat sekä tutkijan omat että ympäristön mielipiteet, tulee sekä uusi tieteellinen tieto että tietoon johtanut tutkimusmetodi saattaa alttiiksi julkiselle keskustelulle ja kritiikille. Tieteellisen tiedon sekä tieteellisen tutkimuksen tulee siis olla myös julkista. Se ei myöskään voi perustua uskoon, ilmestykseen tai auktoriteetin ilmoitukseen, vaan vain ja ainoastaan tutkijan ja tutkimuskohteen aitoon vuorovaikutukseen. Tällöin puhutaan kriittisyydestä. Muita tieteellisen tutkimuksen huomionarvoisia laadukkuuden osatekijöitä ovat muun muassa yleistettävyyys, eettisyys sekä informaatioarvo. (Alkula ym. 1994, 295–300.)

6. TUTKIMUKSEN KOKEELLISEN OSUUDEN TOTEUTUS

Tutkimusstrategiset ja metodiset ratkaisut ohjaavat myös aineiston keräämistä ja käsittelyä. Tässä tutkimuksessa kokeellisen osuuden toteutus rakentui viiden eri vaiheen kautta, jotka on esitelty kuviossa 3.



KUVIO 3. Kokeellisen osuuden toteutus.

6.1 Vertailtavien RSV-pikatestimenetelmien valinta

Erilaisten pikatestimenetelmien määrän lisääntyessä, on laboratorioiden yhä vaikeampaa päättää, mikä testi sopii parhaiten juuri omaan käyttöön. Kaikkein merkittävin aspekti pikatestiä valittaessa tulee olla sen tarpeen ja hyödyn huolellinen observointi sekä arviointi suhteessa tulosten luotettavuuteen (Esko, 2003, 88). Jotta edellä mainittujen tekijöiden on mahdollista verifioida toteutua, tulee vertailun kohteeksi asetettavien pikadiagnostiikkamenetelmien valinnasta vastata henkilön, joka tuntee kyseisen yksikön käytänteet sekä resurssit.

Tässä tutkimuksessa vertailun kohteena olleiden pikatestien valinnan suoritti Kliinisen mikrobiologian laboratorion ylilääkäri Jaakko Uksila käytetyn menetelmän (immunokromatografia)

sekä erilaisten pikatestien toimivuudesta julkaistujen tutkimusten perusteella. Seulonnan lopputuloksena toimivuudeltaan analysoitaviksi päätyivät Binax NOW RSV Test- sekä Coris Bio-Concept RSV Respi-Strip-pikatestit. Valinta suoritettiin syksyn 2005 aikana.

Molemmat tutkittavat testit perustuvat immunokromatografiseen menetelmään, jossa testikortin (Binax)- ja liuskan (Coris) näytealustoihin on valmiiksi kiinnitetty RSV-vasta-ainetta. Jos tutkittava näyte sisältää Respiratory Syncytial-viruksen antigeenisia osia, aikaansaa näin syntyvä antigeeni-vasta-ainekompleksi positiivista testitulosta kuvaavan näkyvän värireaktion. Jäljelle jäänyt osa näyteliuksesta liikkuu eteenpäin muodostaen kontrollivärireaktion anti-mouse IgG-polyseerumin kanssa. Näytemateriaalina kumpikin testi käyttää nenänielun imulimaa ja saatu tutkimustulos havainnoidaan visuaalisesti joko positiiviseksi tai negatiiviseksi. Testin valmistajien suorittamien tutkimustulosten mukaan pikatestimenetelmien ei ole todettu ristireagoivan tutkittujen mikro-organismien, useiden eri bakteerien ja virusten, kanssa.

6.2 Tutkimusaineiston hankinta

Havaintoaineiston hankinta on keskeinen vaihe tutkimustyössä, ja siksi se on suunniteltava huolella. Tutkimuksen tavoitteet sekä tutkittava ilmiö määrittelevät sen, minkätyyppinen havaintoaineisto on tarpeen. Tämän tutkimuksen aineistonkeruu tapahtui joulukuussa 2006 Keski-Suomen keskussairaalassa. Tutkimuksen otanta oli 19. Analysoitavat näytteet tutkittiin sattumanvaraisesti valikoituneilta potilailta, joiden epäiltiin sairastavan RSV-infektiota. Tutkittavaksi kelpasivat kaikki nenänielun imulimanäytteet (Nps) saapumisjärjestyksessä.

Tutkimuksen vielä koeasteisesta leimasta johtuen, oli ensiarvoisen tärkeää, että pyydettyjen RSV-infektionäytteiden lähetys jatkui edelleen myös Turkuun, jossa niiden analysointi vei aikaa muutamia päiviä. Näin mahdollistui pikatestitulosten vertaaminen suhteessa aikaerotteeseen fluoroimmunologiseen menetelmään. Tämä tosin merkitsi sitä, että Mikrobiologian laboratorion henkilökunnan oli jokaisesta saapuvasta näytteestä eroteltava osa tutkimuksen suorittamista varten. Binax NOW RSV Test-menetelmän tutkimusmateriaalin säilyvyydelle asettamien vaateiden vuoksi tuli saapuneiden imulimanäytteiden analysointi toteuttaa 24 tunnin kuluessa näyteenotosta. Käytännössä tämä toteutettiin menettelytavalla, jossa tutkimuksen suorittaja sai puhelimitse tiedon analysoinnin tarpeesta välittömästi näyteen saavuttua laboratorioon. Referenssimenetelmällä Turussa tehdyistä näytteistä luovutettiin tutkimusta suorittavan henkilön käyttöön vastauskopiot menetelmien vastaavuuden vertaamiseksi.

Binax NOW RSV Test-pikadiagnostiikkamenetelmän suoritus on yksivaiheinen. Tämä kyseinen työvaihe pitää sisällään vain näytemateriaalin (100µl) siirrostamisen sellaisenaan testikortin reaktioalueelle, jossa näytteessä mahdollisesti olevat RS-viruksen antigeeniset osat kiinnittyvät vasta-aineeseen aikaansaaden näin positiivista testitulosta indikoivan vaaleanpunaisen viivan. Jotta testin antama tulos voidaan hyväksyä, tulee testiliuskaan aina muodostua myös kontrolliviiva, joka on tae nestefaasin kulkeutumisesta läpi koko reaktioalueen. (Kts liite 1.)

Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikatesti koostuu kahdesta eri työvaiheesta, joista ensimmäinen sisältää näyteliuoksen (250µl) laimentamisen puskuriliuoksella sekä 10 minuutin inkuboinnin. Testin suorittamisen toisessa vaiheessa liuokseen asetetaan Respiratory Syncytial-viruksen spesifistä vasta-ainetta sisältävä testiliuska, johon ilmestyvä alempi viiva on merkki virusantigeenien läsnäolosta näytteessä, ylempi testin toimivuudesta. (Kts. liite 1.)

Useimpina päivinä näytteitä saapui laboratorioon enemmän kuin yksi. Tutkimusmateriaalin testaus aloitettiin aina Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmällä, jonka vaatima inkubointiaika soveltui erinomaisesti Binax NOW RSV Test-pikatestin teon aloittamiseen. Näin toimittaessa mahdollistui analysointitulosten saaminen suhteellisen samanaikaisesti. Yhteenvetona tutkimuksen kokeellisen osuuden suorituksesta voidaan sanoa, että se eteni suunnitellun aikataulun mukaisesti ilman keskeytyksiä tai ongelmia.

6.3 Tutkimusaineiston laadunarviointi ja tilastointi

Tutkimuksen ja erityisesti tutkimustulosten laadukkuus koetaan nykypäivän maailmassa huomattavana arvona. Sen merkitys kasvaa entisestään silloin, kun kyseessä on esimerkiksi lääketieteellinen tutkimus, josta tehtävillä johtopäätöksillä voidaan vaikuttaa ihmisten hyvinvointiin myös sitä alentamalla. Tämän tutkimuksen kokeellista osuutta suoritettaessa kiinnitettiin mahdollisimman paljon huomiota tutkimusmateriaalin kriittiseen arviointiin. Tällä tarkoitetaan jokaisen pikatestin teon yhteydessä koettua tietoisuutta siitä, kuinka onnistuneena analysointitilannetta eri muuttujien suhteen pidettiin.

Jotta koottua tutkimusaineistoa voidaan analysoida ja tulkita, on se sitä varten saatettava sopivaan muotoon. Tämän tutkimuksen kokeellisessa osuudessa kolmella eri menetelmällä analysoitujen näytteiden saadut positiiviset ja negatiiviset mittaustulokset koottiin osaksi sa-

maa taulukkoa myöhemmin suoritettavaa vertailua helpottamaan. Saadut analyysitulokset löytyvät taulukkomuodossa tutkimuksen lopusta liitteestä 2.

6.4 Tutkimusaineiston analyysi

Tutkimuksen aineisto koostui 19 näytteestä, jotka kaikki olivat peräisin alle 2-vuotiaista lapsista. Tutkittavien pikatestimenetelmien luotettavuuden mittarin, TR-FIA-menetelmän, tutkimustulosten mukaan näytteistä RSV:n suhteen positiivisia oli 9 ja negatiivisia 10.

Binax NOW RSV Test-pikadiagnostiikkamenetelmällä saadut tulokset erosivat referenssimenetelmän analyysituloksista yhden näytteen suhteen, jonka sisältämiä RS-viruksen antigeenisia osia pikatesti ei kyennyt todentamaan. Kaikki todellisuudessa negatiivisiksi luokitellut näytteet se kuitenkin kykeni analysoimaan oikein. Kun tarkastellaan kyseisen pikatestin luotettavuuden kannalta merkittäviä kriteerejä, voidaan sen spesifisyyden todeta tämän tutkimuksen mukaan olevan 100 % ja herkkyuden 89 %. Tilastollinen todennäköisyys sille, onko pikatestillä saatu positiivinen tulos oikea positiivinen, on 89 %, ja vastaava negatiivisen tuloksen ennustearvo 100 %.

Toinen toimivuudeltaan testauksen kohteeksi valittu pikatestimenetelmä eli Coris BioConcept RSV Respi-Strip saavutti 100 %:n tarkkuuden löytää negatiiviset näytteet kaikista oikeista negatiivisista näytteistä. Se myös pystyi tunnistamaan kaikki todellisuudessa positiiviset näytteet positiivisiksi. Näin ollen siis myös testin sensitiivisyys on tutkimuksen mukaan 100 %. Tosin yhden näytteen osalta pikatestissä todettu positiivinen reaktio oli hyvin heikko. Kyseessä oli sama näyte, jonka RSV-positiivisuutta Binax NOW RSV Test ei kyennyt tunnistamaan. Tutkimuksessa tarkasteltiin tärkeimpien luotettavuuden osakriteerien lisäksi myös muita pikatestin valinnassa huomioitavia tekijöitä. Näitä olivat testin yksinkertaisuus, muun suorituksessa tarvittavan välineistön vaatimus, käyttömukavuus, tuloksen nopea saatavuus ja tulkinnan vaivattomuus, säilyvyys sekä hinta.

Vaikka tutkitut pikatestit perustuvat samaan menetelmään, on niiden suorittamisessa havaittavissa joitakin eroavaisuuksia. Siinä missä Binax-pikatestin voi suorittaa yksivaiheisesti suoraan näytteestä, täytyy Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmää käytettäessä tutkittava näyte laimentaa. Tämän lisäksi kyseinen menetelmä edellyttää 10 minuutin

inkubointiaikaa, jonka vuoksi testin suorittamiseen käytettävä kokonaisaika on noin puoli tuntia. Vastaavasti Binax NOW RSV Test- menetelmässä se on noin 15 minuuttia.

Molemmat tutkittavat testimenetelmät voidaan suorituksen yksinkertaisuutta observoidessa luokitella hyviksi. Binax NOW RSV Test-pikatestin käyttö oli kaikilta osin helppoa. Myös Coris BioConsept RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmää käsiteltäessä näytteiden teko luontui vaivattomasti sen suorituksen monivaiheisuudesta huolimatta. Ainoa analyysivaiheessa ilmennyt, luotettavuutta kyseenalaistanut epäkohta oli Binax NOW RSV Test:n testikortin ajoittainen puutteellinen imukyky. Ongelman esiintymiselle ei ollut löydettävissä yhdenmukaista vaikutinta. Lisäksi eräs mainitsemisen arvoinen asia on Coris BioConsept RSV Respi-Strip:n käytön edellyttämät putket, joita testi ei sisällä. Tutkimustuloksen tulkinta oli kummankin pikatestin suhteen mutkatonta; tulokset olivat paljain silmin helposti tulkittavissa. Markkinahinnoittelultaan pikadiagnostiikkamenetelmät eroavat toisistaan, sillä kokeiltujen pikatestien reagenssikustannukset yhtä näytettä kohden ovat noin 13 €(Binax) ja 6 €(Coris). Käyttökelpoisena Coris BioConsept RSV Respi-Strip säilyy huoneenlämmössä 15 viikkoa avaamisesta, Binax NOW RSV Test useita kuukausia pakkaukseen merkittyyn päivämäärään asti. Kaikki tässä tutkimuksessa tarkastelun kohteena olleet muuttujat on esitelty kaaviokuva-
na myös liitteessä 3.

7. TUTKIMUSTULOSTEN TULKINTA

Kaikkien tarkkailtavien muuttujien tutkimukseen sisällyttämisen sekä niiden huomioon ottamisen tulisi aina olla tulkintavaiheen lähtökohta. Tässä tutkimuksessa muuttujia ovat pikadiagnostiikkamenetelmille luonteenomaiset tyyppipiirteet, joita tulee vertailuttaa suhteessa laadukkaan laboriodiagnostiikkamenetelmän käsitteeseen.

7.1 Binax NOW RSV Test-pikadiagnostiikkamenetelmä

Kerättyjä tutkimustuloksia tarkastelemalla voidaan tehdä hyvin moninaisia johtopäätöksiä pikatestimenetelmien toimivuudesta. Binax NOW RSV Test osoittautui Respiratory Syncytial-viruksen diagnostisoimiseksi kohtuullisen käyttökelpoiseksi välineeksi. Sen kyky tunnistaa viruksen suhteen negatiivinen näyttemateriaali on hyvä. Testin luotettavaksi luokittelamisen ongelmaksi muodostuukin RSV-positiivisten näytteiden löytäminen. Pikatestin saavuttamaa 89 %:n herkkyyttä ei voida pitää kovin hyvänä. Erityisesti tutkimuspyynnön lähettäjän kannalta kyseinen asianlaita on osin epäkäytännöllinen, sillä heille juuri positiivisen näytteen mahdollisimman pikainen tietoon saattaminen olisi ensiarvoisen tärkeää. Asiaa pohdittaessa on tosin otettava huomioon tutkimusaineiston otos, joka oli 19 kappaletta. Tutkittavien näytteiden määrän ollessa kohtuullisen pieni, alentaa yksikin virheellinen tulos tutkittavaa muuttujaa suhteessa paljon. Jo välittömästi virheellisesti negatiivisen tutkimustuloksen aikaansaaneen näytteen analysoinnin jälkeen, syntyi epäily Binax NOW RSV Test:n sensitiivisyyden mahdollisesta alenemasta, joka osoittautui lopulta oikeaksi päätelmäksi. Tämä syystä, jossa toinen tutkimukseen osallistunut pikadiagnostiikkamenetelmä antoi näytteestä RSV-positiivisen testituloksen.

Spesifisyys- ja sensitiivisyys-käsitteisiin liittyvät läheisesti positiivisen ja negatiivisen tuloksen ennustearvo. Suoritetun tutkimuksen mukaan Binax NOW RSV Test-pikatestin avulla voidaan luotettavammin varmistaa negatiivisen kuin RSV-positiivisen testituloksen oikeellisuus. Tällöin on kriittisesti arvioitava pikatestin käytöllä saatava hyöty. Etenkin tilanteessa, jossa negatiiviset löydökset tultaisiin yhä lähettämään Turkuun uusinta-analyysiin.

Lukuun ottamatta tutkimuksessa ilmennyttä jonkinasteista luotettavuusongelmaa, voidaan Binax NOW RSV Test-pikatesti luokitella toimivuudeltaan käyttökelpoiseksi laboriodiag-

nostiikkavälineeksi. RSV-näytteen analysointia testillä voidaankin kuvailla sanoilla yksinkertainen ja nopea toteuttaa sekä helppo tulkita. Paljon helpokäyttöisemmäksi pikadiagnostiikkamenetelmää on vaikea enää kuvitella kehitettävän, kuin mitä kyseinen testi on. Eräiden analysoitavaksi valikoituneiden näytteiden yhteydessä esiin tullutta testikortin reaktioalueen imeytymishäiriön merkitystä voidaan pitää verrattain vähäisenä. Näin siksi, koska pikatestin luotettavuus osoittautui tutkimuksessa kuitenkin kohtuullisen hyväksi. Käsitteelle pikatesti asetetun vaatimuksen tuloksen saatavuuden nopeudesta Binax NOW RSV Test täyttää mainiosti. Myös aikaansaadun positiivisen tai negatiivisen tuloksen visuaalinen havainnointi on tehty helpoksi. Hinnoittelultaan tutkittu pikadiagnostiikkamenetelmä on noin kaksinkertainen (13 €) toiseen pikatestiin verrattuna. Myös TR-FIA-menetelmän hintaan verrattaessa, se osoittautuu hieman kalliimmaksi, sillä Turussa tehtynä laboratorion on maksettava 12 €/ näyte. Jos siis Binax NOW RSV Test-pikatestin käyttöönottoon päädyttäisiin, ei sen ansiosta kyettäisi säästämään rahaa suhteessa TR-FIA-menetelmään.

7.2 Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikadiagnostiikkamenetelmä

Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikatestimenetelmä osoittautui tutkimuksessa toimivuudeltaan erittäin luotettavaksi ja käteväksi käyttää. Sen kykyä löytää RS-viruksen suhteen sekä positiiviseksi että kyseisen viruksen antigeenisten osien suhteen negatiivisiksi luokiteltavat näytteet, voidaan kutsua erinomaiseksi. Tarkastelussa on taas kuitenkin syytä ottaa huomioon tutkimuksen otanta ja sen mahdolliset vaikutteet tulosten luotettavuuden todenperäisyyteen. Täyttä varmuutta minkään menetelmän luotettavuudesta ei tosin kyetä saamaan, oli otos miten suuri hyvänsä. Kiistämätön tosiasia silti on, että mitä pienempi on otos, sitä vähäisempi on myös todennäköisyys virheellisiksi luokiteltavien tulosten löytymiselle.

Johtuen Coris BioConcept RSV Respi-Strip:n tutkimuksessa ilmi tulleista tärkeimpien luotettavuuskriteerien ensiluokkaisuudesta, muodostui myös ennustearvoista hyviä. Näin ollen testin voidaan siis olettaa pystyvän analysoimaan kaiken tutkittavan näyttemateriaalin tavalla, jossa tutkimustulosten oikeellisuuteen kyetään luottamaan.

RSV-näytteiden analysointi Coris BioConcept RSV Respi-Strip-pikatestimenetelmällä koostuu muutamasta eri vaiheesta, jotka eivät tosin ole hankalia. On kuitenkin mahdollista, että tutkimusmenetelmä, jonka läpikäyminen vaatii useaa eri työvaihetta, koetaan epäkäytännölliseksi, esimerkiksi kiireaikoina. Tämän tutkimuksen suorittamisen yhteydessä hankitun havaintoma-

teriaalin perusteella kyseistä tekijää ei kuitenkaan voi leimata häiritseväksi faktoriksi. Pikatestin käytölle jonkin verran lisäkustannuksia aiheuttaa analysoinnissa tarpeen olevat putket. Coris BioConsept RSV Respi-Strip:n käytöllä on mahdollista saattaa tutkimustulos asianomaisten tietoon noin puolen tunnin kuluttua analysoinnin aloittamisesta. Keski-Suomen keskussairaalan Mikrobiologian yksikön tapauksessa 30 minuuttia on vain murto-osa ajasta, joka kuluu näytteen tutkimiseen Turussa. Coris BioConsept RSV Respi-Strip-pikatestillä saatujen tulosten tulkitseminen on Binax NOW RSV Test:n tavoin helppoa. Myös mahdollisen rahansäästön kannalta kyseiseen pikatestimenetelmään siirtyminen olisi saatujen tutkimustulosten valossa kustannustehokasta, sillä Coris BioConsept RSV Respi-Strip vaikuttaa edulliselta vaihtoehdolta sekä Binax NOW RSV Test- että TR-FIA-menetelmään verrattuna.

Yhteenvetona voidaan todeta, että tämän tutkimuksen perusteella suositeltavin vaihtoehto Keski-Suomen keskussairaalan Mikrobiologian laboratorion uudeksi RSV-pikadiagnostiseksi menetelmäksi on Coris BioConsept RSV Respi-Strip. Mutta kuten edellä on jo todettu, osoitettiin myös Binax NOW RSV Test-pikatestimenetelmä toimivuudeltaan suhteellisen hyväksi. Pikadiagnostiikkamenetelmien käyttöönoton valintaprosessissa eri kriteerien painotusarvo tulee mitä luultavimmin ratkaisemaan sen, kumpi testi tulee valituksi. On myös aina tietenkin mahdollista päätyä johtopäätökseen, jossa valintaa ei syystä tai toisesta tehdä.

8. TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUDEN ARVIOINTI JA EETTISYYS

Tässä tutkimuksessa saatujen tulosten luotettavuutta on tarpeen pohtia monesta eri näkökulmasta, sillä ilman todenmukaisuuden tarkastelua ja varmentamista, on tutkimuksen informaatiorvo aina vähäinen.

Eräs tärkeimmistä luotettavan tutkimuksen synnylle ominaisista tekijöistä on asetettujen tutkimusongelmien kvaliteetti. Ensiarvoisen tärkeää on pitää mielessä, mistä tutkimuksen aihe on saanut alkunsa ja mihin sillä pyritään antamaan vastaus. On myös merkityksellistä muodostaa tutkimusongelmat sellaisiksi, joihin on mahdollista asetettujen resurssien puitteissa saada vastaukset. Tämän tutkimuksen tutkimusongelmien luomista voidaan kuvailla huolelliseksi prosessiksi, jonka aikana niitä arvioitiin ja muokattiin yhä uudelleen. Lopullisiksi muotoutuneet kysymykset todettiin tutkimuksen edetessä laadukkaiksi.

Metodologiset valinnat ovat myös osa tutkimuksen luotettavuuden perustaa. Useimmissa tapauksissa käytettävien tutkimusmenetelmien valinta ei ole yksiselitteistä. Myös tässä tutkimuksessa niiden valinta osoittautui osin hankalaksi. Menetelmälliset lähtökohdat laadittiin kirjallisuuden avulla hyvin moniulotteisen pohdinnan jälkeen. Mutta mikä tärkeintä, loogiset perusteet tutkimusmetodologisille valinnoille ovat olemassa.

Tämän tutkimuksen luotettavuuden mittarina voidaan myös pitää kokeellisen osuuden toteutumisen laadukkuutta. Sen sisältämien eri vaiheiden kriittinen arvottaminen on tärkeää eksperimentaalisen tutkimuksen perusteella tehtyjen johtopäätösten ja sitä mahdollisesti seuraavien valintojen vuoksi. Tässä tutkimuksessa vertailtavien pikatestimenetelmien valinnasta vastasi mikrobiologiaan hyvin perehtynyt henkilö. Myös tutkimusaineisto osoittautui ensiluokkaiseksi sen sisältäessä 9 RSV-positiivista näytettä. Tutkimuksen luotettavuus on sen sijaan mahdollista kyseenalaistaa tarkastelemalla havaintoaineiston otoksen kokoa. Sen riittävyys luotettavien tutkimustulosten hankkimiseksi on kiistatta eriäviä mielipiteitä herättävä. Tätä tutkimusta aloitettaessa oli kuitenkin jo selvää, ettei tutkimusaineiston kasvaminen kovin suureksi olisi mahdollista käytössä olevien resurssien takia. Tehdyn tutkimuksen uskottavuutta pyrittiin myös lisäämään kiinnittämällä mahdollisimman paljon huomiota sekä tutkimusmateriaalin käsittelyvaiheen että tulosten analysoimisen täsmällisyyteen. Tämän koetaan toteutuneen tutkimuksessa suunnitellusti.

Yhtenä huomattavana luotettavuuden edellytyksenä voidaan pitää myös aikaansaatuisten tutkimustulosten tulkintaa, sillä tehtäville johtopäätöksille tulee aina löytyä peruste tutkimuksen aikana kerätystä havaintoaineistosta. Tapauksessa, jossa esitetyt väitteet eivät pohjautu saaduille tuloksille, on tutkimuksen luotettavuus kyseenalaistettava. Tässä tutkimuksessa kaikille eri muuttujista johdetuille tulkinnoille on löydettävissä konkreettinen syy.

Tutkimukselle asetettujen päämäärien toteutumisen tarkastelu luo osaltaan myös edellytykset sille, voidaanko tutkimusta kuvailla luotettavaksi. Suunnitteluvaiheessa muodostettuihin tutkimusongelmiin vastaamaan kykenevä tutkimus on aina siltä osin mahdollista luokitella uskottavaksi. Tämä tutkimus kykenee antamaan vastaukset sille asetettuihin kysymyksiin.

Laadukkaan ja luotettavan tutkimusmetodologian perusvaatimukseen kuuluvat myös tietyt kriteerit sekä niiden täytyminen. Kun tätä tutkimusta arvioidaan tavalla, jossa tarkastellaan sen validiteettia, voidaan todeta tutkimusmenetelmien, käytetyn aineiston sekä saatujen tulosten oikeuttavan esitetyt väitteet. Myös reliabiliteetin käsitteen voidaan uskoa tutkimuksessa toteutuvan, sillä mitkään tekijät eivät viittaa siihen, että saatu tutkimustulos olisi johtunut sattumasta. Näin ollen tuloksien toistaminen tutkimuksen suorittajasta riippumattomasti pitäisi siis olla todennäköistä.

Tutkimusta suoritettaessa yhden peruslähtökohdista tulee olla sekä tutkijan omien että ympäristön mielipiteiden huomiotta jättäminen. Tämänkaltainen lähestymistapa on aina tärkeä tutkimuksen luotettavuuden kannalta. Jos tutkimuksen tulkinnassa on selvästi nähtävillä realiteetteihin perustumattomia tutkijan omia käsityksiä tai näkökantoja, ei tutkimuksen luotettavuutta voida luokitella hyväksi. Tämän tutkimuksen osalta ongelmaa ei esiinny, sillä vaikutimia toisen testin suosimiseksi ei ole havaittavissa.

Hankitun tutkimustiedon yleistettävyyttä pidetään myös yhtenä hyvän tutkimuksen käsitteeseen sisällytettävistä arvoista. Tässä tutkimuksessa sillä tarkoitetaan tutkituista pikadiagnostiikkamenetelmistä saatujen ominaisuuksien kelpoisuutta päteä myös koetilanteen ulkopuolella. Myös muiden tahojen on siis mahdollista suunnata omia valintojaan tutkimustulosten yleistettävän informaation perusteella.

Tutkimuksen tuottama uusi tieteellinen tieto tulee mahdollisuuksien mukaan asettaa alttiiksi julkiselle keskustelulle ja kritiikille. Näin toimimalla tutkijan on mahdollista kasvattaa sen paikkansapitävyyden todennäköisyyttä muiden ihmisten ajatuksissa. Myös tutkimuksen kriit-

tinen ote luo olettamuksia aikaansaatuksen johtopäätösten luotettavuudesta. Koska tämän tutkimuksen tarjoama tieto perustuu vain ja ainoastaan tutkijan ja tutkimuskohteen aitoon vuorovaikutukseen, täyttää se näin ollen sille asetetun kriittisyyden kriteerin. Tutkimus nousee myös yleiseksi keskustelunaiheeksi ainakin uuden pikadiagnostiikkamenetelmän valintaprosessin sekä mahdollisen käyttöönoton yhteydessä.

Tutkimuksen eettiset näkökohdat pohjaavat ajatukseen, jossa tutkimushenkilön tunnistetiedot pidetään luottamuksellisina eikä niitä ei anneta julkisuuteen voimassa olevien lakien ja säännösten mukaisesti. Mikäli tutkimuksen tulokset julkaistaan, tulee tutkimushenkilöiden henkilöllisyyden pysyä salassa. Tässä tutkimuksessa ei ilmene eettisiä ongelmia, sillä valittujen potilaiden osallisuus tutkimukseen ei käy ilmi missään vaiheessa. Ja koska tutkimuksen suorittaminen ei edellyttänyt ylimääräisten näytteiden pyytämistä, ei se näin ollen myöskään aiheuttanut potilaille tarpeetonta rasitetta.

9. POHDINTA JA JATKOTUTKIMUSHAASTEET

Tutkimuksen työstäminen on aina monivaiheinen prosessi, jota kyetään edesauttamaan hyvin monien eri tekijöiden huolellisella etukäteissuunnittelulla. Itse henkilökohtaisesti olen sitä mieltä, että on paljon helpompaa aloittaa työskentely, kun asiat on etukäteen pohdittu. On toki siltikin aina mahdollista, ettei kaikki etene, syystä tai toisesta johtuen, suunnitellusti. Mahdollisten ongelmien ilmenemiseen on siis myös osattava varautua. Tässä tutkimuksessa niitä ei esiintynyt, vaan kaikki sujui mallikkaasti alusta loppuun.

Tutkimusaiheen valinta osoittautui juuri minulle sopivaksi. Siitä sai aikaan kompaktin, yhdenle hengelle soveltuvan kokonaisuuden. Tutkimukseen sisällytettävät eri vaiheet sekä niiden raportointi oli helppo järjestää loogiseksi ja yhtenäiseksi tuotokseksi. Pyrkimyksenäni olikin aikaansaada tutkimus, joka vastaa sille asetettuihin vaatimuksiin. Tämän lisäksi yritin myös muokata raportin mahdollisimman yksinkertaistettuun muotoon, jotta sen ymmärtäminen olisi mahdollista myös henkilölle, jolle laboratorioala ja sen käsitteet eivät ole ennestään kovin tuttuja. Tunnen saavuttaneeni tutkimuksen suorittamiselle asettamani päämäärät, ja näin ollen saatan olla lopputulokseen tyytyväinen.

Koska en koskaan tätä ennen ollut ottanut osaa tutkimukseen tutkijana, oli kaikki siltä osin pitkälti hyvin uutta ja ihmeellistä. Selviydyin minulle asetetuista haasteista kuitenkin omasta mielestäni hyvin. Tutkimukseen osallistuminen opetti minulle paljon erinäisiä asioita. Ymmärrän nyt muun muassa paremmin sen, kuinka monisäikeinen prosessi uuden menetelmän valinta todellisuudessa on; se sisältää paljon tekijöitä, jotka tulee väistämättä huomioida päätöstä tehdessä.

Omalta osaltani tutkimuksen suorittamisen motivaationa toimi suurelta osin siitä saatava informaatioarvo eli hyötyä. Kyseistä relevanttiuden käsitettä voidaankin toisinaan pitää merkittävänä faktorina tutkimuksen valmiiksi saattamisessa. Tällä tutkimuksella oli selvä toimeksiantaja, ja näin ollen myös jo valmis hyötynäkökulma. Olenkin erityisen iloinen siitä, että tehty tutkimus kykenee olemaan hyödyksi pikadiagnostiikkamenetelmän valintaprosessissa.

Yhteistyö Kliinisen mikrobiologian laboratorion kanssa toimi ja sujui mallikkaasti. Kaikki tutkimuksen kokeellisen osuuden suorittamiseen tarvittu materiaalit ja välineet oli laboratorion

ossa valmiina. Voidaankin siis todeta, että tutkimuksen kaikinpuolinen suorittaminen oli tutkijan kannalta tehty mahdollisimman yksinkertaiseksi.

Tehdyn opinnäytetyön jatkotutkimushaasteena voisi olla selvittää, kuinka hyvin valittu pikatestimenetelmä on toiminut käytännössä. Muuttujina tulisi tällöin tarkastella samoja tekijöitä, kuin tämänkin tutkimuksen osalta, jotta testin käyttökelpoisuudesta olisi mahdollista saada luotettavaa tietoa. Mielenkiintoista olisi myös kyselytutkimuksen avulla kartoittaa, miten ja missä määrin RSV-pikadiagnostiikkamenetelmän käyttöönotto on hyödyttänyt keskussairaalan lääkäreitä ja hoitohenkilökuntaa sekä edesauttanut Respiratory Syncytial-virukseen sairastuneiden potilaiden hoidon aloitusta ja sitä kautta paranemista.

LÄHTEET

Alkula, T., Pöntinen, S. & Ylöstalo, P. 1994. Sosiaalitutkimuksen kvantitatiiviset menetelmät. Juva: Werner Söderström Osakeyhtiö.

Baker, K. & Ryan, M. 1999. RSV infection in infants and young children. What's new in diagnosis, treatment and prevention? *Postgraduated Medicine*. 106(7), 97–99.

Binax. 2006. NOW RSV Test Kit. Käyttöohje. Saatavilla www-muodossa:
URL: <http://binax.com/NOWRSV.shtml>. Luettu 12.3.2006.

Coris BioConcept. 2006. RSV Respi-Strip. Käyttöohje. Saatavilla www-muodossa:
URL: <http://www.corisbio.com/public/product/RSVRespi-Strip.asp>.
Luettu 14.3.2006.

Domachowske, J.B. & Rosenberg, H.F. 1999. Respiratory Syncytial Virus Infection: Immune Response, Immunopathogenesis and Treatment. Saatavilla www-muodossa:
URL: <http://cmr.asm.org/cgi/reprint/12/2/298>. Luettu 13.8.2005.

Eerola, E. (toim.) 2004. Kliinisen mikrobiologian tutkimukset 2004–2005. Bakteriologia, immunologia & virologia. Turun Y-Lab. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy.

Esko, E. 2003. Mikrobiologisten pikatestien laadunvarmistus. *Moodi* 27(3), 88–89.

Grönroos, M. 2004. Johdatus tilastotieteeseen: kokeilu, mallit ja päättely. Tampere: Oy Finn Lectura Ab.

Halonen, T. 2004. Fotometriset menetelmät. Teoksessa Penttilä, I. (toim.). *Kliiniset laboratoriotutkimukset*. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö, 66–76.

Halonen, T. 2004. Immunokemiallisten menetelmien periaatteet. Teoksessa Penttilä, I. (toim.). *Kliiniset laboratoriotutkimukset*. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö, 90–100.

Heinonen, P. 2006. Usean geenialueen samanaikainen määrittäminen aikaerotteisella fluorometrialla. Saatavilla www-muodossa: URL: <http://www.edu.fi/oph/abc/dna/dna-diag.html>.
Luettu 23.3.2006.

Holopainen, M. & Pulkkinen, P. 2003. Tilastolliset menetelmät. 1.-2. painos. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö.

Holopainen, M., Tenhunen, L. & Vuorinen, P. 2004. Tutkimusaineiston analysointi ja SPSS. Järvenpää; Yrityssanoma Oy.

Ikäheimo, I. 2002. Käytännön esimerkkejä kliinisen mikrobiologian menetelmien validoinnista ja verifiointista. *Moodi* 26(1), 13–14.

Jokela, H. Immunokemialliset analysaattorit. Teoksessa Vilpo, J. & Niemelä, O. (toim.). 2003. Laboratoriolääketiede. Kliininen kemia ja hematologia. 2. uudistettu painos. Kandidaattikustannus Oy. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy.

Kansanterveyslaitos. 2006. Tartuntatautirekisteri. Saatavilla www-muodossa: URL: <http://www3.ktl.fi/>. Luettu 11.4.2006.

Katila, M-L., Laatikainen, A., Kauppinen, J., Kärkkäinen, U. & Ojanen, T. 2002. Mikrobiologiset pikatestit kliinisessä potilastyössä -haittaa vai hyötyä? *Suomen lääkäri* 57(9), 995–998.

Koskela, M. 2004. Mikrobiologian vierianalytiikka (POC-analytiikka). *Moodi* 28(1), 41–41.

Laatikainen, A. 2004. Virustautien laboriodiagnostiikka. Teoksessa Penttilä, I. (toim.). *Kliiniset laboriotutkimukset*. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö, 384–394.

Leinikki, P. 2000. Vieritestit ja luvanvaraisuus. *Moodi* 24(1), 28.

Leino, A. 2001. Vierianalytiikkaan soveltuvan testin valinta ja laaduntarkkailu. *Moodi* 25(1), 21.

LIITTEET

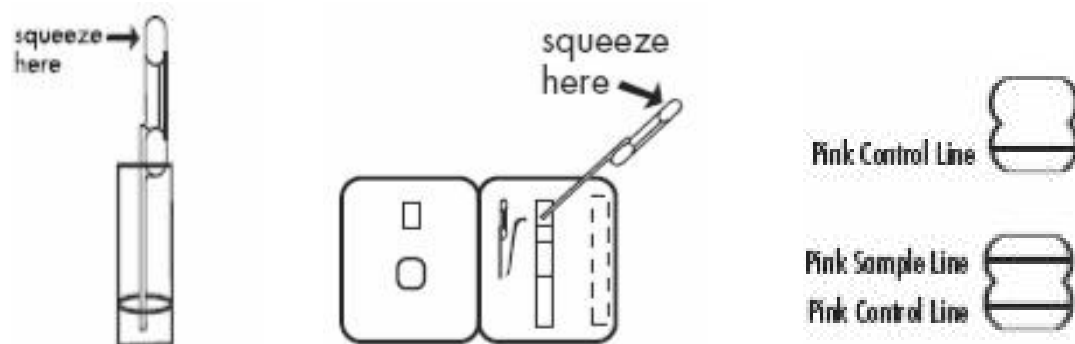
Liite 1. Vertailtavien pikadiagnostiikkamenetelmien suoritusvaiheet

Liite 2. Tutkimuksessa kolmella eri menetelmällä saadut mittaustulokset.

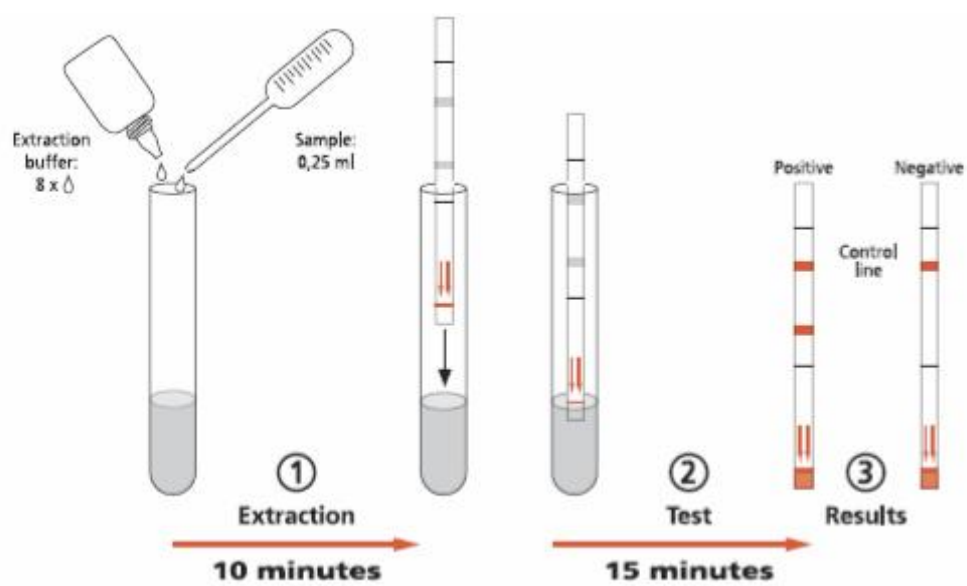
Liite 3. Kaaviokuvat vertailtujen pikatestimenetelmien ilmi käyneistä ominaisuuksista.

Liite 1. Vertailtavien pikadiagnostiikkamenetelmien suoritusvaiheet

Binax NOW RSV-test



Coris BioConcept RSV Respi-Strip



Liite 2. Tutkimuksessa kolmella eri menetelmällä saadut analyysitulokset.

	NÄYTE NRO. 1	NÄYTE NRO. 2	NÄYTE NRO. 3
BINAX	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
CORIS	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
TR-FIA	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
	Analysoitu 16.12.2005	Analysoitu 16.12.2005	Analysoitu 16.12.2005
	NÄYTE NRO. 4	NÄYTE NRO. 5	NÄYTE NRO. 6
BINAX	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
CORIS	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
TR-FIA	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
	Analysoitu 16.12.2005	Analysoitu 16.12.2005	Analysoitu 16.12.2005
	NÄYTE NRO. 7	NÄYTE NRO. 8	NÄYTE NRO. 9
BINAX	Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen
CORIS	Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen
TR-FIA	Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen
	Analysoitu 16.12.2005	Analysoitu 17.12.2005	Analysoitu 21.12.2005
	NÄYTE NRO. 10	NÄYTE NRO. 11	NÄYTE NRO. 12
BINAX	Negatiivinen	Negatiivinen	Negatiivinen
CORIS	Positiivinen (heikko)	Negatiivinen	Negatiivinen
TR-FIA	Positiivinen	Negatiivinen	Negatiivinen
	Analysoitu 23.12.2005	Analysoitu 27.12.2005	Analysoitu 27.12.2005
	NÄYTE NRO. 13	NÄYTE NRO. 14	NÄYTE NRO. 15
BINAX	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
CORIS	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
TR-FIA	Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen
	Analysoitu 27.12.2005	Analysoitu 27.12.2005	Analysoitu 28.12.2005
	NÄYTE NRO. 16	NÄYTE NRO. 17	NÄYTE NRO. 18
BINAX	Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen
CORIS	Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen
TR-FIA	Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen
	Analysoitu 28.12.2005	Analysoitu 28.12.2005	Analysoitu 30.12.2005
	NÄYTE NRO. 19		
BINAX	Negatiivinen		
CORIS	Negatiivinen		
TR-FIA	Negatiivinen		
	Analysoitu 30.12.2005		

Liite 3. Kaaviokuvat vertailtujen pikatestimenetelmien ilmi käyneistä ominaisuuksista.

