

# Pediaatriliste referentsväärtuste probleemid



**Sirje Leedo**  
TÜK ühendlabori  
laboriarst

Meditsiinilaborite standard EVS-EN ISO 15189:2012 nõuab laboritelt info andmist kliendile referentsintervallide (RI) kohta ning nende perioodilist asjakohast ülevaatus (1). Statistiliselt defineeritakse referentsväärtusi kui limiteeritud piirväärtusi 95% tõenäosusega tervete inimeste populatsioonis, kus alumine piir on 2,5. ja ülemine piir 97,5. protsentil (2). Laboritestide kliiniline kasulikkus sõltub aga suuresti kvaliteetsete referentsvahemike kättesaadavusest.

Eesti laborites väljastatakse referentsvahemikud enamasti kas konkreetse analüütilise instrumendi tootja kehtestatutena või kirjanduspõhistena. Eestis on populatsioonipõhiseid referentsväärtuste uuringuid tehtud täiskasvanute hematoloogiliste analüüsides valdkonnas (3, 4). Eelmisel aastal võeti üle-eestiliselt laborites kasutusele ühtlustatud hematoloogilise automaatuuringu referentsintervallid (edaspidi RI) (4).

Laste RI määramine on laborite äärmiselt keeruline ülesanne. Laste biomarkerid muutuvad koos füsioloogiliste muutustega ning normaalse kasvu ja arenguga.

Laste RI-d peavad neid muutusi kajastama alates sünnist kuni noorukieani (5). See on seotud vajadusega koguda suures hulgas tervete laste proove eri arenguetappides, põrkudes samas vastündinute ja väikelaste vere võtmise eetiliste piirangutega. Seepärast on Eesti lastel määratletud RI vaid üksikutele analüüsile või väga konkreetse vanusevahemiku kohta (6, 7).

Levinud on pediaatriliste referentsväärtuste väljastamiseks Eesti laborites kasutada:

- meetodipõhist RI-d, kui tootja seda pakub;
- sama või võrreldava meetodiga laborite RI-d;
- RI-d publitseeritud uuringutest.

Publitseeritud laste RI-d on tihti tehtud väga väikeste rühmade või haiglapatsientide baasil kogutud andmete põhjal. Tootjate pakutud laste RI-de puhul viidatakse sageli vanema tehnoloogiaga tehtud uuringutele. Alati ei ole võimalik võtta üle RI-sid isegi suurtest populatsiooniuuringutest, kuna kasutatud meetodika või seadmete tõttu esineb neis olulisi erinevusi. Suure valimimahuga põhjalikke RI uuringuid laste populatsiooni jaoks ei ole maailmas just palju, ülevaade suurematest uuringutest on esitatud tabelis 1.

Tänapäeval on laste referentsväärtuste heaks allikaks osutunud CALIPER-i (Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals) tasuta

veebiandmebaas [www.caliperdatabase.com](http://www.caliperdatabase.com), kus on vanuse- ja soospetsiifilised RI-d enam kui 170 biomarkeri kohta. Lisaks saab valida osaliselt seadme põhiseid RI-sid vastavalt kasutatavale analüütilisele platvormile. Seda andmebaasi on viimasel ajal täiendatud näiteks laste immuunanalüüsides võrra Roche cobas analüsaatoril (8) ja hematoloogiliste parameetrite võrra Sysmex XN analüsaatoril (9) määratud testidega.

Samuti võib leida andmeid uuematest prospektiivsetest kohordiuuringutest, kus fookuses on küll lapse areng ning elustiiliga seotud häirete ja haiguste põhjuste uurimine, kuid publitseeritakse ka RI uuringuid. Näidetena võib tuua LIFE Child (<https://home.uni-leipzig.de/lifechild/publications/>) või IDEFICS (<https://www.ideficsstudy.eu/>) uuringu, millest viimasest osalesid ka Eesti lapsed (10).

Pediaatriliste referentsintervallide kehtestamine on oluline nii diagnoosimise kui ka ravi jälgimise ja haiguste riskide skriinimise seisukohast. Siiski peab

**TABEL 1. Suuremad pediaatriliste referentsintervallide uuringud tervetel lastel ja noorukitel (2)**

NHANES 1999–2004	USA	Lapsed ja täiskasvanud	Lipiidid, vitamiinid, põletiku- markerid, immunoloogilised ja hematoloogilised markerid
CHILDX 2002, 2011	USA	6 k – 17 a	Koagulatsioonitestid, ensüümid, hormoonid, vitamiinid, kliinilise keemia ja luumarkerid
KIGGS 2003–2006	Saksamaa	0–18 a	Kilpnäärmehormoonid, lipiidid, kliinilise keemia, immunoloogi- lised ja hematoloogilised markerid
LOOK 2005–2009	Austraalia	8, 10, 12 a	Kardiaalsed ja kliinilise keemia markerid
COPENHAGEN 2006–2008	Taani	5–20 a	Liiinilise keemia markerid
AACB 2013–2014	Austraalia ja Uus-Meremaa	Lapsed ja täiskasvanud	Kliinilise keemia markerid
CALIPER 2008–2016	Kanada	0–18 a	Ensüümid, lipiidid, kliinilise keemia ja metaboolsete haiguste markerid, steroidhormoonid, vitamiinid

meeles pidama, et laste kasvu- ja arengu-  
järgudel ei ole selget ega lõplikku piiri.  
Ka biomarkerite kontsentratsioonid ei  
muutu vanusega järsult, nagu kajasta-  
vad mõnikord RI vanuselised jaotused.  
On võimalik, et analüüsi tulemusega  
kaasnevad võrdlusvahemikud ei pruugi  
täielikult sobida, eriti kui lapse vanus on  
kehtestatud vanusepiiri lähedal. Eelkõige  
ilmneb see vastündinutel, esimesel elu-  
aastal ja puberteedi perioodis. Seepärast  
peab laste referentsväärtustesse suhtuma  
teatud reservatsiooniga. Ka enneaegsus,  
pubertaalne vanus (Tanneri skaala järgi)  
ja kehamassiindeks on olulised tegurid,  
mis võivad mõjutada laste biomarkerite  
tulemuste tõlgendamist (11). Vaatamata  
suurte kohortide kasutamisele tabelis 1  
esitatud uuringutes, on vastündinute  
ning alla üheaastaste laste võrdlusinter-  
vallid siiski piiratud. Selles valdkonnas  
jätkub CALIPER-i uuringus andmete  
kogumine tervete rasedate ning alla  
viieaastaste laste analüüside võrdlusinter-  
vallide väljatöötamiseks, mis annab loo-  
tust ka nendes rühmades edaspidi refe-  
rentsväärtusi täpsustada (12).

Viimasel ajal on esile kerkinud uurin-  
gud pidevate võrdlusintervallide eelista-  
misest diskreetsetele RI-dele (13, 14).  
Nagu laste kasvu- ja kaalukõverate korral  
võrreldakse ka biomarkerite dünaamilisi  
muutusi kogu kasvu ja arengu vältel.  
Analüüdi kontsentratsiooni tasandatud  
protsentiilkõverad (*smoothed percentile  
curves*) pakuvad adekvaatsemaid nor-  
miväärtusi eriti teatud arenguetappides,  
näiteks vastündinu- või imikueas (11).  
Nende rakendamise takistuseks kliinili-  
ses praktikas jääb lähiajal siiski laborite  
infotehnoloogiline võimekus.

Kiirema loomuga vajaduseks labo-  
rites on laste referentsväärtuste ajako-  
hastamine koos selgete viidetega allika-  
tele. Loomulikult peab see olema pidev  
protsess, kuna tehnoloogia muutub ja  
areneb.

Edasisteks ülesanneteks jäävad RI-de  
verifitseerimine, laborite vaheline har-  
moniseerimine, aga ka laboriinfosüsteemide  
täiustamine võimaldamaks enneaegsete  
laste ning pubertaalse vanuse  
korrigeerimist ning nendele vastavate  
RI-de väljastamist. ●

## Kasutatud kirjandus

1. CLSI and IFCC. C28-A3 document; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition, 2008;28:1–76.
2. Tahmasebi H, Higgins V, Fung AWS et al. Pediatric reference intervals for biochemical markers: gaps and challenges, recent national initiatives and future perspectives. *eJIFCC* 2017;28(1):043–063.
3. Tamm A jt. Hematoloogiline analüüs: täiskasvanute referentsvahemikud ja kliiniliselt oluliste muutuste piirid. *Eesti Arst* 2003;82(2):452–459.
4. Tomberg K jt. Hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtused Eesti täiskasvanutel. *Eesti Arst* 2020; 99(5):277–283.
5. Hoq M, Matthews S, Donath S et al. Paediatric Reference Intervals: Current Status, Gaps, Challenges and Future Considerations. *Clin Biochem Rev* 2020;41(2):43–52.
6. Rebane T. Üld-IgE referentsväärtused Eesti lastel (magistritöö, Tartu Ülikool, 2010).
7. Vendt N. Rauapuudus ja rauapuudusanemia 9–12 kuu vanustel imikutel Eestis. Doktoriväitekirj 2008.
8. Bohn MK, Higgins V, Asgari S et al. Paediatric reference intervals for 17 Roche cobas 8000 e602 immunoassays in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(12):1968–1979.
9. Bohn MK, Higgins V, Tahmasebi H et al. Complex biological patterns of hematology parameters in childhood necessitating age- and sex-specific reference intervals for evidence-based clinical interpretation. *Int J Lab Hematol*. 2020 Dec;42(6):750–760.
10. Peplies J, Jimenez-Pavon D, Savva SC et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *International Journal of Obesity* 2014;38:S39–S47.
11. Higgins V, Adeli K. Advances in pediatric reference intervals: from discrete to continuous. *J Lab Precis Med* 2018;3:3.
12. [www.caliperdatabase.com](http://www.caliperdatabase.com)
13. Bussler S, Vogel M, Pietzner D et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (ALT, AST, GGT): Effects of age, sex, BMI and pubertal stage. *Hepatology* 2017.
14. Christensen RD, Henry E, Bennett ST et al. Reference intervals for reticulocyte parameters of infants during their first 90 days after birth. *J Perinatol* 2016;36:61.