

Timo Kouri

Virtsan perustutkimusten pikadiagnostiikka

Virtsan perustutkimuksia (kemiallinen seulonta ja partikkelilaskenta) sekä bakteeriviljelyä on syytä pyytää nykyistä yksilöidymmin lääkärin arvioiman kliinisen aiheen ja tutkimusten paikallisen saatavuuden perusteella. Virtsan partikkelilaskenta (U-Solut) on muuttunut tavanomaisesta mikroskopiasta automaattilaitteilla tehtäväksi tutkimukseksi. Sen avulla pyuria, bakteruria ja hematuria todetaan sekä herkästi että toistuvasti. Partikkelilaskennan avulla voidaan seuloa jo ennakolta negatiiviseksi jääviä virtsan bakteeriviljelyitä (U-BaktVi). Virtsan kemiallisen liuskaseulonnan (U-KemSeul) käyttöä tulee vastaavasti vähentää. Liuskaseulontaa tarvitaan kemian laboratorioista etäällä sijaitsevista terveydenhuollon yksiköissä sekä joissakin kliinisissä erityistilanteissa (glukosuria, ketonuria). Proteinurian toteamiseen on omia kvantitatiivisia menetelmiä. Koska analytiikka on täsmentynyt, on näytteiden laatuun syytä kiinnittää huomiota, jotta vältettäisiin turhaa työtä ja kustannuksia.

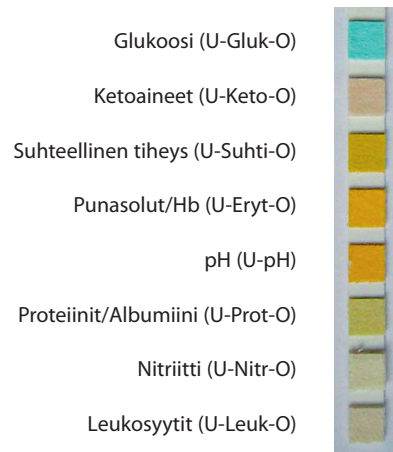
Virtsan perustutkimuksilla tarkoitetaan virtsan kemiallista seulontaa (U-KemSeul) ja virtsan partikkelilaskentaa (U-Solut). Virtsan partikkelit ovat joko soluja, mikrobeja, lieriöitä tai kiteitä, mutta käytännössä lyhenteeksi on sovittu U-Solut. Perustutkimuksia käytetään yleisesti virtsan bakteeriviljelyn (U-BaktVi) kanssa yhdessä virtsatieinfektioiden alkudiagnostiikassa.

Parin vuosikymmenen aikana virtsanäytteiden partikkelilaskenta automaattilaitteilla on vakiintunut suomalaisen terveydenhuoltoon. Sen ohella on jäänyt tavaksi teettää edelleen tavanomaisia virtsan kemiallisia seulontoja sekä laboratorioissa että hoitoyksiköissä. Negatiiviseksi jäävien virtsan bakteeriviljelyiden etukäteen karsiminen U-Solut-tutkimuksen avulla vakiintuu laboratorioiden käytännöksi myös Suomessa.

Virtsan kemiallinen seulonta

Useita reaktioita osoittavat virtsan kemiallisen seulonnan yhdistelmäliuskat ovat peräisin 1950-luvulta (**KUVA 1**) (1). Jopa kymmenen eri testin yhdistelmäliuskoja on ollut saatavilla 1980-luvulta alkaen niin laboratorioissa kuin hoitoyksiköissäkin. Reagenssien halpuus

on pitänyt yllä laajaa kliinistä käyttöä tulosten epätarkkuuksista huolimatta. Reagenssityynyen kemia on säilynyt olennaisesti ennallaan, ja liuskojen valmistus on siirtynyt yhä halvempien tuotantokustannusten maihin. Tulkinnan luotettavuuden takia on hyvä muistaa mittausperiaatteiden rajoitukset, eri analytytien totea-



KUVA 1. Kemiallinen virtsanseulontaliuska (kuvasa esimerkkinä Siemensin Multistix 8 SG -liuska). Kuvaan on merkitty eri tyynyillä mitattavat analytyt ja niiden Kuntaliiton lyhenteet. Luenta-aika on valmistaja- ja tyynykohtainen, yleensä tarkasti yhden tai kahden minuutin kuluttua virtsaliuskan kastamisesta.

TAULUKKO 1. Kemiallisten liuskojen perusanalytit sekä niiden mittausperiaatteet ja virhelähteet.

Analyytti ja likimääräinen toteamisraja	Mittausperiaate	Väärä negatiivisia tuloksia	Väärä positiivisia tuloksia	Huomautukset
Valkosolut (leukosyytit) 20 x 10 ⁶ /l	Eстераasiaktiivisuus, esiintyy granulosyyteissä ja makrofageissa, ei lymfosyyteissä	Pelkistimet: C-vitamiini (g/vrk), proteinuria > 5 g/l, glukoosi > 20 g/l, limainen näyte, oksalaatti Säilytysaineet, kuten 1 %:n vahvuinen boorihappo, virtsatie-mikrobilääkkeet, mm. kefalosporiinit ja nitrofurantoiini	Hapettimet: hapettavat pesuaineet Säilytysaineet, kuten formaldehydi ja natriumatsidi Värjäytynyt virtsa (puna-juuret, bilirubinuria)	Pyurian toteamisessa liuska on epätarkempi kuin leukosyyttilaskenta. Uropatogeenien toteamisessa liuskan herkkyys on noin 90 % ja tarkkuus 70–80 % (kynnysarvolla E5 pesäketä/ml). Liuskan herkkyys on noin 50–60 % ja tarkkuus 80–90 % (viljelyn kynnysarvolla E3 pesäketä/ml).
Bakteerit, nitraattireduktaasia tuottavat Nitriitti 1 mg/l ¹	Nitraattireduktaasi pelkistää ravinnon nitraatteja. Syntyneet nitriitit todetaan atsovärinä (Griessin koe)	Ravinnossa ei kasviksia: imeväiset rintamaidolla, vanhukset kotona, laskimonsisäinen ravitus Lyhyt rakkoaika, C-vitamiini Grampositiiviset bakteerit	Värillinen virtsa häiritsee reaktiota	Bakteriurian toteamisen tarkkuus noin 90 % avohoidossa, mutta herkkyys yksinään vain 20–30 %
Punasolut (erytrosyytit) tai hemoglobiini 10 x 10 ⁶ /l	Hemi toimii valeperoksidaasina	Näytteen suuri nitriittipitoisuus, formaldehydi, näytteen väärä tai liian pitkä (yli 8 h) säilytys	Bakteerien peroksidaisit, hapettavat pesuaineet, suolahappo	Toteaa myös myoglobiinin (rabdomyolyysi), herkkä säilytysviiveelle
Albumiini tai proteiini 200 mg/l	Epäspesifinen värinsitomisreaktio, mittaa lähinnä albumiinipitoisuutta	Myelooma: immunoglobuliinien kevytketjuja ei todeta Värillinen virtsa häiritsee	Alkalinen virtsa (pH 9), kvaternaariset ammoniumemäkset, kloorihexidiini	Mikroalbuminurian toteamiseksi herkin ja tarkin on kvantitatiivinen albumiini ja kreatiniinin suhde
Glukoosi 3 mmol/l	Glukoosioksidaasi ja peroksidaasireaktio	C-vitamiini, virtsatie-tulehdus	Hapettavat pesuaineet, suolahappo	Tarkka menetelmä, sopii diabeetikoiden glukosurian seurantaan
Ketoaineet 1 mmol/l	Asetoasetatiin ja asetonin osoitus nitroprussidilla (Legalin koe)	Väärä säilytystapa, beetahydroksivoihappoa ei todeta	Vapaat sulfhydryyli-ryhmät lääkkeissä (kaptopriili, levodopa), värillinen virtsa	Mittaus on huonosti toistuva; ketoasidoosia on seurattava plasman hydroksibutyraatin avulla

¹Nitraattireduktaasi-entsyymiä tuottavat useimmat gramnegatiiviset uropatogeenisauvat, kuten *Escherichia coli*. Grampositiivisilla bakteereilla, kuten *Staphylococcus saprophyticus*ella tai enterokokeilla, ei ole nitraattireduktaasia.

misherkkyydet ja tärkeimmät virhelähteet, jotka on koottu **TAULUKKUIHIN 1 ja 2** (2). Liuskoja ei tulisi arvioida silmämääräisesti kuin poikkeustilanteissa, sillä reaktiot luetaan täsmällisemmin käyttöohjeiden mukaisesti lukulaitteilla.

Virtsatieinfektioiden pikadiagnostiikassa liuskaseulonta ei riitä sulkemaan pois virtsatie-tulehdusta, jos liuskalla halutaan todeta virtsaviiljelyssä jo 10³–10⁴ eli E3–E4 pesäkkeen/ml

määrinä kasvavat bakteerit (3,4). Käytännössä muutama pesäke maljalla (tulos E3/ml) edustaa useammin kontaminoivaa mikrobistoa kuin yhtä uropatogeenia (HUSLABissa 90 % pitoisuutena E3/ml kasvavista näytteistä oli sekamikrobistoa alkuvuonna 2019).

Bakteriurian seulontatutkimusten herkkyyksiä arvioitaessa merkitsevän kasvun rajaksi voidaan valita E4 pesäketä/ml, kun eri

TAULUKKO 2. Kemiallisten liuskojen lisäanalytit sekä niiden mittausperiaatteet ja virhelähteet.

Analytti ja likimääräinen toteamisraja	Mittausperiaate	Vääriä negatiivisia tuloksia	Vääriä positiivisia tuloksia	Huomautukset
pH	Kahdella indikaattorilla todettava värimuutos	Säilytysaine muuttaa pH:ta, tavallisimmin noin 0,5 pH-yksikköä	–	Alkalinen pH 9 viittaa virtsatietulehdukseen, ellei virtsaa ole erikseen alkaloitu
Suhteellinen tiheys (entinen ominaispaino)	Ioninvaihtoreaktio liuskan polyelektrolyyttien kanssa Suurissa laitteissa refraktometria	Vääriä pieniä tuloksia: glukoosi, urea, alkalinen virtsa	Vääriä suuria tuloksia: proteinuria > 1 g/l, ketohapot virtsassa	Ioninvaihto on epätarkka mittaus Virheellisiä väkevyydetuloksia laimeista virtsanäytteistä
Urobilinogeeni (U-UBG-O)	Atsoväri (Ehrlichin aldehydireaktio)	Formaldehydi, näytteen altistuminen valolle	Sulfonamidit ja muut lääkkeet, värillinen virtsa, porfobilinogeeni	Epätarkka mittaus, ei rutiinikäyttöön
Bilirubiini (U-Bil-O)	Atsoväri (bilirubiini ja diatsoniumsuola)	C-vitamiini, altistuminen valolle, suuri nitriittipitoisuus	Lääkkeet, kuten klooripromatsiini Värillinen virtsa	Epätarkka mittaus, maksasairauksien yhteydessä plasmamääritykset parempia

ottotavat ja bakteerilajit huomioidaan. Rajaan vaikuttavat potilaan arvio näytteen onnistumisesta, näytteen ottotapa ja rakko aika (vaihteluväli E3–E5/ml), minkä takia nämä tiedot olisi järjestelmällisesti kirjattava laboratorion tietojärjestelmään näytteitä vastaanotettaessa. Potilaan strukturoitu oirekuva ja tieto käynnissä olevasta mikrobilääkityksestä hyödyttäisivät viljelytulosten tulkinnassa. Kirjaamista tulisikin edistää sähköisten potilaskertomusten laboratoriorajapinnoissa, koska esitietojen vapaaehtoiset kirjaukset jäävät massatutkimuksissa tyypillisesti puutteellisiksi.

Virtsatieoireisen potilaan kemiallisen seulonnan leukosyytti- ja nitriittikokeiden yhteinen herkkyys on 50–60 % ja tarkkuus 80–90 %, kun vertailuarvona on bakteeriviljelyn tulos yli E3/ml (5). Kynnysarvolla E4/ml päivystyspotilaiden liuskakokeen herkkyys on 33 % (nitriitti) tai 80 % (leukosyytit) (6). Jos vertaillaan bakteerikasvua E5 pesäkettä/ml ja aiemmin tervettä mutta bakteereemisesti kuumeilevaa imeväistä, liuskan herkkyys ylittää yli 95 %:iin (TAULUKKO 1) (7).

Hematurian toteamisessa kemiallinen seulontaliuska on riittävän herkkä verrattuna mikroskooppitutkimukseen, mikäli näytteessä ei ole häiriötekijöitä eikä kuljetus viivästy. Peroksidaasireaktioon perustuva tulos voi olla

epätarkka joko bakteriurian tai myoglobiinin takia, joten liuskatulosten käyttö yksinään diagnostiikassa ei ole riittävää, vaan punasolujen esiintyminen virtsanäytteessä on varmistettava solututkimuksella. Liuska voi sopia myös hematurian seurantamenetelmäksi.

Albuminuria. Liuskan albumiinikentän herkkyys 150–200 mg/l ei riitä alkavan albuminurian (mikroalbuminurian) seulontaan (tarve noin 10 mg/l). Päivystystyössä epäherkkyiden etuna on, että ortostaattista tai kuumeen aiheuttamaa lievää proteinuriaa ei havaita liian herkästi. Eri syistä aiheutuvan nefropatian seulonnassa ja seurannassa menetelmän on oltava herkempi ja tarkempi, minkä takia albumiinia on jo vuosia määritetty kvantitatiivisilla immunologisilla menetelmillä. Kertavirtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteen (U-AlbKrea) saatavuus on parantunut myös pikadiagnostiikan tarpeita varten sekä osana automaatio-ratkaisuja että vierilaitteina. Erillisiä herkkiä albumiinin ja kreatiniinin määrittämiä voidaan avohoidossa harkita vain, jos laboratorion vastausviive on liian pitkä.

Glukosuria ja ketonuria liittyvät diabetekseen. Niiden toteaminen on korostunut, kun hoitotasapainoa pyritään parantamaan. Glukosurian määrän arvioinnissa liuskakokeen tulos riittää yleensä natriumin- ja glukoosinkuljettaja-

proteiini 2:n (SGLT2) estäjien (gliflotsiinit) hoitovaikutuksen seurannassa. Sen sijaan keuhkoin seurannassa virtsaliuskan tulos on vain suuntaa-antava. Diabeettisen ketoasidoosin sairaalaseurannassa on syytä käyttää plasman hydroksivoihapon määrytyksiä (**TAULUKKO 1**).

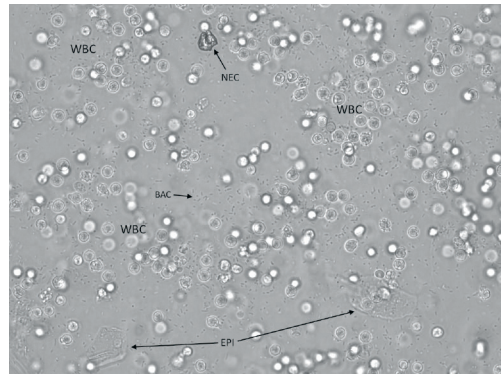
Virtsan väkevyyden arviointi on tärkeää, koska vuorokautinen vedeneritys voi olla 500–3000 ml ja todetut pitoisuudet vastaavasti noin viisinkertaisia. Virtsan suhteellisen tiheyden mittaaminen liuskalla (U-Suhti-O) on menetelmänä puutteellinen (**TAULUKKO 2**). Suurissa laboratoriolaitteissa se onkin jo korvattu erillisellä refraktometrillä, jolloin kemiallisen seulonnan (U-KemSeul) suhteellinen tiheys on luotettava. Tämän rinnalla käytetään virtsan kreatiniinin määrytyksiä kvantitatiivisten virtsatutkimusten yhteydessä.

Valikoidusti voi olla tarvetta erilliseen osmolaliteetin määrytykseen (U-Osmol) endokrinologisissa tai neurokirurgisissa ongelmata-pauksissa. Riittävän tarkka virtsan väkevyyden arviointi saavutetaan virtausytometrini ominaisjohtokykyymittauksella, josta on arvioitu tilastollisesti osmolaliteetin estimaatteja (U-OsmolE) partikkelilaskennan tueksi.

Virtsan partikkelilaskenta

Virtsan partikkelilaskennalla tarkoitetaan kliinissä laboratoriossa solujen ja bakteerien sekä lieriöiden laskentaa (U-Solut). Näitä lasketaan joko mikroskoopin avulla (kammiossa tai tutkimalla konsentroitunutta sakkaa peitinlasin alla) tai keskitettyjen laboratoriodien automaattilaitteilla. Virtausytometriä rinnalle on saatavana myös automaattisia digitaalimikroskooppia (**KUVA 2**). Virtsan partikkelilaskennan eri menetelmien eroja on vertailtu **TAULUKOSSA 3**.

Automaattinen partikkelilaskentatulokset on erittäin luotettava leukosyyttipitoisuuden (herkkyys ja tarkkuus yli 90 %) ja hyvin herkkä bakteerien osalta, mutta uropatogeenia ei pystytä erottamaan ei-patogeenisista bakteereista. Laskenta on tuonut mahdollisuuden negatiivisten virtsan bakteeriviljelyiden ennakkoseulontaan viljelytyön säästämiseksi. Partikkelilaskennan herkkyys viljelytulokseen nähden on 90–100 % bakteeriviljelyn pesäkemäärään



KUVA 2. Virtsanäytteen kuva automaattisessa digitaalimikroskoopissa (UriSed 3 PRO, 77 Elektronika, Unkari). Kuva esittää virtsatietulehdusta. Laitteen käyttöliittymä on englanninkielinen. Nimikekäännöksen lisäksi ohessa virtsan partikkelien peruslaskennan (U-Solut) vastauslyhenteet.

WBC = leukosyytti (U-Leuk); BAC = bakteeri (U-Bakt); EPI = levyepiteelisoluu (U-Levyep); NEC = pieni epiteelisoluu (U-PienEp).

E4/ml verrattuna (8–10). Suomessa virtausytometrialla on päästy alueellisesti yli 95 %:n herkkyyteen jopa bakteeriviljelyn pesäkemäärään E3/ml verrattuna, kun on sovellettu ikä- ja sukupuolikohtaisia päätösrajoja (11).

Automaattilaskenta on liuskakoetta herkempi ja tarkempi virtsatieinfektioiden pikadiagnostiikassa, minkä vuoksi se on suositeltava tutkimus päivystäviin sairaaloihin. Perusterveydenhuoltoonkin sitä suositellaan, kunhan alueellisen logistiikan nopeus on riittävää. Virtsatieinfektioon viittaavat leukosyyttimäärä (U-Leuk) yli $50 \times 10^6/l$ ja positiiviseksi luokiteltu bakteerien lukumäärä. Virtsanerityksen vaihtelun takia diagnosoinnin kannalta epävarma ”harmaa alue” on noin $10\text{--}50 \times 10^6/l$. Laboratorion on hyvä ilmoittaa omasta potilasmateriaalista laskettu bakteriurian todennäköisyys ikä- ja sukupuolikohtaisilla rajoilla.

Hematurian arvioinnissa partikkelilaskenta on luotettava, ja sen herkkyys sekä tarkkuus ovat noin 80–90 % vertailumenetelmään nähden. Partikkelilaskenta on välttämätön, jotta punasolujen esiintyminen varmistetaan ennen kuin potilaalle tehdään tähyystys- tai kuvantamistutkimuksia tai spesifisiä syöpädiagnooseja. Hematurian raja-arvo riippuu virtsanerityksestä. Laskentastatistiikan takia vasta noin

TAULUKKO 3. Virtsan partikkelilaskennan menetelmien vertailu.

Menetelmä	Periaate ja laskettu näytteen tilavuus	Osatutkimukset	Edut	Haitat	Huomautukset
1. Mikroskopia, suora kammio-laskenta	Sentrifugoimaton näyte katsotaan vaihemikroskopiolla, laskettu kammion tilavuus noin 1 µl	leukosyyttimäärä, erytrosyyttimäärä, bakteerit, lieriöt, levyepiteelisolut, pienet epiteelisolut, (kiteet, hiiva)	Ei värjäyksiä, ei hävikkejä, sopii päivystysajalle Kokemusta jo 1960-luvulta	Erittely perustasolla, pienet pitoisuudet eivät tule esille Bakteerien toteamisherkkyys voi vaihdella	Viitemenetelmä erillisillä tarkennuksilla myös automaattilaitteiden vertailuun Mm. bakteerilaskennan herkkyyden ja tarkkuuden varmistus
2. Mikroskopia, virtsan sakan väkevöinti ja pikavärjäys	Virtsanäyte konsentroidaan 20 x ja värjätään Sternheimerin pikavärjällä, mikroskopia peitinlasin alla vaaleakenttä- ja vaihemikroskopiolla, seulottu tilavuus noin 260 µl	A. Kuten menetelmässä 1 B. Pienten epiteelisolujen ja lieriöiden tarkempi erittely (U-Diffi), ei päivystyksenä	Suomalainen rutiinimenetelmä 1980-luvulta, sopii yhä pieniin laboratorioihin	Lukumäärät epätarkkoja, hävikki sentrifugointivaiheessa Bakteerien toteamisherkkyteen pitää kiinnittää huomiota	Jäämässä vähemmälle automaattien yleistyessä Munuaisperäisten partikkelien erillinen klininen selvittely: U-Diffi (aiheet sovitettava erikseen)
3. Virtausytometri automaattilaitteella	Partikkelien tunnistus valonsironnan perusteella, erittelyssä lisäksi DNA- ja membraanivärejä, laskettu tilavuus noin 8 µl	Kuten menetelmässä 1, paitsi epiteelisolujen erittely Tieto virtsan väkevyydestä saadaan (ominaisjohtokyvyn perusteella)	Bakteerien toteaminen yli 95 %:n herkkyydellä erilliskanavalla Tulosten toistuvuus henkilöstä riippumatta	Epiteelisolujen erittely ja lieriöiden toteaminen ovat olleet epätarkkoja	Sovellettu eniten negatiivisten bakteeriviljelyiden automaattiseulontaan
4. Mikroskopia automaattilaitteella	Digitaalinen vaihemikroskopia kammiossa, tekoälypohjainen erittely, laskettu tilavuus noin 2 µl	Kuten menetelmässä 1	Bakteerien toteaminen 90 %:n herkkyydellä, toistuvuus henkilöstä riippumatta Digitaalikuivat tarkistettavissa jälkikäteen	Uusi teknologia	Käytössä Suomessa HUSLABissa

10 x10⁶/l poikkeaa nollasta. Harmaa alue on noin 10–50 x10⁶/l, kuten leukosyyttienkin osalta.

Hematuriaa ei kannata arvioida näytteistä, joissa on selvästi leukosyyttejä tai bakteereja, sillä infektio tulisi hoitaa ensin pois. Leikkauksen jälkeisiin tiloihin, esimerkiksi kun potilaalle on rakkosyöpäleikkauksessa tehty rekonstruktio, saattaa liittyä kudoksen degeneroitumista, bakteereja ja kaikenlaisia partikkeleita, joiden lukumäärästä ei partikkelilaskennalla saada käsitystä. Tällöin partikkelilaskenta on turha seurantatutkimus. Syövän seurantaan suositan patologian laboratorion sytologiaa erityistutkimuksia, kuten virtsan irtosolututkimusta (U-Syto).

Partikkelilaskennalla voidaan todeta virtsassa olevat levyepiteelisolut (U-LevyEp) tyydyttävällä herkkyydellä ja tarkkuudella (noin 70–80 %). Koska levyepiteelisolut heijastelevat keskivirtsanäytteen kontaminaatiota, positiiviset löydökset viittaavat näytteen saamisen ongelmiin.

Pienistä epiteelisoluista (U-PienEp) eli välimuotoisen epiteelin ja munuaistiehyen (tubulus renalis) epiteelin soluista sekä erilaisista lieriöistä (U-Lier) todetaan automaattilaitteilla vain noin 30–40 %, koska nämä solut sekoittuvat helposti leukosyytteihin ja lieriöt taustan limarihmioihin. Munuaisperäisten tubulusepiteelin solujen ja lieriöiden diagnostinen käyttö on vähentynyt länsimaissa vuosien saatossa.

Ydinasiat

- ▶ Perusvirtsanäytteitä on syytä pyytää kohdennetusti oirekuvan ja laboratoriopalvelujen saatavuuden perusteella.
- ▶ Pikadiagnostiikassa tulisi hyödyntää uusia teknologioita.
- ▶ Virtsan bakteeriviljelyiden tulosta voidaan ennustaa herkillä partikkelienlaskentamenetelmillä, mikä nopeuttaa hoitoprosesseja.
- ▶ Kussakin toimintayksikössä on sovittava paikallisesti saatavilla olevan pikadiagnostiikan käytöstä oman tukilaboratorion kanssa.
- ▶ Tutkimuspyyntöjen oletusvalikko tulisi kirjata tietojärjestelmän alustaan.

Automaattilaitteiden luotettavampaa tutkimustulosta ei ole toistaiseksi arvioitu diagnostisen hyödyn kannalta uudelleen. Mikroskooppista virtsan partikkelien erittelyä (U-Diffi) on käsitelty Aikakauskirjassa aiemmin (12).

Virtsan bakteeriviljelyt

Virtsan bakteeriviljely (U-BaktVi) on edelleen virtsan uropatogeenien tärkein tutkimus, koska sillä saadaan tietää aiheuttajabakteerin laji ja sen mikrobilääkeherkkyys. Virtsatieinfektioepäilyjen yhteydessä pyydetään yleensä virtsan bakteeriviljely myös päivystysaikana, vaikka tulos tulisikin vasta myöhemmin käytettäväksi. Aiemmin terveen 18–65-vuotiaan naisen virtsarakkotulehduksista ei tietyin ehdoin tarvitse selvittää laboratoriotutkimuksin, vaan potilaan haastattelu riittää (13). Tuore Käypä hoito-suosituksen päivitys ohjaa vähentämään myös turhia geriatrisia virtsaviljelyitä.

Alueelliset laboratoriot ovat ryhtyneet karsimaan negatiivisiksi ennustettuja virtsaviljelyitä partikkelilaskentaa (U-Solut) käyttämällä. Negatiivista viljelytulosta korvaava partikkelilaskentatulokset (rule out) saadaan käyttöön jo päivystysaikana. Päivystysaikana auttaa myös laskennan perusteella selvästi positiivisen vil-

jelytuloksen ennakointi (rule in), jolloin muun taudin hakemiselta saatetaan välttyä (11).

Erityispotilaiden poikkeavat mikrobikirjot, näytemuodot tai heikentynyt immuunivaste korostavat partikkelilaskennalla tehdyn seulonnan väärin negatiivisten löydösten merkitystä. Näistä potilasryhmistä ei ole systemaattista luetteloa. Tilaltaan kriittisiksi katsottujen potilaiden erikoisviljelyiden (U-BaktEVi) käytännöistä on siksi sovittava alueellisen mikrobiologian laboratorion kanssa erikoisaloittain. Näitä sopimuksia en tässä kirjoituksessa käsittele. Myös mikrobispesifiset tutkimukset muun muassa tuberkuloosibakteerin, klamydian tai gonokokin osoittamiseksi kannattaa muistaa.

Potilaan ohjauksen ja näytteiden laadun merkitys

Virtsan perustutkimusten ja bakteeriviljelyiden suoria kustannuksia Suomen terveydenhuollossa voidaan arvioida HUS-piirin 1,5 miljoonan asukkaan julkisten noin viiden miljoonan euron vuosikustannusten avulla. HUSLABin vuosituotanto on noin 300 000 virtsan bakteeriviljelyä, 150 000 virtsan partikkelilaskentaa ja 300 000 virtsan kemiallista seulontaa sekä noin 90 000 virtsan jatkoviljelyä (U-BaktJVi). Näiden kaikkien yksikköhinta suurten tutkimusmäärien laboratorioissa on noin 5–10 euroa. Yksityisten laboratorioden kustannukset Uudellamaalla voisivat olla 1–2 miljoonaa euroa vuodessa. Suomen väestölle aiheutuvat suorat laboratorioskustannukset lienevät siten noin 30 miljoonaa euroa, mihin on lisättävä näytekuljetusten hinnat, sairauskulut ja muut epäsuorat kustannukset.

Sekamikrobistoa kasvaa noin 15 %:ssa HUSLABin näytteistä. Sekamikrobinäytteisiin liittyy turhaa työtä, infektioiden toteamatta jäämistä ja pitkittynyttä sairastavuutta, mutta myös uusintanäytteiden hukkatuotantoa. Karkeasti kansantaloudessamme voidaan arvioida vuosittain hukattavan suoraan noin viisi miljoonaa euroa arvottomiin sekamikrobinäytteisiin.

Virtsanäytteiden tärkein ongelma on, että ammattihenkilöt eivät paneudu niihin riittävästi. Näyte annetaan puutteellisesti, mitä sen diagnosoijat eivät ota ennalta huomioon poti-

TAULUKKO 4. Virtsatutkimusten pikadiagnostiikka selvitetävän löydöksen ja laboratorion palvelun saatavuuden kannalta.

Selvitettävä virtsalöydös potilaan oirekuvan perusteella	Suosittelava tutkimus ¹ , kun laboratorio päivystää ympärivuorokautisesti riittävän lähellä tai kun ei-päivystyksellinen vastausviive riittää	Pikadiagnostiikka hoitoyksikössä, ellei laboratorion vastaus ole riittävän nopea
Bakteriuria	U-Solut ja U-BaktVi (samasta näytteestä ennen lääkitystä) ²	U-KemSeul ja U-BaktVi (samasta näytteestä ennen lääkitystä) ²
Pyuria	U-Solut ja U-BaktVi ²	U-KemSeul ja U-BaktVi ²
Hematuria	U-Solut	U-KemSeul
Proteinuria	U-KemSeul, kohdennetusti myös U-AlbKrea (albuminuria, toksemia) tai U-Prot (immunoglobuliinien kevytketjut)	U-KemSeul
Glukosuria	U-KemSeul	U-KemSeul
Ketonuria	U-KemSeul	U-KemSeul
Virtsan väkevyyss	U-KemSeul (U-Suhti-O), kuuluu myös U-Solut-tutkimukseen (virtaussytometria, U-OsmolE), kohdennetusti U-Osmol	U-KemSeul
Moniseula (edellyttää harkintaa, seulonnan herkkyys ja kysymyksenasettelu otettava huomioon)	U-KemSeul	U-KemSeul
Todetun taudin jälkiseuranta	Harkittava tapauskohtaisesti sairaala- ja avohoidon prosessien kannalta	Harkittava tapauskohtaisesti myös vastausviiveen kannalta

¹Käytetyt tutkimusten lyhenteet:

U-AlbKrea = virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde; U-BaktVi = virtsan bakteeriviljely; U-KemSeul = virtsan kemiallinen seulonta; U-Osmol = virtsan osmolaliteetti; U-OsmolE = virtsan arvioitu osmolaliteetti (perustuu näytteen ominaisjohtokykyyn); U-Prot = virtsan proteiinipitoisuus; U-Solut = virtsan partikkelilaskenta, "solut"; U-Suhti-O = virtsan suhteellisen tiheyden osoitus (kemiallisen seulonnan osatutkimus)

²Virtsan bakteeriviljely (U-BaktVi) saatetaan vastata negatiiviseksi jo virtsan partikkelilaskennan (U-Solut) perusteella pikadiagnostiikkana. Alueellinen laboratorio on tällöin ilmoittanut, miten nämä tutkimukset on yhdistetty tietoteknisesti ja jaetaanko näytettä kahteen putkeen vai ei.

lasohjauksella tai vaihtoehtoisilla ottotavoilla. Päivystävissä yksiköissä potilaiden ohjaus keskivirtsanäytteiden antamiseen on usein huono. Näyteputket merkitään virheellisesti tai kuljetetaan väärin. Tutkimuspyynnön taustatiedot, kuten käynnissä oleva mikrobilääkitys, jäävät kertomatta analysoivaan laboratorioon. Potilaan ohjauksesta virtsanäytteen ottoon on kirjoitettu sekä Käypä hoito -suosituksessa että suomalaisessa hoitotyön suosituksessa (13,14).

Virtsanäytteiden ottamisprosessien yksityiskohtiin on syytä perehtyä oman toimintayksikön ja laboratorion yhteistyönä. Kertavirtsanäytteen laadun arviointikriteerit voisivat olla toteutuneen ottotavan ja ottoajan kirjaaminen tietojärjestelmään, rakkoajan (yli tai alle 4 h) kirjaus mikrobikasvun arvioimiseksi, näytteen onnistumisen ja kuljetuksen asianmukaisuuden arviointi.

Tautiepäilyn mukainen tutkimusten käyttö

Virtsan perustutkimusten ja bakteeriviljelyiden toinen hukka näyteongelmien jälkeen liittyy tarpeettomiin rutiineihin, joita ei ole kyseenalaistettu. Tavanomaista PLV:tä ("puhtaasti laskettu virtsa", nykyään keskivirtsanäyte) käytetään edelleen tutkimusten pyytämismikkeenä, jonka hoitajat tai sihteerit muuttavat kolmikkopaketiksi U-KemSeul, U-BaktVi ja toisinaan myös U-Solut.

Jos HUSLABin tuotannosta karsittaisiin 30 % U-KemSeul- sekä 20 % U-BaktVi- ja U-Solut-tutkimuksista, säästyisi yhteensä noin miljoona euroa vuodessa. Koko Suomen tutkimusmäärien mukaan arvioituna tämä tarkoittaisi noin 4–5 miljoonaa euroa. PLV-lyhennettä ei tule enää käyttää lääkärin tutkimusmääräyk-

senä, vaan kertavirtsanäytteestä tehtävät tutkimukset tulee suunnata täsmällisesti oirekuvan ja laboratoriopalvelujen sijainnin mukaan (**TAULUKKO 4**).

Virtsatieinfektion nopeaan toteamiseen liittyvät laitetekniset parannukset kannattaa ottaa huomioon käyttämällä virtsan partikkelilaskentaa diagnostisen hukan vähentämiseksi aina, kun se on mahdollista. Kemiallinen seulonta ei ole enää ajantasainen tutkimus epäiltäessä virtsatieinfektiota keskitetyissä alueellisissa päivystyspisteissä, joissa laboratoriopalvelu on saatavilla.

Virtsan kemiallista seulontaa (U-KemSeul) voidaan edelleen suositella perusterveydenhuollon elektiivisten potilaiden moniseulaksi ja joidenkin kohdennettujen tilanteiden, kuten glukosurian tai hematurian seurantaan. Käyttöalue voi olla myös muun muassa lääkeneiden haittavaikutusten valvominen. Lisäksi kemiallinen seulonta toimii rajoituksineen hoitoyksikön vieritestinä silloin, kun laboratorion palvelu ei ole riittävän nopeasti saatavilla.

Lopuksi

Kertavirtsanäytteiden pikadiagnostiikka on kehittynyt tällä vuosituhanella erityisesti virtsan partikkelilaskennan osalta. Partikkelilaskentaa

sovelletaan yhä laajemmin virtsatieinfektioiden pikadiagnostiikassa, hematurian tutkimisessa ja negatiivisten bakteeriviljelyiden karsinnassa. Bakteriologisen laboratorion erityismenetelmät, kuten massaspektrometrinen lajinmääritys (MALDI-TOF), ovat myös kehittyneet ja lyhentäneet mikrobiologian laboratorioden vastausviiveitä. Nukleiinihapon osoitusten sovellukset eivät ole vielä valmiita käytettäväksi tässä katsauksessa mainittuihin massatutkimuksiin.

Kansantaloudellinen hukka syntyy sekä suuresti pyydytyistä rutiinitutkimuksista että huonosti annetuista näytteistä. Suomi hyötyisi siitä, että hoitavat lääkärit voimakkaasti vähentäisivät tarpeettomia virtsan rutiinitutkimuksia ja puuttuisivat alueensa hoitajien tai potilaiden oma-aloitteisesti järjestämiin tutkimuksiin, joiden osalta potilaan oirekuvaa ei ole tarkistettu. Laboratorioden sisäisellä työllä ei päästä kansallisesti miljoonatason vuotuisiin säästöihin. ■

TIMO KOURI, LKT, professori, osastonylilääkäri
HUSLAB, kliininen kemia ja näytteenottopalvelut
Helsingin yliopisto, kliinisen kemian osasto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Virtsan perustutkimukset, EFLM:n virtsatutkimus-työryhmän (Task and finish Group Urinalysis) puheenjohtaja)

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SUMMARY

Rapid diagnosis with urinalysis tests

Basic urinalysis tests (chemical screening with test strip and particle analysis) and bacterial culture should be requested more individually, based on medical assessment of clinical indication and local availability. Urine particle analysis has evolved from traditional microscopy to an automated test that provides detection of pyuria, bacteriuria and hematuria both sensitively and precisely. Particle counting may be used for ruling out samples remaining negative in urine bacterial culture. Urine chemical screening with multiproperty strips should be diminished accordingly. Chemical screening is needed in healthcare sites located far away from centralized laboratories, and in special indications (glucosuria, ketonuria). Proteinuria is detected with specific quantitative tests. Since analytics have become more accurate, quality of urine specimens should be a major concern to avoid waste in human resource and costs.

KIRJALLISUUTTA

1. Free H, Free A. CRC urinalysis in clinical laboratory practice. CRC Press 1975.
2. Kouri TT, Gant VA, Fogazzi GB, ym. toim. ECLM. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000;60(Suppl 231):1–96.
3. Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, ym. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. Ann Intern Med 1992;117:135–40.
4. Jellheden B, Norrby RS, Sandberg T. Symptomatic urinary tract infection in women in primary health care. Bacteriological, clinical and diagnostic aspects in relation to host response to infection. Scand J Prim Health Care 1996;14:122–8.
5. Carroll KC, Hale DC, Von Boerum DH, ym. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. Am J Clin Pathol 1994;101:100–3.
6. Middelkoop SJM, van Pelt LJ, Kampinga GA, ym. Routine tests and automated urinalysis in patients with suspected urinary tract infection at the ED. Am J Emerg Med 2016;34:1528–34.
7. Schroeder AR, Chang PW, Shen MW, ym. Diagnostic accuracy of the urinalysis for urinary tract infection in infants < 2 months of age. Pediatrics 2015. DOI 10.1542/peds.2015-0012.
8. Monsen T, Ryden P. A new concept and a comprehensive evaluation of SYSMEX UF-1000i flow cytometer to identify culture-negative urine specimens in patients with UTI. Eur J Clin Microb Infect Dis 2017;36:1691–703.
9. Geerts N, Boonen KJM, Boer AK, ym. Cut-off values to rule out urinary tract infection should be gender-specific. Clin Chim Acta 2016;452:173–6.
10. Inigo M, Coello A, Fernandez-Rivas G, ym. Evaluation of the SediMax automated microscopy sediment analyzer and the Sysmex UF-1000i flow cytometer as screening tools to rule out negative urinary tract infections. Clin Chim Acta 2016;456: 31–5.
11. Sarkkinen H, Paattiniemi EL, Kärpänoja P, ym. Virtausytometria tehostaa virtsatie-tulehduksen laboratorioseulontaa. Suom Lääkäril 2012;67:1411–5.
12. Kouri T, Pohjavaara S. Virtsan mikroskopia-löydösten kliininen merkitys. Duodecim 2002;118:1845–55.
13. Virtsatieinfektiöt. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Nefrologiyhdistys ry:n, Kliiniset mikrobiologit ry:n, Suomen Infektio-lääkärit ry:n, Suomen Kliinisen Kemian Erikoislääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n, Suomen Urologiyhdistyksen ja Suomen yleislääketie-teen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duo-decim 2019 [päivitetty 18.12.2019]. www.kaypahoito.fi.
14. Tuokko S, Koskinen MK, Kouri T, ym. Potilaan ohjaus laboratorionäytteenottoon -hoitosuositus. Hotus 8.10.2015. www.hotus.fi/potilaan-ohjaus-laboratorionayt-teenottoon-hoitosuositus/.