

Kansi:

ORION DIAGNOSTICA
Nyt UniQ ICTP myös EIA-menetelmänä. UniQ ICTP EIA on spesifinen menetelmä MMP-välitteisen luun patologisen hajoamisen toteamiseen ja seurantaan mm. luumetastaseissa, multipeli myeloomassa ja nivelreumassa.

Lisätietoja:

Jaana Pykäläinen puh. 010 429 4997,
sähköposti: jaana.pykalainen@oriondiagnostica.fi

Päätoimittajat:

Marjaana Ellfolk
Yhtyneet Laboratoriot Oy
Höyläämötie 14, 00381 Helsinki
puh. 09-5060 5214
sähköposti marjaana.ellfolk@
yhtyneetlaboratoriot.fi

Henrik Alftan
HYKS-Laboratoriodiagnostiikka
Naistenklinikka
Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki
puh. 09-471 61457
sähköposti henrik.alfthan@hus.fi

Toimituskunta:

Aimo Harmoinen (03) 247 6533
Pertti Koskinen (02) 313 1890
Timo Kouri (08) 315 4640
Päivi Laitinen (08) 315 4430
Aila Leino (02) 313 1913
Outi Malminiemi (03) 247 5619
Tiina Mäki (09) 580 1581
Ilkka Penttilä (040) 582 5564
Kari Savolainen (017) 173 176
Ursula Turpeinen (09) 471 72845

Ilmoitukset:

Aimo Harmoinen
(03) 247 6533, fax (03) 247 5554,
e-mail aimo.harmoinen@tays.fi

Tilaukset ja osoitteenmuutokset:

Jaana Ikonen-Toivanen
(016) 243 643, fax (016) 243 657

Kongressikalenteri:

Kari Savolainen
(017) 173 176, fax (017) 173 179
e-mail kari.savolainen@kuh.fi

Tilaushinta: 30 €**Julkaisija:**

Suomen kliinisen kemian
yhdistys r.y., Föreningen för
klinisk kemi i Finland r.f.

Kirjapaino:

Tekstias Oy & Offset
Puh: (03) 31400 900, Fax: (03) 31400 950



TMI LEHTIAPU/TEKSTITASO OY & OFFSET
Tampere 2003

Sisältö*Barcelonan terveisiä*

Marjaana Ellfolk ja Päivi Laitinen 91

*Seerumin holotranskobalamiinimääritys**B12-vitamiinin puutteen diagnostiikassa*

Saila Loikas, Tarja-Terttu Pelliniemi ja Pertti Koskinen. 93

*Matka terveystaloustieteeseen –**näkökulma laboratorioväelle*

Timo Kouri 98

Oraalinen antikoagulanttihoito on tasapainoilua

Juha Horsti 102

Laboratoriotyön perinne talteen 106

*Väitöskirja**Luuta hajottavan entsyymin kolmiulotteinen**rakenne ja toiminnan tutkiminen*

Helena Kaija 107

Sihteerin palsta 108

Kemisti Hannu Huhtala In Memoriam

Kari Åkerman 110

Jan Jägerroos In Memoriam

Kai Rantanen ja Timo Tuovinen 111

Suomalaiset kahmivat useita palkintoja Barcelonassa

Päivi Laitinen 113

Saksittua 114

Kongressikalenteri 116

Barcelonan terveisiä

Kesäkuun ensimmäisellä viikolla Barcelonassa järjestettiin klinisen kemian kongressi EUROMEDLAB 2003. Kuten kongresseissa yleensäkin, täälläkin päivä aloitettiin plenary-esityksellä, jonka jälkeen seurasi neljä rinnakkaista symposiumia sekä aamu- että iltapäivällä. Lounastauolla oli vielä mahdollisuus osallistua diagnostiikkayritysten järjestämiin workshoppeihin.

Plenary-esityksien aiheiden voi ajatella heijastavan ajan trendejä; Barcelonassa kuultiin esitykset proteomiikasta, liikalihavuudesta, telomeereista ja telomeraasista syövässä ja ikääntymisessä sekä Alzheimerin taudin genetiikasta. Ensimmäisen päivän proteiinien ilmentymistä, fosfoproteomia, ja proteiini-proteiinivuorovaikutuksia käsittänyt esitelmä oli erinomainen. Yleisön kiinnostus hiipui loppuviikkoa kohden, mikä oli vahinko, sillä viimeisen kongressipäivän Alzheimer-esityksessä oli todella hyvä.

Symposiumien runsas tarjonta aiheuttaa aina valinnan vaikeutta. Muutamia makupaljoja: *Interpretations and statistics in laboratory medicine* muistutteli havainnollisesti sudenkuopista tilastollisen datan käsittelyssä. Käytännönläheinen ja hyödyllinen oli belgialaisen D. Stöckl'in esitys tilastollisista ja graafisista tekniikoista menetelmien vertailussa. *Separation techniques for large and small molecules* -symposiumin "vaatimattoman" otsikon alta paljastui toinen toistaan kiinnostavampia esityksiä proteomiikka-tutkimuksen työkaluista, nestekromatografia-massaspektrometrian sovellutuksista kliinisessä kemiassa ja ennen kaikkea japanilaisen Baba'n esitys nanoteknologian sovellutuksista. Tämän esityksen valossa klinisen laboratorion arjessa on odotettavissa suuria muutoksia.

Suomalaiset olivat monella tavalla aktiivisia Barcelonan kongressissa. Kongressissa oli yli 3 500 osallistujaa 74 eri maasta. Suomalaisia osallistujia oli 106, joten suomalaisten ryhmä oli yksi suurimmista maakohtaisista ryhmistä. Ilahduttavan monta suomalaista oli myös myötävaikuttamassa kongressin ohjelmaan symposiumien koordinoijina ja puheenjohtajina sekä erinomaisina luennoitsijoina. Kongressissa jaetuista palkinnoista monet menivät suomalaisille, kuten toisaalla tässä lehdessä kerrotaan. Onnittelut ja menestystä jatkossa!

MARJAANA ELLFOLK

PÄIVI LAITINEN

Seerumin holotranskobalamiinimääritys B12-vitamiinin puutteen diagnostiikassa

Saila Loikas, Tarja-Terttu Pelliniemi ja Pertti Koskinen

Yhteenveto

Ikääntyvässä väestössä yleisen B12-vitamiinin puutteen varhainen toteaminen olisi tärkeää palautumattomien haittojen ehkäisemiseksi. B12-vitamiinin puutteen diagnosoimiseksi ei ole yhtenäistä käytäntöä tai hyvää rutiinikäyttöön soveltuvaa laboratoriotestiä. Seerumin kokonais-B12-vitamiinimääritykseen liittyy tunnetusti monia tulkintavaikeuksia, eikä myöskään B12-vitamiinin aineenvaihduntatuotteiden metyyylimaloni-hapon ja homokysteiinin käyttö B12-puutteen diagnostiikassa ole ongelmatonta. Biologisesti aktiivisen, transkobalamiini-nimiseen kuljettajaproteiiniin kiinnittyneen B12-vitamiinin osan, holotranskobalamiinin, seerumipitoisuuden pieneneminen olisi teoreettisesti ajatellen varhainen merkki B12-puutteen kehittymisestä. Äskettäin kuvatut immunologiset menetelmät ovat mahdollistaneet holotranskobalamiinimäärityksen käyttökelpoisuuden arvioimisen B12-puutteen diagnostiikassa.

Summary

Vitamin B12 deficiency is common in elderly and may cause irreversible neurological damage if the diagnosis is delayed. So far, there has not been a gold standard or good diagnostic test available to detect early B12 deficiency. There are several interfering aspects in the interpretation of serum concentrations of total vitamin B12 and vitamin B12 related metabolites methylmalonic acid and homocysteine. In theory, holo-transcobalamin (the transcobalamin bound, biologically active fraction of vitamin B12) would be an early marker of vitamin B12 deficiency. The immunological methods recently described have enabled evaluation of clinical relevance of holo-transcobalamin measurement in vitamin B12 deficiency.

Johdanto

B12-vitamiinin (B12) puute on yleistä ikääntyvässä väestössä ja diagnosoikriteereistä riippuen 5 – 40 %:n prevalenssia on raportoitu (1-4). Koska B12:n puute voi aiheuttaa mm. anemiaa ja palautumattomia neurologi-

sia oireita ja siten lisätä sairastavuutta, terveydenhuoltopalveluiden käyttöä ja kustannuksia, sen mahdollisimman varhainen toteaminen, ehkä jopa seulonta, ikääntyvästä väestöstä olisi tärkeää (5, 6). Ns. kultaista standardia B12-puutteen diagnosoimiseksi ei ole. Perinteisesti B12-puutteen diagnoosi on tehty megaloblastisen anemian ja matalan seerumin kokonais-B12-pitoisuuden perusteella. Neurologiset oireet voivat kuitenkin kehittyä ilman hematologisia muutoksia (7, 8) ja vauriot jäävät pysyviksi, jos diagnoosi ja hoidon aloitus viivästyy. Yksinkertainen, turvallinen ja halpa hoito on saatavilla, mutta herkkää ja spesifistä diagnostista testiä varhaisen B12-puutteen osoittamiseksi kaivataan. Tässä kirjoituksessa tarkastelemme B12-puutteen laboriodiagnostiikkaa ja kerromme lyhyesti uuden holoTC RIA-menetelmän evaluaatiossa saamistamme tuloksista (9).

B12-vitamiinin aineenvaihdunta

B12-vitamiinia saadaan vain eläinperäisestä ravinnosta. Ravinnon B12 on proteiineihin sitoutuneena ja vapautuu mahan happamuuden vaikutuksesta sitoutuakseen välittömästi haptokoriini (HC) -nimiseen kuljettajaproteiiniin. Ohutsuolen alkuosan alkalisessa pH:ssa haimaentsyymit tuhoavat HC:n ja vapaa B12 sitoutuu mahan limakalvon parietaalisolujen tuottamaan intrinsic factoriin (IF), joka on välttämätön B12-vitamiinin imeytymiselle suolistosta verenkiertoon. IF-B12-kompleksi sitoutuu edelleen ohutsuolen loppuosan solujen spesifiseen reseptoriin ja endosytoidaan. Pieni osa, n. 1 %, B12:sta imeytyy passiivisesti ohutsuolen alkuosasta (10). Enterosyytissä B12 irtoaa IF:sta ja sitoutuu transkobalamiini (TC) -nimiseen kuljettajaproteiiniin. Vain TC:iin sitoutunut B12-vitamiini (holoTC) on biologisesti aktiivista ja voidaan endosytoida reseptori-välitteisesti DNA:ta syntetisoiviin soluihin. HoloTC:a on kuitenkin vain noin 5 – 20 % seerumin kokonais-B12-vitamiinista. Suurin osa seerumin B12:sta on sitoutuneena haptokoriiniin. Tämän biologisesti inaktiivisen B12-osan ajatellaan kuvaavan elimistön B12-varastoa (kuten ferritiini rautavarastoa), mutta sen lopullinen fysiologinen tehtävä on vielä epäselvä” (11-13).

Ihmisellä tunnetaan kaksi B12:a vaativaa entsyymi-reaktiota. B12 on kofaktorina reaktiossa, jossa metyyli-malonyyli-CoA konvertoituu sukkinyyli-CoA:ksi. B12:n puutteessa elimistöön kertyy metyyli-malonyyli-CoA:n hydrolyysituotetta metyyli-malonihappoa (MMA). B12:a tarvitaan koentsyyminä metylaatioreaktiossa, jossa homokysteiinistä (Hcy) ja metyyli-tetrahydrofoolihaposta syntetisoidaan metioniinia ja tetrahydrofoolihappoa. B12-vitamiinin puute johtaa tetrahydrofolaatien synteesin pysähtymiseen ja siten DNA-synteesin häiriöön ja megaloblastisiin muutoksiin ja makrosytoosiin (12). B12-vitamiinin puutteessa ilmenevien neurologisten oireiden on arveltu johtuvan metioniinin puutteesta tai hermotoksisen Hcy:n kertymisestä (14).

B12-vitamiinin puutteen etiologia

Ikääntyvien B12-vitamiinin puutteen tavallisin syy on gastriitista johtuva imeytymishäiriö: joko pernisiöosi anemia tai proteiiniin sitoutuneen B12:n imeytymishäiriö (4, 8). Harvinaisia syitä ovat mm. haimasairaudet, suolistosairaudet, kuten keliakia, puutteellinen saanti tiukkaa vegaanidieettiä käyttävillä ja nyky-Suomesta lähes hävinnyt lapamato. Pernisiöosi anemia on tyyppin A gastriitin, autoimmuunin kroonisen atrofisen gastriitin lopputulos, jossa mahan funduksen ja runko-osan parietalisolut ovat tuhoutuneet ja siten IF:n erityis on loppunut ja B12:n imeytyminen sen takia estynyt (15). Krooniseen atrofiseen gastriittiin liittyy myös matala pepsinogeeni I -pitoisuus ja mahan hapottomuus. Tyyppin B gastriitti, joka usein on helikobakteerin aiheuttama, affisioi pääasiassa mahan antrum-osaa, mutta myös fundusta ja corpus (16). Kun mahahapon ja pepsiinin erityis vähenee tai loppuu, ruuan B12:n (proteiiniin sitoutuneen B12:n) imeytyminen estyy. Vapaan B12:n imeytyminen sen sijaan säilyy ennallaan (17, 18).

Seerumin kokonais-B12-vitamiini

Perinteisesti B12-puutetta on pidetty hematologisena ongelmana ja diagnoosi on perustunut makrosyyttianemiaan, luuytimen megaloblastisiin muutoksiin ja matalaan seerumin kokonais-B12-pitoisuuteen. Sittemmin on todettu, että neurologiset vauriot kehittyvät usein ilman hematologisia muutoksia (7, 8), eikä seerumin kokonais-B12-pitoisuus kuvasta elimistön käytössä olevan, biologisesti aktiivisen B12:n määrää, joten palautumattomia vaurioita voi kehittyä jo ennen kuin kokonais-B12-pitoisuus pienenee.

Seerumin kokonais-B12-määritys on helposti saatavilla, mutta moniin tilanteisiin liittyvät tulkintaongelmat jäävät usein huomiotta ja 'väärin' (ei-B12-puutteesta johtuvien) matalien tai korkeiden pitoisuuksien patofysiologia on huonosti tunnettua. Raskauteen, e-pillerien käyttöön, multippeliin myeloomaan ja HIV-infektioon on todettu usein liittyvän alentuneita B12-pitoisuuksia ilman muita merkkejä B12-puutteesta. Tämän on ajateltu johtuvan muutoksista sitojaproteiinien pitoisuuksissa. Folaatin puutteesta todetut matalat B12-pitoisuudet voivat korjaantua folaattihoidon myötä, mutta tämänkään ilmiön selitys ei ole tiedossa. Perin-

nölliset B12-kantajaproteiinien puutokset ovat harvinaisia.

Väärät viitealueella olevat B12-pitoisuudet voivat peittää todellisen B12-puutteen mm. kroonisissa myeloproliferatiivisissa tiloissa ja maksasairauksissa eli tiloissa, joissa haptokorriinin seerumipitoisuus on suurentunut (12, 19, 20). Munuaisten vajaatoiminnan on todettu olevan yleinen, mutta harvoin huomioitu korkeiden seerumin B12-pitoisuuksien aiheuttaja. Myös tämän taustalla olevat mekanismit vaativat vielä lisäselvitystä (21).

Seerumin homokysteiini ja metyyli-malonihappo

B12-puutteen diagnostiikassa käytetään nykyään enenevästi B12-puutteesta kertyvien aineenvaihduntatuotteiden metyyli-malonihapon (MMA) ja homokysteiinin (Hcy) määrittämistä (22). B12-puutteen diagnoosi ei kuitenkaan voi perustua yksin kumpaankaan näistä metaboliiteista (4, 23).

Hcy on varsin epäspesifinen. Sen pitoisuutta suurentavat B12-puutteen lisäksi myös monet muut sairaudet kuten esim. folaatin ja B6-vitamiinin puute, munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi. Lääkkeistä mm. metotreksaatti, estrogeenit ja biguanidit voivat olla hyperhomokysteinemian taustalla. Seerumin homokysteiinipitoisuuteen vaikuttavia fysiologisia tekijöitä ovat esim. ikä, sukupuoli ja munuaisfunktio ja geneettisiä tekijöitä MTHFR-geenin pistemutaatiot. Elintavoilla on myös osuutensa: proteiinirikas ruokavalio, runsas kahvinjuonti, tupakointi sekä alkoholi nostavat Hcy-pitoisuutta. Lisäksi näytteenotossa on huomioitava nopea jäädyttäminen ja plasman erotus, koska muutoin Hcy:a vapautuu plasmaan verisoluista. Seerumin suuri homokysteiinipitoisuus on itsenäinen sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (24, 25) riippumatta siitä miksi se on koholla.

Seerumin MMA-pitoisuuden suureneminen on spesifisempi B12-puutteelle, ja jotkut asiantuntijat ovatkin suositelleet sen käyttöä ainoana tarpeellisena laboratoriotutkimuksena B12-puutteen selvittelyssä (6, 22, 26, 27). Tätä on kritisoitu, koska MMA-pitoisuus suurenee myös munuaisten vajaatoiminnassa (28) eikä selvää yhteyttä suurentuneen MMA-pitoisuuden ja kliinisen tilan välillä ole todettu (8, 23, 29). Lisäksi MMA:n määrittäminen vaatii erityisosaamista ja -laitteita (GC/MS) ja on aikaavievää, joten kustannukset tulevat suuriksi (8, 19). Tällä hetkellä MMA-määrittystä ei ole saatavilla Suomessa.

Molempien metabolisten markkerien (Hcy ja MMA) käyttöä ikääntyvillä rajoittaa huonontuneen munuaisfunktion yleisyys tässä potilasryhmässä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on suositeltu mahan ja suoliston tutkimista Hcy:n ja MMA:n määrittämisen sijasta (28). Gastroskopiaalilla löydetään atrofinen gastriitti ja siten osa B12-imeytymishäiriön riskipotilaista, mutta invasiivisuuden, kustannusten ja saatavuuden takia se ei sovellu rutiinomaiseksi B12-imeytymishäiriön tutkimukseksi. Atrofisen gastriitti ja sen sijaintialue mahassa (corpus/antrum) voidaan melko luotettavasti to-

deta myös määrittämällä seerumin pepsinogeeni I- ja gastriinipitoisuudet (16, 30).

Seerumin holotranskobalamiini

Koska vain transkobalamiini-kuljettajaproteiiniin sitoutunut osa B12:sta (holoTC) on biologisesti aktiivista, pienentynyttä holoTC:n pitoisuutta on ehdotettu varhaisen B12-puutteen herkeimmäksi ja spesifisimmäksi markeriksi (31-33). HoloTC:n metabolia elimistössä on kuitenkin huonosti tunnettu (34), ja siihen voivat vaikuttaa monet mekanismit. HoloTC:n puoliintumisaika plasmassa on ainoastaan 60 minuuttia (35, 36), ja sen on osoitettu kuvastavan nopeita muutoksia B12-statuksessa (37). Seerumin alentuneen holoTC-pitoisuuden syynä voi olla holoTC:n vähentynyt muodostuminen joko B12-imeytymishäiriön tai puuttuvien B12-varastojen takia, mutta myös lisääntynyt B12-tarve kudoksissa, lisääntynyt munuaiseritys tai kertyminen renaaliin varastoihin (34, 38, 39). Seerumin matalan holoTC-pitoisuuden merkitys on siis vielä epävarma, eikä sen kliinistä käyttökelpoisuutta B12-puutteen diagnostiikassa ole vielä voitu osoittaa.

Vaikka monia menetelmiä holoTC:n mittaamiseksi on kuvattu jo parinkymmenen vuoden ajan, rutiinikäyttöön soveltuvia menetelmiä ei ole ollut. Suurin osa aiemmista menetelmistä on ollut metodologisesti hankalia. Ne ovat perustuneet transkobalamiinin erotukseen muista proteiineista sen kemiallisten ominaisuuksien perusteella (esim. Sephadex-geeli-, silika- ja lasijauho-erotukseen perustuvat menetelmät) (31, 40-44). Lisäksi varhaiset menetelmät ovat olleet epätarkkoja, koska ne ovat mitanneet pienen holoTC-pitoisuuden epäsuorasti kahden suuren pitoisuuden, kokonais-B12:n ja haptokorriiniin sitoutuneen B12:n erotuksena (31, 32, 44). Aiemmin on kuvattu ainoastaan yksi suora menetelmä holoTC:n mittaamiseksi (33), mutta sekin on osoittautunut liian työlääksi ja epätarkaksi rutiinikäyttöön.

Anti-transkobalamiini-vasta-aineen saatavuus on mahdollistanut spesifisten ja yksinkertaisten holoTC-määritysmenetelmien kehittämisen. Tähän mennessä on kuvattu kaksi immunologista menetelmää (45, 46). Ensimmäinen kaupallinen holoTC-määritysmenetelmä (HoloTC RIA, Axis-Shield ASA, Oslo, Norja) on yksinkertainen ja nopea radioimmunologinen menetelmä (46). Siinä seeruminäytteen sisältämä holoTC erotetaan magneettipartikkelien pintaan kiinnitetyn spesifisen monoklonaalisen anti-humaani-transkobalamiini-vasta-aineen avulla, transkobalamiiniin sitoutunut B12 irrotetaan ja pitoisuus määritetään kompetitiivisella RIA:lla. Standardina käytetään rekombinantti humaani holoTC:a. Toisella immunologisella, vielä ei-kaupallisella menetelmällä on päinvastainen lähestymistapa (45). Siinä seeruminäytteen B12-kuljettajaproteiinien apoproteiinit erotetaan magneettipartikkelien pintaan kiinnitetyn B12:n avulla ja supernatanttiin jäävä holoTC määritetään anti-humaani-transkobalamiini-vasta-ainetta sitojana käyttävällä ELISA:lla (45, 47).

Seerumin holoTC-määritys HoloTC RIA:lla (9)

Olemme evaluoineet HoloTC RIA -menetelmää (Axis-

Shield ASA) TYKS-Laboratorioissa ja totesimme sen luotettavaksi ja rutiinilaboratorion käyttöön soveltuvaksi (9). Lisäksi määritimme holoTC:n viitearvot suomalaisille aikuisille ja selvitimme löytyykö matalia holoTC-pitoisuuksia muilla laboratoriotutkimuksilla osoitetussa B12-puutteessa.

Aineistot ja menetelmät:

Menetelmän sarjan sisäinen toistettavuus laskettiin matalan ja korkean kontrollin kymmenestä rinnakkaismäärityksestä ja lisäksi määritettiin "precision profile" 138 potilasnäytteen rinnakkaismäärityksistä. Sarjojen välinen toistettavuus laskettiin matalan ja korkean kontrollin sekä kahden potilasnäytepuulin toistetuista mittauksista.

Viitearvot HoloTC RIA-menetelmälle terveessä suomalaisessa aikuisväestössä (22 – 88 v) määritettiin 303 henkilön otoksesta. Alle 65-vuotiaat viitehenkilöt olivat terveitä vapaaehtoisia ja yli 65-vuotiaat terveitä Lieto-tutkimukseen (48) osallistuneita, joiden plasman tHcy- ja seerumin MMA-pitoisuudet eivät olleet suurentuneet.

Matalien holoTC-pitoisuuksien yhteyttä muilla laboratoriotutkimuksilla osoitettuun B12-puutteeseen tutkimme Lieto-tutkimuksen (48) vanhusaineistosta (n=1260) valitusta, todennäköisimmin B12-puutteiset henkilöt sisältävästä osa-aineistosta, n=107. Valitsimme tutkimukseemme henkilöt, joiden seerumin kokonais-B12-pitoisuus oli alentunut (150 pmol/l) tai plasman tHcy-pitoisuus selvästi suurentunut (19 µmol/l) ja joilla oli normaali munuaisfunktio seerumin kystatiini-C-pitoisuuden (<1.3 mg/l) perusteella. Tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään B12-puutteen todennäköisyyden perusteella (B. mahdollinen: kokonais-B12 150 pmol/l tai tHcy 19 µmol/l, C. todennäköinen: kokonais-B12 150 pmol/l ja joko tHcy 19 µmol/l tai MMA 0.45 µmol/l ja D. ilmeinen: tHcy 19 mmol/l ja MMA 0.45 µmol/l).

Seerumin kokonais-B12 määritettiin kompetitiivisella protein binding -menetelmällä (Auto Delfia, Wallac; CV 2% konsentraatiossa 238 pmol/l), seerumin kystatiini C immunonefelometrisella menetelmällä (Dade Behring; CV 3% konsentraatiossa 1,7 mg/l) ja plasman tHcy fluoresenssipolarisaatiomenetelmällä (IMx, Abbot Laboratories, CV 2% konsentraatiossa 13 mmol/l). Seerumin MMA analysoitiin kaasukromatografia-massaspektrometria -menetelmällä (49) (CV 6% konsentraatiossa 0,38 mmol/l) Tanskassa Skejbyn sairaalassa. Seerumin holoTC määritettiin uudella kaupallisella HoloTC RIA -menetelmällä (Axis-Shield ASA).

Tulokset

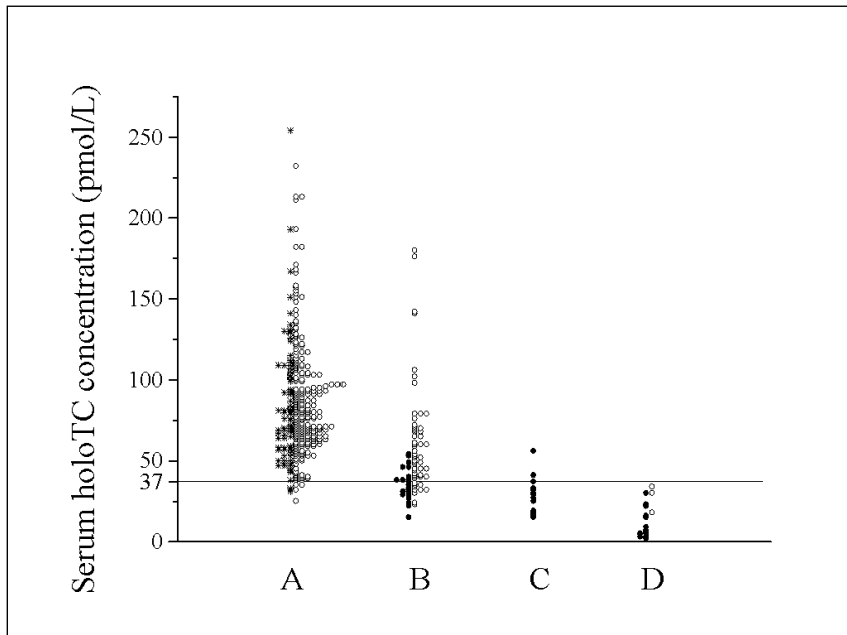
Sarjan sisäinen toistettavuus (CV) oli 4-7 % ja sarjojen välinen 6-8 %. Tulokset on esitetty tarkemmin taulukossa 1. 95 %:n viiteväli HoloTC RIA-menetelmälle terveessä suomalaisessa aikuisväestössä oli 37 – 171 pmol/l.

Seerumin holoTC-pitoisuus oli alle viitealueen alarajan (<37 pmol/L) kaikilla ryhmän D. potilailla (ilmei-

Taulukko 1. Intra-assay and between-assay imprecisions.

Intra-assay imprecision				Between-assay imprecision			
Sample type	n	Mean \pm SD, ^a pmol/L	CV%	Sample type	n	Mean \pm SD, ^a pmol/L	CV%
Low control	10	36 \pm 2	5	Low control	20	38 \pm 2	6
High control	10	110 \pm 8	8	High control	20	107 \pm 9	8
Patient samples ^b	138	82 \pm 40	8 ^c	Low patient sample	26	25 \pm 4	14
				Very low patient sample	18	5 \pm 2	32

^a mean concentration \pm standard deviation; ^b within reportable range 20-320 pmol/L; ^c calculated from duplicate analyses of patient samples, SD for duplicates was 7 pmol/L. (From Loikas S *et al.* Clin Chem 2003; 49:455-462, reproduced on permission of AACC)



Kuva 1. HoloTC concentrations in reference value subjects (A) and subjects with potential (B), possible (C) and probable (D) Cbl deficiency. (* = adult reference value subjects; ° = elderly subjects with normal total Cbl; ° = elderly subjects with low total Cbl.) The narrow horizontal line indicates the lower reference limit (37 pmol/L) for serum holoTC concentration. HoloTC, holotranscobalamin; Cbl, cobalamin; MMA, methylmalonic acid; potential (low total Cbl 150 pmol/L or high tHcy 19 µmol/L); possible (low total Cbl 150 pmol/L and either high tHcy 19 µmol/L or high MMA 0.45 µmol/L); probable (high tHcy 19 µmol/L and high MMA 0.45 µmol). (From Loikas S *et al.* Clin Chem 2003; 49:455-462, reproduced on permission of AACC).

nen B12-puute, n=16), 86 %:lla ryhmän C. potilaista (todennäköinen B12-puute) ja vain 30 %:lla ryhmän B. potilaista (mahdollinen B12-puute) (kuva 1). Terveillä matalien holoTC-tulosten osuus oli vain 2 %.

Pohdinta

HoloTCRIA-menetelmän toistettavuus oli riittävän hyvä manuaalimenetelmälle. Toistettavuus huononi pienillä pitoisuuksilla ja totesimme alimman standardin pitoisuuden 20 pmol/l olevan sopiva herkkyysraja numeeristen tulosten vastaamiselle. Suosittelemme myös rinnakkaismäärittäysten käyttöä potilasnäytteitä analysoitaessa. Tuloksemme olivat yhteneviä aiemmin julkaisun menetelmäkuvauksen tulosten kanssa (46). Myös laskemamme holoTC:n terveiden 95 %:n viiteväli 37 – 171 pmol/l vastaa aiemmin julkaistuja pienistä otoksista laskettuja terveiden holoTC-pitoisuuksia (31, 33, 45).

Terveillä matalien holoTC-tulosten osuus oli vain 2 %. Näiden tulosten perusteella voidaan todeta, että matalia holoTC-pitoisuuksia on potilailla, joilla muiden laboratoriotutkimusten kombinaatioilla (tHcy, MMA, kokonais-B12) on osoitettu B12-puute. Aiemmissä tutkimuksissa on saatu vastaavia tuloksia (32, 33,

45).

Koska varhaisen B12-puutteen diagnosoimiseksi ei ole yhtenäistä käytäntöä tai todellista referenssimenetelmää, holoTC:n kliinisen käyttökelpoisuuden, sensitiivisyyden ja spesifisyyden, arvioiminen on ongelmallista. Tutkimuksessamme ei ollut mahdollista vertailla kokonais-B12-määrittystä ja holoTC-määrittystä, koska käytimme matalaa kokonais-B12-pitoisuutta yhtenä valintakriteerinä. HoloTC-pitoisuus kuitenkin korreloi positiivisesti kokonais-B12-pitoisuuden ja käänteisesti MMA:n kanssa. HoloTC-pitoisuuden ja tHcy-pitoisuuden välillä ei ollut korrelaatiota.

Lisäksi on huomionarvoista, että löysimme potilaita, joilla oli matala holoTC-pitoisuus ja korkea tHcy-pitoisuus, mutta kokonais-B12 ja MMA olivat viitealueella. Tämä voisi selittyä sillä, että holoTC-pitoisuuden pieneminen on varhaisin merkki kehityksessä olevasta B12-puutteesta ja siis herkempi kuin muut laboratoriomarkkerit. Toisaalta se voi merkitä myös holoTC:n huonoa spesifisyyttä B12-puutteen diagnostiikassa, kuten on epäilty myös aiemmissä tutkimuksissa (33, 38). Lisätutkimuksia tarvitaan, ennen kuin holoTC:n mittaamista voi suositella kliiniseen käyttöön varhaisen B12-puutteen diagnostiikassa.

Kirjallisuus

1. Pennypacker L C, Allen R H, Kelly J P, ym. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1197-204.
2. Lindenbaum J, Rosenberg I H, Wilson P W, Stabler S P, Allen R H. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2-11.
3. van Asselt D Z, de Groot L C, van Staveren W A, ym. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:328-34.
4. Baik H W, Russell R M. Vitamin B12 deficiency in the elderly [Review]. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:357-77.
5. Metz J, Bell A H, Flicker L, ym. The significance of subnormal serum vitamin B12 concentration in older people: a case control study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:1355-61.
6. Moelby L, Nielsen G, Rasmussen K, Jensen M K, Pedersen K O. Metabolic cobalamin deficiency in patients with low to low-normal plasma cobalamins. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:209-15.
7. Lindenbaum J, Heaton E B, Savage D G, ym. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-28.
8. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency [Review]. *Annu Rev Med* 2000; 51:357-75.
9. Loikas S, Löppönen M, Suominen P, ym. RIA for serum holotranscobalamin: method evaluation in the clinical laboratory and reference interval. *Clin Chem* 2003; 49:455-62.
10. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 1998; 352:1721-2.
11. Markle H V. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:247-356.
12. Pelliniemi T-T. Megaloblastinen anemia. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Krusius T, toim. Veritaudit. Helsinki: Duodecim, 1996, s. 96-111.
13. Jacob E, Baker S J and Herbert V. Vitamin B12-binding proteins. *Physiol Rev* 1980; 60:918-60.
14. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996; 54:382-90.
15. Toh B H, van Driel I R and Gleeson P A. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-8.
16. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A. Atrofisen gastriitin toteaminen verinäytteestä. *Suom Lääkäril* 2001; 56:3833-9.
17. Doscherholmen A, Swaim W R. Impaired assimilation of egg Co 57 vitamin B 12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973; 64:913-9.
18. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:750-9.
19. Snow C F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician [Review]. *Arch Intern Med* 1999; 159:1289-98.
20. Ward P C J. Modern approaches to the investigation of vitamin B12 deficiency. *Clin Lab Med* 2002; 22:435-45.
21. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting—clinical associations and holotranscobalamin changes. *Clin Lab Haematol* 2001; 23:365-71.
22. Bolann B J, Solli J D, Schneede J, ym. Evaluation of indicators of cobalamin deficiency defined as cobalamin-induced reduction in increased serum methylmalonic acid. *Clin Chem* 2000; 46:1744-50.
23. Hvas A M, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid level does not predict clinical manifestations of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161:1534-41.
24. Kang S S, Wong P W, Malinow M R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:279-98.
25. Graham I M, Daly L E, Refsum H M, ym. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Jama* 1997; 277:1775-81.
26. Nexø E, Hansen M, Rasmussen K, Lindgren A, Grasbeck R. How to diagnose cobalamin deficiency [Review]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1994; 219:61-76.
27. Stabler S P. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency [Review]. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1290-7.
28. Lindgren A. Elevated serum methylmalonic acid. How much comes from cobalamin deficiency and how much comes from the kidneys? *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62:15-20.
29. Hvas A M, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B12 treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2001; 47:1396-404.
30. Ranta P, Helske T, Kääriäinen I, ym. Serum pepsinogen I test reveals cases of vitamin B12 deficiency without anemia in patients with gastric corpus atrophy. 14 th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Prague 2001.
31. Lindemans J, Schoester M, van Kapel J. Application of a simple immunoadsorption assay for the measurement of saturated and unsaturated transcobalamin II and R-binders. *Clin Chim Acta* 1983; 132:53-61.
32. Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Invest* 1988; 58:332-7.
33. Lindgren A, Kilander A, Bagge E, Nexø E. Holotranscobalamin - a sensitive marker of cobalamin malabsorption. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:321-9.
34. Carmel R. Measuring and interpreting holo-transcobalamin (Holo-Transcobalamin II) [Editorial]. *Clin Chem* 2002; 48:407-9.
35. Hom B L, Olesen H A. Plasma clearance of 57cobalt-labelled vitamin B12 bound in vitro and in vivo to transcobalamin I and II. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 23:201-11.
36. Schneider R J, Burger R L, Mehlman C S, Allen R H. The role and fate of rabbit and human transcobalamin II in the plasma transport of vitamin B12 in the rabbit. *J Clin Invest* 1976; 57:27-38.
37. Nexø E, Hvas A, Bleie Ø, ym. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2002; 48:1768-71.
38. Wickramasinghe S N, Ratnayaka I D. Limited value of serum holotranscobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis. *J Clin Pathol* 1996; 49:755-8.
39. Birn H, Willnow T E, Nielsen R, ym. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin-B(12). *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282:F408-16.
40. Morelli T A, Savage C R, Jr., Begley J A, Hall C A. Radioimmunoassay for serum transcobalamin II. *J Lab Clin Med* 1977; 89:645-52.
41. van Kapel J, Wouters N M, Lindemans J. Application of heparin-conjugated Sepharose for the measurement of cobalamin-saturated and unsaturated transcobalamin II. *Clin Chim Acta* 1988; 172:297-310.
42. Jacob E, Wong K J, Herbert V. A simple method for the separate measurement of transcobalamins I, II, and III: normal ranges in serum and plasma in men and women. *J Lab Clin Med* 1977; 89:1145-52.
43. Benhayoun S, Adjalla C, Nicolas J P, Gueant J L, Lambert D. Method for the direct specific measurement of vitamin B12 bound to transcobalamin II in plasma. *Acta Haematol* 1993; 89:195-9.
44. Vu T, Amin J, Ramos M, Flener V, Yanyo L, Tisman G. New assay for the rapid determination of plasma holotranscobalamin II levels: preliminary evaluation in cancer patients. *Am J Hematol* 1993; 42:202-11.
45. Nexø E, Christensen A L, Hvas A M, Petersen T E, Fedosov S N. Quantification of holo-transcobalamin, a marker of vitamin b(12) deficiency [Technical brief]. *Clin Chem* 2002; 48:561-2.
46. Ulleland M, Eilertsen I, Quadros E V, ym. Direct assay for cobalamin bound to transcobalamin (holo-transcobalamin) in serum. *Clin Chem* 2002; 48:526-32.
47. Nexø E, Christensen A L, Petersen T E, Fedosov S N. Measurement of transcobalamin by ELISA. *Clin Chem* 2000; 46:1643-9.
48. Institute of Clinical Medicine, General Practice, University of Turku. The Lieto Study. <http://www.utu.fi/med/yleislaak/luetostd.html> (Accessed June 2002).
49. Rasmussen K. Solid-phase sample extraction for rapid determination of methylmalonic acid in serum and urine by a stable-isotope-dilution method. *Clin Chem* 1989; 35:260-4.

Kirjoittajat

SAILA LOIKAS, LL, erikoistuva lääkäri
TARJA-TERTTU PELLINIEMI, LT, dosentti, erikoislääkäri
PERTTI KOSKINEN, LT, dosentti, erikoislääkäri

TYKS – LABORATORIOT
Kiinamylynkatu 4-8
20520 Turku
e-mail: saila.loikas@tyks.fi

Matka terveystaloustieteeseen – näkökulma laboratorioväelle

Timo Kouri

Yhteenveto

Artikkelissa luodaan katsaus terveystieteellisiin peruskäsitteisiin hallinnon pätevyyden koulutuksen tarjoamassa laajuudessa. Ammattikokemuksen takia aihetta käsitellään myös laboratorio-näkökulmasta.

Summary

Laboratory professionals may believe that medical diagnostics are based on biological or biochemical facts only, with the exception of some errors occurring in clinical practice. A new view is to accept that health-care services and interpretation of disease states are dependent on social and cultural environment. Limited economical possibilities and increasing number of old patients additionally raise the questions of ethics and justice in the allocation of health care resources. The basic concepts of health utility, marginal utility, efficiency and effectiveness are discussed. Laboratory activity is usually connected with efficiency (*tehokkuus*) = output / input or productivity (*tuottavuus*) = products / costs, where the products are either test results or specimen collections, and the costs may be all costs or personnel costs only. The final outcome in health care is, however, effectiveness (*vaikuttavuus*): how all activity related to a patient's treatment or diagnostics helped to improve the state of health (utility, seen in the increased quality of life) of the patient. The planning in health care should be based on effectiveness that combines laboratory-related improvement of services with other changes in the organisation of health care.

Johdanto

Kliinisissä laboratorioissa työskenteleville henkilöille saattaa jäädä potilashoidosta sellainen käsitys, että kuhunkin sairauteen käytetään sille ominaisia, mutta aina samantapaisia diagnosointivälineitä ja potilaita hoidetaan ja seurataan aina samoilla, lääketieteellisesti perustelluilla tavoilla. Tämä on ymmärrettävää, koska laboratoriotyötä tekevien koulutuksessa ja työssä painottuvatkin biologiset ja biokemialliset tosiasiat. Jos esiintyy vaihtelua potilaasta toiseen, sen aiheuttavat vain tautien biologinen monimuotoisuus, potilai-

den yksilölliset (geneettiset) ominaisuudet tai joskus lääkärin tai hoitotyön virheet. Näin lääketiede saattaa mielikuvissa jäädä ikään kuin luonnontieteen jatkeeksi sairaala- tai avohoito-oloissa. Artikkelini on referaatti lähinnä Harri Sintosen ym. oppikirjasta (1), jonka luin lääkäreiden hallinnon pätevyyden opintojeni yhteydessä.

Lähtöaskel uuteen hahmotukseen voisi olla terveydenhoitopalvelujen sosiaalisen ja kulttuuri-sidonnaisen luonteen ymmärtäminen: kyse ei olekaan pelkästään biologisista objektiivisista tosiasioista, vaan tietoa ja ymmärrystä keräävistä sosiaalisista ja tuntevista ihmisistä, joiden maailmankäsitys, tiedot ja tekniset mahdollisuudet ovat suhteellisia. Sekä terveydenhuollon ammattilaisilla että maallikoilla on aikaansa sidottu käsitys taudeista ja niiden erilaisista tutkimis- ja hoito-mahdollisuuksista. Viimeisen 50 vuoden aikana esimerkiksi käsitykset mahahaavan syistä ovat muuttuneet haponsäätelystä ja stressistä helikobakteeri-infektioon. Mahahaavan hoidot taas ovat muuttuneet ravinto-ohjeista ja radikaaleista mahalaukun typistysleikkauksista psyykenlääkkeiden kautta antibioottikuureihin ja haponerityksen jarrutukseen. Muutaman vuosikymmenen aikana terveydenhuollon ja sen sisällä laboratorioden tekniset mahdollisuudet ovat muuttuneet merkittävästi mm. sydänsairauksien, nivelrikon, syöpätautien tai kaihipotilaiden kohdalla. Ajanmukainen oikea tutkimis- ja hoitokäytäntö on koetettu tiivistää näyttöön perustuviin kansallisiin Käypä hoito –suosituksiin. Parhaimmankin näytön jälkeen määritellyt ”käypä” hoito sopii vain tarkasti kuvattuihin kliinisiin mallitapauksiin ja sen hetkisiin hoitomenetelmiin. Lähes kaikissa sairauksissa on olemassa myös vaihtoehtoisia käypiä lähestymistapoja potilaan taudinmäärittelyyn, hoitovaihtoehtojen valintaan ja seurantaan.

Toinen askel terveystaloustieteen lähtökohtien avautumiseksi on taloudellisten voimavarojen rajallisuuden ymmärtäminen. Länsimaiden väestön ikärakenteen muutos yhdessä teknisten mahdollisuuksien kasvamisen kanssa on tuonut terveyspalvelujen rahoittamisen ongelman polttavammaksi kuin koskaan. Viime vuosisadan loppupuoliskon (1960-2000) aikana terveydenhuollon kustannukset kasvoivat lähes kymmenkertaisiksi. Enää ei voidakaan tarjota ”kaikkea kaikille”, koska rahat eivät riitä, vaan hoitoa on tarjottava ”niiden voimavarojen rajoissa, jotka kulloinkin ovat tervey-

denhuollon käytettävissä" (2). Tämä todetaan kuvaavasti samassa Potilaslain 3 pykälässä, jossa jokaiselle Suomessa pysyvästi asuvalle henkilölle luvataan oikeus "hyvään hoitoon". Eettinen ongelma on olemassa, koska rahoitus voi suuntautua esimerkiksi poliittisen valinnan, muoti-ilmiöiden, taitamattomuuden tai tehottomuuden takia väärin tai yksipuolisesti vain johonkin potilasryhmään. Julkisasiirahotteisten palveluiden oleellinen kysymys on, saatiinko maksetuilla veroeuroilla mahdollisimman paljon terveyshyötyä mahdollisimman monelle. Terveystaloustieteellisten pohdintojen lähtökohtana on siis väestötason eettisyys, joka ilmenee palvelujen oikeudenmukaisena jakautumisena ja tehokkuutena.

Terveystaloustieteen peruskäsitteitä

Terveyshyöty eli utiliteetti voi olla monenlainen: pidentynyt elinikä, potilaan oireettomuus, parempi liikkuvuus tai näkö, työkyvyn palautuminen, sosiaalisten toimintojen helpottuminen jne. Hyötyä kuvataan yleensä elämän laadun parantumisena. Pitkäaikaisvaikutusta voidaan arvioida laskemalla, kuinka moneksi vuodeksi elämän laatu parani (QALY = quality-associated life years).

Rajahyöty (MU = marginal utility) on se lisähyöty, joka saavutetaan aiempaan verrattuna, kun voimavaroja lisätään (kuva 1). Sen sukulainen on *rajatuote* (MP = marginal product), joka on palvelujen tuottajan aikaansaama lisätuotos, kun voimavaroja lisätään. Voimavarojen ja hyötyjen riippuvuutta kuvataan terveysfunktioilla (kuva 1). Vastaavasti voimavarojen ja palvelujen riippuvuutta kuvataan terveydentuotantofunktiolla. Terveystalous painii pienenevän rajahyödyn kanssa: toistuvilla samansuuruisilla lisävoimavaroilla saadaan yhä vähemmän lisähyötyä aikaan. Joskus haitat voivat olla jopa hyötyjä suuremmat, jolloin rajahyöty on negatiivinen (esim. tehohoidon komplikaatioihin päätyminen). Tämä johtuu sairauksien ja hoitomahdollisuuksien luonteesta. Reaalimaailmassa täydellistä väestötason terveyttä ei voi saavuttaa millään rahalla tai voimavaroilla, minkä takia tavoitellaan parhaita rajahyötyjä.

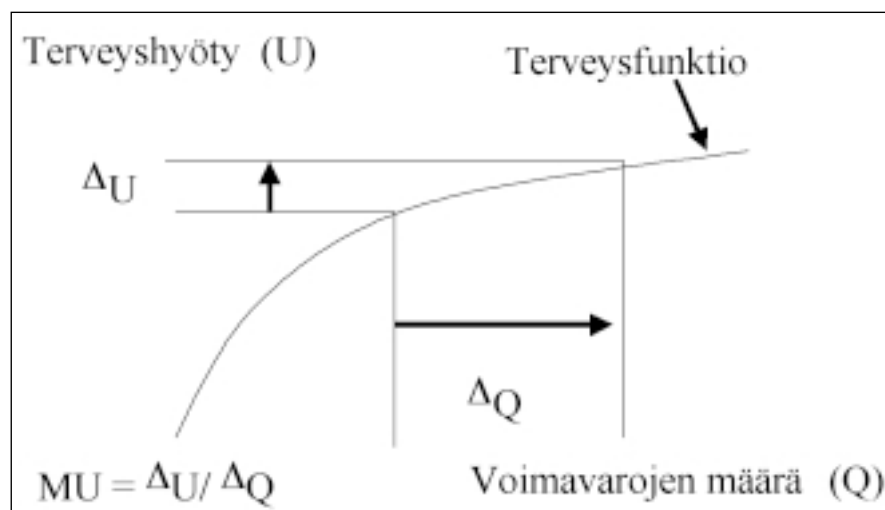
Vaikuttavuus on tärkeimpiä terveydenhuollon terveystaloudellisia ja yhteiskunnallisia tavoitteita. Kun tutkimus tai hoito on ollut hyödyllistä, se on ollut *elämänlaatuun vaikuttavaa*. Vaikuttavuudelle on tyypillistä, että sitä on käytännössä usein vaikea mitata. Harri Sintonen itse on kehittänyt 15 muuttujaa sisältävää elämänlaatumittaria, jonka avulla potilaalle tehdyn toimenpiteen hyöty voidaan arvioida arkisia toimintoja pisteyttämällä ja laskemalla niistä summaindeksiluku (vaihtelee välillä 0 – 1, jossa 0 = kuollut, 1 = täysin terve/oireeton). Laatumittarin pisteluvun suureneminen osoittaa parantunutta elämänlaatua. Laboratoriotutkimuksien vaikuttavuus on yleensä parhaita silloin, kun määrittäminen on tietyllä taudille spesifinen ja liittyy läheisesti hoitopäätöksiin. Vaikuttavuuden arviointi on tehtävä yhdessä hoitoyksiköiden kanssa. Vastaavasti virheistä vaikuttavimmat muuttavat hoitopäätöksiä, mm. tippakädestä otettu liian matala hemoglobiinin pitoisuus on tyypillinen väärään leikkauspäätökseen johtanut (kallis) preanalyttinen laboratoriovirhe.

Tehokkuus lasketaan terveystaloustieteessä suhteuttamalla vaikuttavuudet käytettyihin resursseihin eli panoksiin (työpalkat, aine- ja tarvikemenot sekä muut käyttö- ja pääomamenot):

$$\text{Terveystuollon tehokkuus} = \frac{\text{vaikuttavuus}}{\text{panokset}}$$

Periaatteellinen terveystaloustieteellinen selvitys onkin *kustannus-vaikuttavuus-analyysi* tai *kustannus-hyöty- tai kustannus-utiliteetti-analyysi*. Nämä eroavat siinä, miten vaikuttavuus tai hyöty ilmaistaan, euroina vai indeksilukuina. Kattavat useamman hoitovaihtoehdon - saati sitten diagnostisen vaihtoehdon - vertailut ovat harvinaisia. Onhan arvioissa otettava huomioon potilaan sairastamisen koko prosessi sairauslomineen ja odotusaikoinen sekä kaikki aktiiviset tutkimus- ja hoitotoimet.

Tuottavuudessa arvioidaan terveydenhuollon suoritteita eli tuotoksia. Koska vaikuttavuuden arviointi kunnolla on vaativaa ja usein valikoituihin potilasotoksiin perustuvaa, joudutaan arkisessa hallintokäytännössä



Kuva 1. Terveyshyödyn (U = utility) riippuvuutta käytettyjen voimavarojen (Q) määrästä kuvataan terveysfunktioilla. Rajahyöty (MU) = voimavarojen lisäyksellä Q saa vuotettu lisähyöty U, joka suhteutetaan voimavarojen lisäykseen (Q). Terveysfunktioiden tarkat muodot (yhtälöt) ovat kulloinkin mitattavasta ilmiöstä riippuvia.

tyytymään vaatimattomampaan toiminnan arviointiin eli tuottavuuden tarkasteluun: Sairaaloiden hoitopäivien määrä, laboratorion vuositilastossa oleva tutkimusten tai näytteenottojen määrä tai vastaavat seurantaluvut ovat suoritteita. Kun tehdyt suoritteet suhteutetaan käyttöihin resursseihin, saadaan tuottavuusmittari:

**Terveystuottavuus =
tuotokset / panokset**

Sairaanhoidollinen palveluyksikkö voi vain harvoin tietää tutkimustensa tarkan osuuden potilaiden hoidossa tai terveyden edistymisessä, ts. toimintansa lopullisen vaikuttavuuden. Tuottavuutta arvioitaessa on siis muistettava, että paljon tutkimuksia halvalla tuottavat laboratoriot eivät ole välttämättä terveystaloudellisesti tehokkaita: potilaan terveys ei ole suoraan suhteessa tutkimusten tuotantotavan hyvyyteen. Kansallisen terveysprojektin suosituksissa tulee diagnostisten palvelujen rakennemuutosta tarkastella vain suhteessa muihin rationointitoimenpiteisiin, mm. terveyskeskusten väestöpohjien kasvattamisen ja lääkäreiden jatkokoulutuksen lisäämisen ohella.

Vaihtoehtoiskustannus

on parhaasta menetetyistä vaihtoehdosta odotettavissa ollut hyöty (tai utiliteetti). Se voi olla vaikea käsite, koska se on abstrakti: toteutumaton vaihtoehto ei näe, ei myöskään siihen nähden syntyneitä tappioita. Vaihtoehtoiskustannus ilmaisee sen tosiasian, että tutkimukset tai hoidot sisältävät valintoja, jotka sulkevat pois toisia vaihtoehtoja. Virheellisen valinnan seurauksena menetetään oikea hyöty. Voimavaroja voidaan jakaa väärin potilaskohtaisesti, potilasryhmäkohtaisesti, eri tautiryhmien välillä tai järjestelmän rakenteissa. Tällöin kansanterveys menettää ne mahdollisuudet, jotka olisi saavutettu paremmilla hoitopäätöksillä tai terveyspalvelujärjestelmällä. Priorisointi on toisaalta jokapäiväistä lääkärityötä tai hoitotyötä ja toisaalta äärimmäisen vaativaa resursoinnin ohjausta, jossa palvelujärjestelmistä päättävät tahot tarvitsisivat runsaasti lääkäreiden ja muiden asiantuntija-apua oikeiden valintojen tekemiseen. Käytännön vertailut ovat usein kahden sinänsä hyvän hoitotavan arvottamista: hyötykö väestö enemmän siitä, että useille ihmisille tarjotaan halpoja hoitoja, vai siitä, että harvoille potilaille tarjotaan kalliita hoitoja. Mikä on kalliiden hoitojen aiheuttamien oikeutettujen kustannusten raja: saako 10% sairauksista kuluttaa 90% voimavaroista? Hoitojen priorisointikäytännöt ja rahoittajan valinnat ovat vasta tulossa kunnallisten terveyspalvelujen ja lakitupien arkeen Suomessa. Hoitotakuun ja rahoitusratkaisujen ristiriita on tulossa palvelujen tuottajien ja käyttäjien tavallisiin elämäntilanteisiin.

Terveyspalvelujen kysyntäkäyrä ja moraalit

Voisi ajatella, että ihmiset hakeutuvat lääkäriin silloin

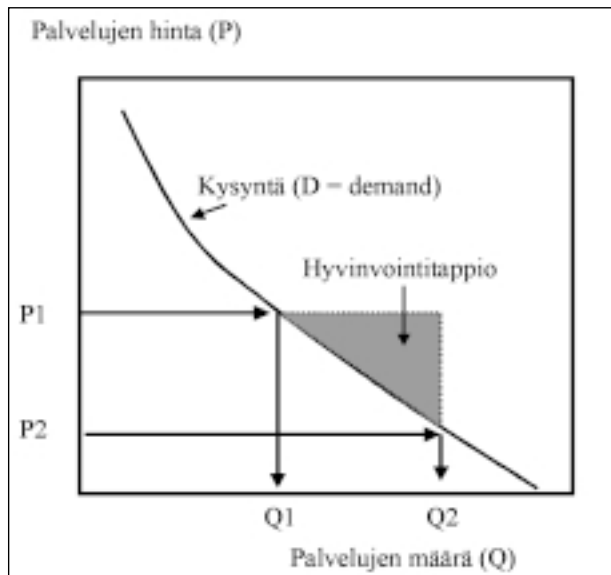
ja vain silloin, kun he ovat "oikeasti sairaita" ja saavat tuolloin kaavanmukaisen käyvän hoidon. Uusi askel suhteellisuuden suuntaan on terveystarpeiden ja palvelujen suhteellisuuden ymmärtäminen: Sairaus ei ole "kyllä-ei"-asia, vaan jatkumo lievistä vaivoista hengenvaarallisiin tauteihin. Sairaus ei ole vain ulkoinen asia, vaan myös ihmisen sisäinen kokemus vaivastaan. Palveluja lähdetään hakemaan myös siitä riippuen, kuinka kaukana ne ovat, pelottaako lääkäri jne. Vastaanotolla saman sairauden toteamiseen saatetaan käyttää samoja menetelmiä, mutta erotusdiagnoositiikassa tehdään myös oheistutkimuksia, ts. eri sairauksien poissulku voi olla perusteellisempää tai vähäisempää vai-vojen suuruudesta tai valittajasta riippuen. Erityisesti sairauksien hoidossa esiintyy kuitenkin vielä suurempaa variaatiota, koska ihmiset vaativat ja etsivät niihin erilaisia hoitoja erilaisilla kynnyksillä, ja palvelujen tarjoajat (sekä terveyspalveluhenkilöt että palveluista vastaavat rahoittajaorganisaatiot) käyttävät tai rahoittavat eri hoitoja eri tavoin. Lisäksi palveluille on tyypillistä, että tarjonta lisää kysyntää. Tämä on erityisen hankalaa silloin, kun maksaja on joku muu = yhteiskunta. Yleisesti toistettu lause "kaiken mahdollisen" tekemisestä sairaalle potilaalle sisältää sen lieveilmiön, että kaikkea mahdollista tehtäessä erehdytään kuluttamaan voimavaroja vähemmän tärkeään oleellisen tekemisen lisäksi.

Terveyspalvelujen hinnan ja palvelujen määrän riippuvuutta kuvataan terveyspalvelujen kysyntäkäyrällä (Kuva 2). Tunnetusti hinnan laskeminen lisää kysyntää. Liian korkea hinta taas jarruttaa tarpeellistakin kysyntää. Suomessa vakuutusyhtiöt kokeilivat pari vuosikymmentä sitten syntymättömille lapsille terveysvakuutusta, joka korvasi kaiken lapsen sairauden tutkimuksen ja hoidon minimaalisella vuosimaksulla. Vakuutusten kysyntä ja lääkäripalvelujen käyttö ylittivät kaikki ennakkolaskelmat, minkä seurauksena vakuutusten hinnat nousivat moninkertaisiksi muutamissa vuosissa. On arvioitu, että noin 45 %:n omavastuuosuus tuottaa terveyspalveluissa parhaan keskimääräisen hyödyn: kansalaiset hankkivat niitä terveyspalveluita, joista on keskeistä terveyshyötyä, mutteivät käyttä palveluja liikaa. Palvelujen liikakäyttöä sanotaan *hyvinvointitappioksi*, koska kuluneet voimavarat olisi voitu käyttää vaihtoehtoisesti paremmin (kuva 2).

Julkisen subvention haittavaikutus voi siis olla, että kuluttajat ajautuvat moraaliseen vaaraan käyttä palveluja väärin niiden halpuuden takia. Lääkärit voivat potilaiden edustajina toimia myös moraalisesti väärin, jos he toimivat julkisessa terveyspalvelussa ilman kustannustietoisuutta: tutkimuksia ja hoitoja määrätään ajattelematta, mitä se maksaa, ts. mistä käytetty raha on pois.

Terveyskeskusmaksun käyttöönoton tarkoituksena oli palauttaa kuluttajille kustannustietoisuus palveluista, vaikka maksun suuruus ei ole lähelläkään 45 %:n teoreettista rajaa. Suomen terveyspalveluissa on yleisesti ottaen asiakasmaksujen osuus noin 20 %:n luokkaa tällä hetkellä.

Erilaiset (yksityiset) terveyspalvelujen tuottajat voivat mainonnallaan luoda maksullisten palvelujen tarpeen



Kuva 2. Terveyspalvelujen kysyntäkäyrä. Palvelujen kysyntä on sitä suurempaa, mitä halvemmalla sitä saa. Jos lähtöhinta (P1) laskee alemmas (P2), kysyntä (D) muuttuu, niin että palveluja tuotetaan enemmän (Q1 à Q2). Jos tämä on seurausta liiasta palvelujen subventiosta, seuraa hyvinvointitappiota palvelujen ylikäytöstä.

tonta kysyntää. Tällöin kuvan 2 kysyntäkäyrä siirtyisi oikealle: samalla yksikköhinnalla myytäisiin enemmän palveluja. Tätä sanotaan palvelujen tarjoajien moraaliseksi vaaraksi: kysyntää luodaan terveyshyödyistä riippumatta palvelujen tarjoajan tulojen lisäämisen takia. Rärkeiden tapausten ehkäisemiseksi terveyspalvelujen mainonnalle on laadittu mm. Suomen Lääkäriliitossa hyvän käytännön sääntöjä. Ongelma-alueita voivat olla esim. yleisluontoiset "terveystarkastuspaketit" tai "kuntoutukset" silloin, kun täsmällistä tai pysyvää terveyshyötyä tai integroitumista työyhteisön tai eläkeläisen laajempiin ongelmiin ei saada aikaan. Minkä tahansa laboratorio-tutkimusten tekeminen seulonaluonteisesti torinkulmilla ja vastaavissa paikoissa voi saada kyseenalaisia piirteitä, ellei väestöintervention kansanterveydellistä arvoa ole tutkittu asiallisesti.

Lääkärin ja potilaan suhde terveystaloustieteessä

Terveyspalvelut ovat siitä erikoisia, että palvelujen tarvitsija ei yleensä täsmällisesti tiedä, mikä hänen ongelmansa on ja mitä ratkaisuja terveystaloustieteeseen siihen tarkkaan ottaen tarjoavat. Palvelun tarve ei myöskään ole yleensä suunniteltu, vaan riipaisevan yllättävä. Asetelma on siis erilainen kuin esim. auton ostajan ongelma, jossa kuluttaja on yleensä kykenevä arvioimaan tuotteen laatua ja voi päättää ostoajankohdasta hankintapäätöstä tehdessään. Potilaan asemaa lääkäri-asiiantuntijan edessä onkin säädelty Lailla terveydenhuollon ammattihenkilöistä (3) sekä aiemmin mainitulla Potilaslailla (2), jossa korostetaan hoitopäätösten tekemistä yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Hoitamisen arjessa tämä usein toimii, mutta saattaa aiheuttaa todella tuskastumista hoitoalan ammattilaisissa silloin, kun yhteisymmärryksen saavuttaminen ei menee nopeasti tai oletetusti.

Terveystaloustieteessä lääkäriin sanotaan olevan potilaan agentti: potilaan puolesta toimija. Taloudellisesti kiinnostavaa on, mihin suuntaan ja kuinka aktiivisesti lääkäri ohjaa tutkimus- tai hoitopäätöstä, koska loppu-

tulos voi riippua ohjauksen sisällöstä. Lisäksi potilas ei toimi älyllisen tai tiedollisen kykynsä ylä- vaan tavallisemmin alarajalla sairautensa aiheuttaman huolen takia. Niinpä hänen kykynsä ottaa vastaan tietoa tai lääkärin sisäistettyä tietämystä, saati sitten tehdä tästä omaa elämäänsä koskevia päätelmiä, ovat rajalliset. On selvää, että tämä johtaa lääkäreiden suureen vastuuseen terveyspalvelujen käyttäjinä ja kehittäjinä. Laboratoriaoalan seurannainen on, että sekä laboratorion lääkäreillä että kemisteillä voisi olla yhä aktiivisempi rooli diagnostisten vaihtoehtojen selvittäjinä ja niistä aiheutuvien kustannusten arvioijina eri sairauksien tai hoitoketjujen vaiheissa. Palvelujärjestelmän toimivuuden parantaminen vaatii myös hoitotyön jatko-opiskelijoiden entistä parempaa tutkimus- ja kehityspanosta. Terveyspalveluista päättävillä kaikki terveydenhuollon ammattihenkilöt voivat olla avuksi kulloinkin esillä olevien tutkimus- ja hoitovaihtoehtojen vertailuissa. Vaikuttavuuden arviointi voi perustua paitsi laskelmiin, myös kokemuksen tuomaan näkemykselliseen tietoon, jonka pohjalta voidaan perustaa pilottihankkeita ja tutkia asiat käytännössä.

Kirjallisuus

1. Sintonen H, Pekurinen M, Linnakko E. Terveystaloustiede. WSOY, Helsinki, 1997.
2. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista. Suomen sädöskokoelma 785, 1992.
3. Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä. Suomen sädöskokoelma 559, 1994.
4. Sintonen H, Pekurinen M, Linnakko E. Terveystaloustiede. WSOY, Helsinki, 1997.
5. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista. Suomen sädöskokoelma 785, 1992.
6. Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä. Suomen sädöskokoelma 559, 1994.

Kirjoittaja

TIMO KOURI

*LKT, dosentti, hallinnollinen apulaisylilääkäri
OYS, Laboratorio, Oulu*

Osoite:

*OYS, Laboratorion hallinto
PL 50
90029 OYS*

puh. 040 – 7730 537

faksi 08 – 315 5541

e mail: timo.kouri@ppshp.fi

Oraalinen antikoagulanttihoito on tasapainoilua

Juba Horsti

Yhteenveto

Tromboplastiiniaikamäärityksessä (prothrombin time, PT) on kansainvälisten suositusten mukaisesti siirrytty Pohjoismaissakin käyttämään INR yksikköä muutama vuosi sitten, joten klinikoilla on kertynyt siitä jo käytännön kokemusta. Järjestelmän etuna ovat samat hoitosuositukset oraaliseen antikoagulanttihoitoon globaalisti. Suositukset on tehty kuitenkin käyttäen Quick-menetelmää. Ongelmaksi on muodostunut samojen INR-tulosten saaminen globaalisti käyttäen eri menetelmiä, reagensseja ja laitteita. Pohjoismaissa käytetty Owren-menetelmä antaa hoitoalueella (2-3 INR) n. 0.2 - 0.5 INR-yksikköä matalampaa tulostasoa. Tästä johtuen potilaat saavat liikaa Varfariini-lääkitystä käytettäessä kansainvälisiä hoitosuosituksia. Miten INR-järjestelmän ongelmat tulisi ratkaista?

Summary

According to the international recommendations, also the INR unit is now in use in the Nordic Countries in the prothrombin time measurement (PT). INR system has the advantage that recommendations for care are the same globally. The recommendations are made using the Quick PT method. The challenge now is to harmonise the INR results globally using different methods, reagents and instruments. In the Nordic Countries mostly the Owren PT method is used giving INR level in the therapeutic range (2-3 INR) about 0.2-0.5 INR unit lower than using the Quick PT. Consequently, patients are anticoagulated with Warfarin too much (equivalent 0.2-0.5 INR) when universal recommendations of care are used. We observed also that the Owren PT method has many important advantages over the Quick PT in the harmonisation of the INR system.

Johdanto

Warner (1) ja Armand Quick (2, 3) työryhmineen kehittivät toisistaan tietämättä ensimmäiset tromboplastiiniaikatestit "ulkoisen hyytymisjärjestelmän" (fibrinogeeni, FII, FV, FVII ja FX) aktiivisuuden mittaamiseksi 1930-luvun puolivälissä. Quick-menetelmä oli yksinkertai-

sempi suorittaa ja se jäi elämään. Menetelmä sai hyvän jalansijan myöhemmin eri maissa oraalisen antikoagulanttihoitoon seurannassa. Tämä menetelmä on tromboplastiiniaikamäärityksissä valtamenetelmä tänäkin päivänä maailmanlaajuisesti.

Yli kaksi vuosikymmentä myöhemmin Paul Owren tutki ja löysi hyytymistekijä V:n (FV) ja kehitti samalla myös uuden tyyppisen menetelmän "ulkoisen hyytymisjärjestelmän" aktiivisuuden määrittämiseksi (FII, FVII ja FX) (Thrombotest, Normotest, combined thromboplastin reagent) (4). Normaali- ja hoitoalueilla oli eri reagenssit. Testi sai jalansijaa lähinnä Pohjoismaissa, BeNeLux-maissa ja Japanissa. Testiä on kehitetty myöhemmin "yksi reagenssi-menetelmäksi" (Hepatoquick, Roche, Nycotest PT, Axis-Shield, Owren PT, Global Hemostasis Institute, Simplastin A, Organon Teknika, Stago 5, 20, 50, Stago), jolloin mittaustulos kattaa sekä normaali- että hoitoalueen ja on näin kätevä käyttää samoin kuin Quick-menetelmä.

Lähtien 1980-luvulta on kehitetty myös vierianalytiikkaa ("Bed Side", POCT, Point of Care Testing) tromboplastiiniaikamääritykseen. Potilaat voivat tehdä "pikkumittareilla" mittaukset kotona tai mittaus tehdään välittömästi hoitokäynnin yhteydessä, jolloin tulos on heti käytettävissä. Mittarit käyttävät kokoverta (ei antikoagulanttia) ja Quick-menetelmää mittaukseen. Mittaustavan käyttö on saanut suosiota kätevyytensä ansiosta ja on yleistymässä globaalisti. Alan kirjallisuudessa ja kongresseissa menetelmään liittyvät näkökohdat ovat saaneet merkittävästi huomiota.

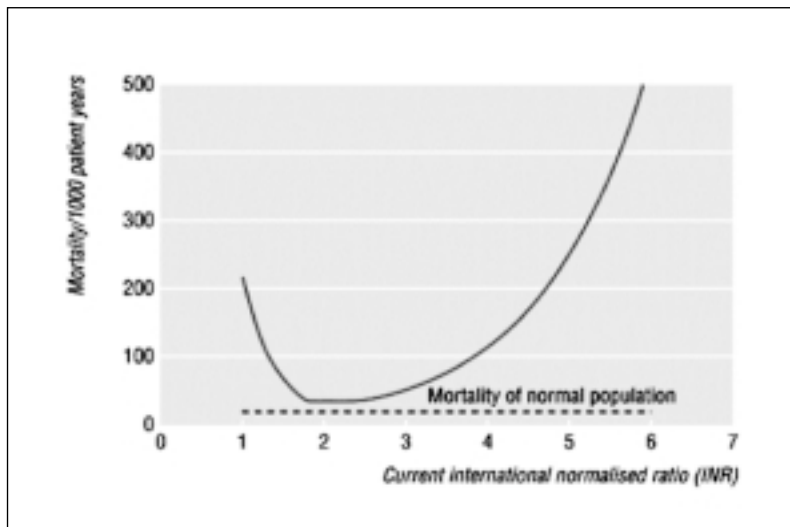
Vertailtaessa POCT-menetelmiä laboratoriomenetelmiin ovat korrelaatiot vaihdelleet välillä 0.96-0.86 (5). Mittareita ja menetelmiä kehittämällä sekä kalibroitua parantamalla on korrelaatiota pyritty parantamaan vuosien varrella, mutta yksittäisissä näytteissä erot voivat olla suuria.

Tromboplastiiniajan (P-TT-INR) kliininen käyttö

Kliinisesti testiä voidaan hyödyntää mm. seuraavilla indikaatioilla: maksan toiminnan tutkiminen, potilaan leikkauskelpoisuuden arviointi, K-vitamiinin puutteen toteaminen ja oraalisen antikoagulanttihoitoon seuran-

ta. Väestön ikääntyessä esimerkiksi Suomessa testien määrä lisääntyy vuosittain n. 10%. Oraalisen antikoagulanttihoiton prevalenssi suomalaisessa väestössä on 0.6-0.7 % (6, 7). Hoidon alussa tarkkaillaan tilannetta trombolastiiniaikamäärityksillä 2-3 kertaa viikossa ja tilanteen stabiloiduttua 2-6 viikon välein (8, 6).

Oraalinen antikoagulanttihoito on tasapainoilua alia ja yliantikoagulaation välillä. Odén ja Fahlén ovat osoittaneet tutkimuksessaan suurella potilasmateriaalilla (42 451 pot.) 46:ssa ruotsalaisessa klinikassa tehdyssä tutkimuksessa, että potilaskuolleisuus lisääntyy merkittävästi poikettaessa hoitoalueen "tavoitepisteestä" pienempiin tai suurempiin INR-arvoihin (kuva 1) (9).



Kuva 1. Kuolleisuus antikoagulanttihoitopotilailla ja terveillä INR:n suhteen (INR vs. kuolleisuus/ 1000 potilasvuotta) BMJ 2002; 325: 1073-5, BMJ:n toimituksen luvalla

Yksilön sisäinen variaatio (CV) on 6 kuukautta kestäneen seurannan mukaan 10.1 %, joka puolestaan vähentää hoidon osuvuutta (10), samoin preanalyttinen mittausepävarmuus 1.4 % (11). Terapeuttinen hoitoalue onkin erittäin kapea (useimmissa indikaatioissa 2.0-3.0 INR), mikä asettaa erittäin vaativat yhdenmukaisuusvaatimukset laboratorioiden INR-tuloksille ympäri maailman.

INR (the International Normalised Ratio)

WHO antoi kansainvälisen suosituksen 1980-luvun puolivälissä INR-yksikön käytöstä. Suosituksen mukaan INR-yksikköä tuli käyttää ainoana yksikkönä tieteellisessä kirjallisuudessa ja myös potilaiden hoidossa maailmanlaajuisesti. INR:n avulla voitiin yhdenmukaistaa hoitosuositukset globaalisti eri indikaatioille. Suomessa (1.1.2001) ja muissa pohjoismaissa yksikkö otettiin käyttöön muutama vuosi sitten, joten siitä on jo runsaasti kertynyt käytännön kokemusta.

Muutoshan oli erittäin myönteinen ja merkittävä

kliinikon näkökulmasta, koska hoitosuositukset ja hoitojen vertailtavuus kirjallisuudessa ovat samat globaalisti. Laboratorioille muutos aiheutti maailmanlaajuisesti erittäin vaativan laatutavoitteen saada samat INR-tulokset riippumatta reagenssista, mittalaitteesta, menetelmästä, olosuhteista jne. INR vapautti myös laboratoriot käyttämään haluamaansa reagenssia, koska INR-tulos on periaatteessa aina "sama". Tietokonesimulaatiotutkimuksella tehdyn tutkimuksen avulla päädyttiin tulokseen, että analyttisen variaation (CV) tulisi olla alle 5 % ja analyttisen poikkeaman (bias) < ± 0.2 INR (12). Äskettäin julkaistussa mittausepävarmuutta käsittelevässä artikkelissa on saatu trombolastiiniajalle analyttinen mittausepävarmuus 5.5 % (Owren-menetelmä) (11), joka sisältää CV:n lisäksi muitakin epävarmuutta lisääviä tekijöitä, joten menetelmä tältä osin täyttää kriteerin CV alle 5 %.

INR-järjestelmän sama tulostaso perustuu WHO:n "äitistandardeihin", joiden avulla pyritään muuta kalibraattorit (reagenssivalmistajat, valtakunnalliset kalibraattorit) ja niiden kautta INR-tulokset standardisoimaan samaan tasoon. INR-tulos lasketaan kaavasta:

INR =
(näyte_{sec} / normaaliplasma_{sec})^{ISI}

ISI (the International Sensitivity Index) on reagenssin herkkyyttä kuvaava suure. Mitä suurempi luku on, sitä epäherkempi on reagenssi. ISI:n ollessa 1 on reagenssi mahdollisimman herkkä. WHO:n äitistandardien avulla määritetään jokaiselle laite- ja reagenssiparille oma ISI-arvo joko reagenssivalmistajan toimesta tai rutiinilaboratoriossa käyttäen ISI standardikittiä (reagenssivalmistaja tai esim. Labquality).

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{näyte}_{\text{sec}}}{\text{normaaliplasma}_{\text{sec}}} \right)^{\text{ISI}}$$

Log₁₀ INR = ISI × Log₁₀ (näyte_{sec} / normaaliplasma_{sec}).
Kun virheet ovat d näyte_{sec}, d normaaliplasma_{sec} ja d ISI, yhtälö derivoidaan ja suhteellinen virhe ja absoluuttinen virhe INR:lle voidaan laskea seuraavasti:

d INR/INR = d ISI × |Log₁₀ (näyte_{sec} / normaaliplasma_{sec})| + |ISI / näyte_{sec}| × d näyte_{sec} + |ISI / normaaliplasma_{sec}| × d normaaliplasma_{sec}

Yhtälössä | | merkitsee itseisarvoa (5).
Yhteenvetona yhtälöiden perusteella voidaan todeta, että ISI:n asema potenssina ja sen oikeellisuus ovat ratkaisevassa asemassa kokonaismittausepävarmuutta ajatellen. Mitä enemmän potenssiin korotettava lauseke poikkeaa luvusta 1 (= normaaliplasma), sitä suurempi on ISI:n merkitys eli terapeuttisella alueella. Sen määrittämisessä on useita korrelaatioita "äitistandardista lähtien" ja muita tekijöitä, jotka lisäävät mittausepävarmuutta. Potilasnäytteen ja normaaliplasman mitaukset ovat sen sijaan yksikertaisempia ja sisältävät vähemmän mittausepävarmuutta.

$$\frac{d \text{INR}}{\text{INR}} = d \text{ISI} \times \left| \log_{10} \left(\frac{\text{näyte}_{\text{sec}}}{\text{normaaliplasma}_{\text{sec}}} \right) \right| + \left| \frac{\text{ISI}}{\text{näyte}_{\text{sec}}} \right| \times d \text{näyte}_{\text{sec}} + \left| \frac{\text{ISI}}{\text{normaaliplasma}_{\text{sec}}} \right| \times d \text{normaaliplasma}_{\text{sec}}$$

Yhteenvetona yhtälöiden perusteella voidaan todeta, että ISI:n asema potenssina ja sen oikeellisuus ovat ratkaisevassa asemassa kokonaismittausepävarmuutta ajatellen. Mitä enemmän potenssiin korotettava lauseke poikkeaa luvusta 1 (= normaaliplasma), sitä suurempi on ISI:n merkitys eli terapeuttisella alueella. Sen määrittämisessä on useita korrelaatioita "äitistandardista lähtien" ja muita tekijöitä, jotka lisäävät mittausepävarmuutta. Potilasnäytteen ja normaaliplasman mitaukset ovat sen sijaan yksikertaisempia ja sisältävät vähemmän mittausepävarmuutta.

Menetelmien väliset periaatteelliset erot

Hyytymistekijät fibrinogeeni, FII, FV, FVII ja FX vaikuttavat Quick- menetelmässä hyytymisaikaan. Marevan (Varfariini) -lääkitys ei vaikuta kuitenkaan hyytymistekijöihin FV ja fibrinogeeni, joten ne ovat "ylimääräisiä" mitattavia tekijöitä ajatellen oraalista antikoagulanttihoitoa. Owrenin menetelmässä reagenssiin on lisätty hyytymistekijä V ja fibrinogeeni, jolloin mittaus keskittyy vain hyytymistekijöihin FII, FVII ja FX. Juuri näiden tekijöiden synteesiä vähennetään antikoagulanttilääkityksellä. Fibrinogeenin lisääminen reagenssiin lisää merkittävästi testin herkkyyttä ja mahdollistaa näytteen laimentamisen, joka puolestaan tekee määrittämisen vähemmän herkäksi näytteessä oleville häiritseville molekyyleille (esim. sitraatti, hepariini, lääkeaineet). Näytteen osuus reaktioseoksessa on Quick-menetelmässä 33 % ja Owren- menetelmässä 5 %.

POCT-menetelmät, jotka ovat Quick-periaatteella toimivia, poikkeavat laboratoriomenetelmistä (Quick ja Owren) näytteen laadun ja näytteenottotavan suhteen. Laboratoriomenetelmissä käytetään yleensä suoni-verinäytteen plasmaa, jossa on sitraatti antikoagulanttina (1:10) hyytymisen estämiseksi. Sen sijaan POCT-mittareissa käytetään luonnollisesti näytteenä kokoverta (ilman antikoagulanttia) sormenpästä, jossa näytteenotosta (kudosneste) aiheutuu enemmän virhettä kuin suoninäytteessä. Hyytymistekijät ovat plasmassa, joten analyttisessä mielessä kokoveri ei ole paras mahdollinen näytemuoto. Hematokriitti vaihtelee jo normaalirajoissa n. $\pm 14\%$ ja aiheuttaa virhelähteen yksittäiseen mittaukseen ja lisää mittausepävarmuutta. Mittareissa oletetaan potilaan hematokriitin olevan keskiarvossa, joka sinänsä jo vaihtelee miesten ja naisten välillä. Tämä virhelähde vaikeuttaa myös hyvän korrelaation saamista POCT- ja laboratoriomenetelmien välillä.

Ongelmia INR-tulosten yhdenmukaisuudessa

Globaalit hoitosuosituksot INR-yksiköissä on tehty Quick-menetelmällä, koska se on valtamenetelmä maailmassa. Terapeuttisella alueella 2-4 INR Quick-menetelmällä saadut tulokset olivat merkittävästi korkeammat, keskimäärin 0.39 INR (2.0 INR, 0.2; 2.5 INR 0.3; 3.0 INR 0.5) (näytesitraatti 0.109 mol/l) (13), kuin Owren-menetelmällä. Haraldsson työryhmineen (14) on päättänyt tutkimustuloksissaan samansuuntaiseen lopputulokseen saaden lineaarisen korrelaatioyhtälön $PT-INR = 1.24 \times PP-INR - 0.36$; $r=0.92$ (2.0 INR, 0.1; 2.5 INR 0.2; 3.0 INR 0.4).

Odén ja Fahlén (9) ovat, tietämättä menetelmien välisestä tasoerosta, tutkimuksessaan päätyneet "samaa lopputulokseen" kliinisestä näkökulmasta katsottuna käyttäessään tutkimuksessaan Owren-menetelmää. Tutkimuksensa perusteella he suosittelevat hoitoalueen keskiarvon muuttamista arvoon 2.2 INR, kun se tällä hetkellä on 2.5 INR (2.0-3.0). Käytettäessä pohjoismaista Owren- menetelmää trombolastiini-

kamittauksessa potilaat saavat liikaa antikoagulanttilääkitystä n. 0.2-0.5 INR-yksikön verran; virhe on merkittävä hoitoalueen ollessa 2.0-3.0 INR-yksikköä. Virhe ylittää myös edellä esitetyt tavoitearajat trombolastiini-ajalle (bias $< +0.2$ INR) (12). Virheestä johtuen vuotovaara on myös merkittävästi lisääntynyt ja sen pitäisi näkyä kliinisessä työskentelyssä. Poikkeama on mahdollista korjata matemaattisesti (13, 15), mutta se romuttaa kylläkin INR:n alkuperäistä ideaa ja monimutkaistaa rutiinikäytäntöä.

POCT-mittareiden käytön yleistyessä ongelmaksi muodostuu mittaustulosten korrelaatio eri valmistajien POCT-mittareihin ja laboratoriomenetelmiin. Mittausperiaate näissä mittareissa on Quick-menetelmä, joten tasoero Owren menetelmään on periaatteessa sama kuin laboratoriomenetelmällä keskenään. Näytemuoto aiheuttaa lisäongelman POCT- ja laboratorio-Quick-menetelmien väliseen korrelaatioon. Quick-laboratoriomenetelmä on hyvin riippuvainen näytesitraatin pitoisuudesta (0.129 mol/l tai 0.109 mol/l) ja sitraatti vaikuttaa sinänsä myös INR-tuloksiin, kun taas POCT-menetelmissä näytteenä käytetyssä kokoveressä ei ole antikoagulanttia. POCT-mittareilla on vaikeuksia päästä edellä esitettyihin laatuavoitteisiin: CV alle 5 %, analyttisen poikkeaman (bias) $< +0.2$ INR (12).

Onko Quick- vai Owren-menetelmä parempi ?

Määritettäessä potilaiden INR-arvoja (179 potilasta) kahdella eri Quick- reagenssilla havaittiin merkittäviä eroja tulosten välillä. Erot eivät olleet kliinisesti hyväksyttäviä ($\pm 2SD$, $-0.53 - +0.63$).

Sen sijaan mitattaessa INR-arvot 137 potilaasta käyttäen kahta eri Owren- reagenssia oli tulos kliinisesti hyväksyttävä ($\pm 2SD$ from $-0.11 - +0.11$) (16).

Käytettäessä neljää eri kalibrointikittiä ISI:n määrittämiseksi kolmelle eri Quick- ja Owren-reagenssille saatiin merkittävä ero Owren-reagenssien hyväksi (CV 2.4 %) kun taas Quick-reagenssille tuli CV:tä 12.9%. Tehdäessä vertailu menetelmien välillä normaaliplasmaa analysoiden saatiin Quickin CV:ksi 4.02 % ja Owrenin CV:ksi 2.54 %. Laskettaessa absoluuttinen virhe hoitoalueen tavoitearvossa 2.5 INR saadaan virheeksi Quick-menetelmässä 0.16 INR ja Owren-menetelmässä 0.01 INR. Mittaustarkkuus on myös parempi Owren- menetelmällä eri mittausalueilla (17). Mittausepävarmuus kasvaa selkeästi INR:n kasvaessa.

Pohdinta

Trombolastiini-aikeamääritykseen liittyy korkea laatuvaatimus, ja ongelmana on myös suhde globaaliseen hoitosuositukseen, josta kliinikot eivät ole välttämättä tietoisia. Menetelmästä riippuvasta tulostason korjauksesta pitäisi saada konsensusuusitus esim. pohjoismaisella tasolla, jolloin INR-tulostason korjaus voitaisiin tehdä laboratoriossa. INR-tulosten varmistamiseksi tulisi vierianalyttisten mittausten (POCT) takuumiehenä aina olla kliininen laboratorio, koska antikoagulanttihoitoon liittyy merkittävästi riskiä.

Owrenin tromboplastiiniaikamenetelmä on selvästi parempi ja luotettavampi kuin Quickin menetelmä. Owrenin menetelmän käyttöönotto globaalisti kehittäisi merkittävästi INR-tulosten yhdenmukaistamista ja antaisi ratkaisun moniin tämän hetken ongelmiin INR:n käytössä. Se on iso haaste ja vaatii aikaa asian läpiviemiseksi. Owrenin menetelmän käyttöönotto POCT-mittareissa parantaisi myös näiden osalta merkittävästi tulosten luotettavuutta.

Kirjallisuus

1. Warner E D, Brinkhous K M, Smith H P. The titration of prothrombin in certain plasmas. Arch Pathol 1934;18: 587.
2. Quick A J, Stanley-Brown M, Bancroft F W. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci 1935;190:501-11.
3. Quick A J. The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice. J Biol Chem 1935;109:73-4.
4. Owren P A. Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet 1959;2:754-8.
5. Horsti J. Prothrombin Time, Evaluation of determination methods, Acta Universitatis Tampereensis 888, 2002, Tampere University Press, Tampere, (<http://acta.uta.fi>), 31,21.
6. Syrjälä M. INR:n (International Normalized Ratio) käyttö suun kautta otettavan antikoagulanttihoidon annessäätelyssä ja INR-hoitoalueet. Suom Lääkäril 2000; 55:1105-7.
7. Syrjälä M. Antikoagulanttihoito: Mihin olemme menossa? Moodi 2003;2:72-3.
8. Hirsh J, Dalen J E, Anderson DR, ym. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998;114: 445-69.
9. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BMJ 2002; 325: 1073-5.
10. Lassen J F, Brandslund I, Antonsen S. International normalised ratio for prothrombin times in patients

taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements Clin Chem 1995;41: 444-7.

11. Pohjavaara S, Malminiemi O, Kouri T. Preanalytiikka alueellisessa laboratoriotuotinnassa. Suom Lääkäril 2003; 58: 399-403.

12. Kjeldsen J, Lassen J F, Petersen PH, Brandslund I. Biological variation of International Normalised Ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality. Clin Chem 1997;43:2175-82.

13. Horsti J. Agreement of Owren and Quick prothrombin times: effects of citrate and calcium concentrations and International Sensitivity Index correction. Clin Chem 2001;47:940-4.

14. Haraldsson HM, Ölundarson PT, Einarsdóttir KA, ym. Performance of prothrombin-proconvertin time as a monitoring test of oral anticoagulation therapy. Am J Clin Path 1997;107:672-80.

15. Horsti J. Tromboplastiiniaika INR yksiköissä. Suom Lääkäril 2001; 56:3825-6.

16. Horsti J. Comparison of Quick and Owren prothrombin time with regard to the harmonisation of the International Normalised Ratio (INR) system. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 399-403.

17. Horsti J. Has Quick or Owren prothrombin time method the advantage in harmonisation for the International Normalized Ratio system? Blood Coag Fibrinol 2002; 13:641-6.

Kirjoittaja

JUHA HORSTI,

FT, kliininen kemia, sairaalakemisti

Laboratoriokeskus, Tays

PL 2000, 33521 Tampere

puh. 03 247 5290

email:juha.horsti@pshp.fi

ERILAB-yhtiöt fuusioituivat Reagentia Oy:ksi

Erilab Oy:n kokonaan omistama tytäryhtiö Reagentia Oy on fuusioitu emoyhtiönsä 31.7.2003. Fuusioyhtiö jatkaa nimellä Reagentia Oy. Yhtiön toimitusjohtajaksi on nimitetty dosentti **Markku Parviainen**, FT eMBA.

Nimityksiä

Oriola Oy Prolab

Laboratoriohoitaja **Liisa Paljakka** on nimitetty Oriola Oy Prolabin asiakaspalvelun esimieheksi 23.6.2003 alkaen.

Hänen tehtävänä on vastata Prolabin asiakaspalvelun ja tarjoustoiminnan sujuvuudesta ja toimintojen edelleen kehittämisestä.



LABORATORIOTYÖN PERINNE TALTEEN!

Suomen Bioanalytikkoliitto ry järjestää yhdessä Suomalaisen Kirjallisuuden Seuran kansanrunousarkiston kanssa keruukilpailun, jonka avulla kerätään talteen tietoa, käsityksiä ja muistoja laboratoriotyöstä 1950-luvulta nykypäivään. Keruulla pyritään kartoittamaan, minkälaista kliininen laboratoriotyö oli ennen ja millaista se on nyt.

Keruulla juhlistetaan Bioanalytikkoliiton pian 50 vuotta kestänyttä toimintaa. Aineistoa tullaan hyödyntämään historiikissa, joka julkaistaan tammikuussa 2008. Muistitiedon keruulla on huomattava kulttuurihistoriallinen merkitys, sillä alkuperäiset kilpailuvastaukset tullaan arkistoimaan Helsinkiin Suomalaisen Kirjallisuuden Seuran kansanrunousarkistoon, missä ne ovat muun muistitietoaineiston tavoin tulevaisuudessa tutkijoiden käytettävissä.

Tervetulleita ovat kaikenlaiset kliinisten laboratorioden henkilökunnan (laboratoriohoitajat, bioanalytikot, kemistit, lääkärit, osastosihteerit jne.) ja hoito-osastoil-

la työskentelevien (työskennelleiden) yhteistyökumppanien ja potilaiden kertomukset, myös aivan viime vuosilta. Kerro tositapauksia, kuvaile tilanteita ja sattumuksia, muistele persoonallisuuksia, kerro muutoksista, kerro kokemuksistasi. Muistatko kaskuja ja sanontoja? Halutessasi voit käyttää oman alasi ronskiakin slangia.

Osallistu tähän yhteiseen perinteen keruuseen!

Laboratoriotyön muistitiedon keruukilpailuaika on 1.6.2003–31.1.2004. Palkintoina jaetaan yhteensä 1720 euroa. Lisäksi jaetaan kirjapalkintoja.

Tarkemmat tiedot keruukilpailusta osoitteessa www.bioanalytikkoliitto.fi

ja Bioanalytikkoliiton toimistosta puh. 09-1552632
Email toimisto@bioanalytikkoliitto.fi

Tässä vinkkejä muistisi virkistämiseksi:

- Miksi hakeuduit tähän ammattiin?
- Miten lähipiirisi suhtautui valintaasi?
- Kokemuksesi koulutuksesta?
- Minkälaisia olivat ensimmäiset työkokemuksesi?
- Minkälaista koulutusta on tarvinnut hankkia ammattitaidon ylläpitämiseksi?
- Ammatin sisäinen eriytyminen, erikoistuminen?
- Työasuihin liittyvät muistot?
- Ammatti-identiteetti?
- Minkälaisia työmenetelmiä, työvälineitä ja laitteita käytettiin?
- Miten työ on muuttunut?
- Henkilösuhteet ja hierarkiat työyhteisössä?
- Minkälaisia eroja työyhteisöissä on ollut?
- Työn arvostus?
- Kerro potilaiden peloista
- Potilaskontaktien ja analytiikan merkitys ja arvostus?
- Asiakkaina lapset ja lasten vanhemmat? Vanhukset?
- Minkälaisia vaaratilanteita olet kohdannut? Tapaturmat?
- Miten ja mille olet työssäsi altistunut?
- Työturvallisuus?
- Potilaiden kokemukset ovat myös tervetulleita
- Yhteistyö hoito-osastojen kanssa

Väitöskirja

Luuta hajottavan entsyymin kolmiulotteinen rakenne ja toiminnan tutkiminen



Helena Kaija

Osteoporoosi eli luukato tarkoittaa luuston haurastumista. Perinnöllisten tekijöiden ja ravintotekijöiden lisäksi eräät sairaudet voivat aiheuttaa luuston tavanomaista runsaampaa haurastumista. Naisilla osteoporoosia esiintyy hormonaalisista syistä enemmän kuin miehillä.

Uusia lääkkeitä osteoporoosin ehkäisyyn ja hoitoon kehitetään koko ajan. Luun lisääntynyttä hajotusta voidaan vähentää vaikuttamalla luuta hajottavien solujen toimintaan. Tässä tutkimuksessa on kuvattu tartraatti-resistentin happaman fosfaatin kolmiulotteinen raken-

ne kristallografista rakennetutkimusta käyttäen ja tutkittu entsyymin toimintaa. Tämän entsyymin ilmenemisen ja toiminnan luuta hajottavissa soluissa tiedetään olevan suorassa yhteydessä luun hajotuksen määrään.

Kristallografista rakennetutkimusta varten tarvitaan suuri määrä entsyymiproteiinia. Riittävän määrän saaminen luukudoksesta puhdistamalla on vaikeaa. Tässä tutkimuksessa käytettiin yhdistelmä-DNA-tekniikkaa, jolloin proteiinia voidaan tuottaa soluviljelmässä, tässä tapauksessa hyönteissoluja käyttäen.

Entsyyminä valmistettiin myös muunneltuja muotoja, jolloin voitiin todeta, mitkä aktiivisen keskuksen rakenneosat ovat toiminnalle välttämättömiä. Tästä tutkimuksesta saatavaa tietoa voidaan käyttää hyväksi, kun kehitetään lääkkeitä, jotka vaikuttavat tämän luuta hajottavan entsyymin toimintaa estävästi.

Väitöskirja tarkastettiin Oulun yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa 13.9.2002. Väitöskirjan ohjaajana toimi professori Pirkko Vihko ja vastaväittäjänä professori Jyrki Heino Jyväskylän yliopistosta.

HELENA KAIJA,
filosofian kandidaatti, hammaslääketieteen lisensiaatti
Molekyylendokrinologian tutkimusyksikkö
Oulun yliopisto
<http://herkules.oulu.fi/isbn9514267761/>

SIHTEERIN PALSTA

Laivakokous

SKKY:n perinteinen laivakokous-risteily Tukholmaan Rikstämman järjestetään 26. -28.11. 2003. Laiva on Viking Line Gabriella ja matkan aikataulu on seuraava:

keskiviikko 26.11.
klo 17.30 lähtö Helsingistä
torstai 27.11. klo 9.30+1
tulo Tukholmaan
torstai 27.11. klo 16.50
lähtö Tukholmasta
perjantai 28.11. klo 9.55+1
tulo Helsinkiin

Koulutuspäivien ohjelmassa on ensimmäisenä päivänä **Tulehdusreaktioiden kliiniskemiallista laborato-**

riodiagnostiikkaa ja toisena päivänä **Ajankohtaista kliinistä kemiaa**. Alustava ohjelma ohessa.

Matkan hinta A-luokan kahden hengen hytissä 252 €, A-luokan yhden hengen hytissä 303 €. Hintaan sisältyy meriaamiainen, a la carte illallinen ja kokouskahvit menettellen.

Ilmoittautuminen Kuopion matkatoimistoon, Marke Ruonakangas, puh 010 826 6501 tai email marke.ruonakangas@smt.fi lokakuun 17. päivään mennessä.

Sääntömääräinen syyskokous

SKKY:n syyskokous pidetään keskiviikkona 26.11.2003 klo 15.00-15.30 Viking Linen Gabriella-laivala.

Esityslista:

1. Valitaan kokouksen puheenjohtaja ja sihteeri

2. Valitaan kaksi pöytäkirjan tarkastajaa
3. Hyväksytään johtokunnan laatima toimintasuunnitelma ja talousarvio
4. Päätetään jäsenmaksun suuruudesta
5. Valitaan johtokunnan puheenjohtaja ja muut jäsenet sekä määrätään valituista jäsenistä varapuheenjohtaja, sihteeri ja rahastonhoitaja
6. Valitaan kaksi tilintarkastajaa ja yksi varatilintarkastaja
7. Käsitellään muut johtokunnan ja jäsenten esittämät asiat

Uusia jäseniä

Johtokunta on kokouksessaan 1.9. 2003 hyväksynyt uusiksi jäseniksi Malin Löfbergin ja Piia Aarnisaloon.

Syysterveisin

JAANA IKONEN-TOIVANEN
sihteeri

OHJELMA

KESKIVIIKKO 26.11.2003

Tulehdusreaktioiden kliiniskemiallista laboratoriodiagnostiikkaa

- 15.40-15.50 Avaus
15.50-16.20 Tulehdusreaktioiden systeemibiologiaa
Dosentti Risto Renkonen, Biomedicum ja Haartman Instituutti, HY
16.20-16.50 Prokalsitoniini
Erikoislääkäri Annika Takala, Haartman Instituutti, HY
16.50-17.10 Fagosyttiaktivaatiotutkimukset
Professori Heikki Repo, HYKS-Sisätaudit
17.10-17.50 Tauko
17.50-18.20 Kaupallisia puheenvuoroja
18.20-18.50 Tulehdusreaktion diagnostiikasta laboratorion näkökulmasta
Dosentti Kari Pulkki, HYKS-laboratoriodiagnostiikka
18.50-19.20 Herkkä CRP
Dosentti Aimo Harmoinen, TAYS, Laboratoriokeskus
Klo 21.00- Illallinen

TORSTAI 27.11.2003

Koulutuspäivä: Ajankohtaista kliinistä kemiaa

- 16.30-17.00 Miten voimme todeta nivelreuman ja seurata sen kulkua laboratoriotutkimuksilla
Professori Juha Risteli, OY
17.00-17.30 IVD-direktiivi
Ylilääkäri Kimmo Linnavuori, Lääkelaitos
17.30-18.10 Tauko
18.10-18.40 Kaupallisia puheenvuoroja
18.40-19.10 Käyttökokeuksia POC-glukoosimittareiden kytkemisestä sairaalan tietojärjestelmään
Sairaalakemisti Erkki Halonen, Satakunnan keskussairaala
19.10-19.30 Viimehetken uutisia viitearvoprojektista
Lääketieteellinen johtaja Jarkko Ihalainen, Medix Laboratoriot
Erikoislääkäri Veli Kairisto, TYKS-Laboratoriot
Klo 21.00- Illallinen

The **ASTRUP**

PRIZE

2004

The board of the Poul Astrup Foundation, in cooperation with the Danish Society for Clinical Chemistry, arranges a prize competition to reward contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The competition takes place every second year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry.

Researchers or research groups in Scandinavia are requested to submit anonymously an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must not have been published before in its present form. Abstracts and a letter stating the name of the author(s), which must be received by January 02, 2004 at the latest, should be addressed to:

Mr. Carl C. Holbek, Scientific Advisor
Radiometer Medical A/S
Åkandevej 21
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Approximately of February 1, 2004 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions, to be presented by the authors at the XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry, Malmö, April 24-27, 2004. The speakers will be reimbursed for all expenses related to congress participation, travelling (within Scandinavia), and accommodation. Research groups are, therefore, kindly requested to name one representative of the group to present the group's work. The individual presentation should not exceed twenty minutes and will be followed by a free discussion.

It is the plan to publish the works as a supplement to The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000.00, a second prize of DKK 30,000.00, and a third prize of DKK 10,000.00.

RADIOMETER
COPENHAGEN 

Hannu Huhtala

Sunnuntaina 7 syyskuuta 2003 poistui äkillisesti keskuudestamme Kainuun keskussairaalan pitkäaikainen kemisti, filosofian maisteri Hannu Huhtala. Hän oli syntynyt Oulussa 7.1.1944.

Hannu kävi koulunsa Oulussa ja kirjoitti ylioppilaaksi vuonna 1964. Filosofian kandidaatin tutkinnon hän suoritti Oulun yliopistossa vuonna 1974. Kemistin uran hän aloitti työskentelemällä apulaiskemistinä Oulun Diagonissalaitoksen laboratoriossa. Kemistiksi valmistumisen jälkeen hänelle tarjoutui mahdollisuus työskennellä Keskipohjamaan keskussairaalan laboratoriossa, jossa hän innokkaana nuorena kemistinä teki rutiinityönsä ohessa tutkimustyötä polyamiinien yhteydestä syöpäsairauksiin. Vuonna 1975 hänelle tarjottiin kemistin paikkaa Kainuun keskussairaalaan, jonka hän ottikin vastaan 1.11.1975. Tässä tehtävässä hän toimikin äkilliseen poismenoonsa saakka. Varsinaisen virkatyön ohella Hannu oli aktiivinen konsulttoivana kemistinä, hän teki yhteistyötä monien kliinisen laboratorioalan tahojen kanssa. Vahvan ATK-osaamisen avulla hän käänsi suomen kielelle mm. useita laitteistojen käsikirjoja.

Hannu Huhtala oli tehtävänsä sitoutunut, persoonallinen ja pidetty henkilö työyhteisössään. Jo olemukseltaan hän oli kunnon vanhanajan Kemisti isolla K:lla. Yksikään kliinisen laboratorion erikoisala ei ollut hänelle vieras. Työssään Hannu oli hyvin tarkka ja perusteellinen ja hän odotti vastaavaa myös työkuumppaneil-



In Memoriam

taan ja yhteistyötahoiltaan. Hannu oli aktiivinen ATK-sovellutusten hyödyntäjä ja tapasikin olla työyhteisömme ensimmäinen, joka sovelsi käytäntöön ohjelmistojen tai laitteistojen uudet ominaisuudet.

Vapaa-aikaansa Hannu Huhtala vietti mielellään poikiensa parissa. Hänet muistetaan yhtenä aktiivisimmista jääkiekkjoukkue Kajaanin Hokin junioreiden tukihenkilöistä. Viime aikoina Hannun vapaa-aika kului kädenharrasteiden mm. puutöiden parissa. Hänen lahjakkuutensa erilaisten koriste- ja käyttöesineiden valmistamisessa on muistikuvista päällimmäisenä kaikkien hänet tuntevien mielesä. Vaeltaminen luonnossa ja sen antimien keräily oli myös Hannun

eräitä lempipuuhia. Kainuun ja lapin erämaat tulivatkin näillä matkoilla hänelle varsin tutuiksi. Ystävät ja tuttavat saattoivatkin turvautua hänen apuunsa patikointiretkiä tai marjan poimintaa suunnitelleessaan. Luonnonantimien keräämisestä täytyy ehdottomasti mainita keväinen korvasienten kerääminen ja kuivaaminen, mikä oli hänelle mieluisaa puuhaa.

Hannu oli vanhemman erinomaiset teoreettiset taudat omaavan kemistisukupolven edustaja. Hänessä olemme menettäneet monipuolisen osaajan kliinisen laboratorioalan alalta.

KARI ÅKERMAN

Jan Jägerroos

Jani menehtyi yllättäen 8.9.2003. Janissa menetimme ihmisen, joka jo nuorena poikana erottui muista. Lennokkien pienoismalleja innokkaasti rakenteleva koulupoika haaveili lentäjän urasta.

Ei tullut Janista lentäjää, vaan tuli aluksi HYKS:aan laboratoriohoitaja, sittemmin vuodesta 1988 kaupallisen puolen myyntiedustaja.

Janista kehittyi työvuosiensa aikana hemostaasin asiantuntija ja hän koki sen kaikkein lähimmäksi työtehtäväkseen. Viimeiset viisi vuotta Jani toimi Triolab Oy:ssä hemostaasituotteiden tuotepäällikkönä.

Vapaa-aikoinaan Jani oli seikkailija ja ympäri maailmaa matkusteleva kokija, jonka saattoi tavata Pariisissa, Milanossa tai Los Angelesissa.

Himalaja jäi valloittamatta suunnitelmista huolimatta.

Matkojen varsille mahtui sattumuksia. Lokakuinen kanoottiretki 1970-luvulla Jongunjoella päättyi säkkipimeään tukkiränniin. Rännin jälkeen kanootti kaatui ja kiertyi koskessa pistävän kiven ympäri kun banaaninkuori.

Kanoottimatkasta rasittunut meloja uinahti sitten paluumatkalla Muna-Volvonsa rattiin ja oli vähällä ajaa Kallansillan kaiteesta ulos.



In Memoriam

Jani oli ystävä, joka rakasti omiaan yli kaiken. Särmiikyydestään huolimatta hän viihtyi seuroissa ja hänet tunnettiin itseironiastaan ja joskus kovaltakin tuntuva suoruudestaan.

Jan oli työstään innostunut. Hän paneutui siihen ja oli rehellisen epäileväinen kaikkea uutta kohtaan.

Työtoverina Jani oli haastava, esimiehenä ihmiseen luottava ja vastuuta antava sekä alaisena sparraava.

Ystävänä Jani ei ollut helppo; hän vaati paljon, mutta samalla myös antoi paljon. Janiin saattoi luottaa sataprosenttisesti. Janin huumori oli mustaa, eivätkä kaikki sitä aina huumoriksi ymmärtäneet.

Jani harrasti lukemista ja rakasti ruuanlaittoa. Hän retkeili, kalasti ja erityisesti viimeisinä vuosinaan löysi uudelleen moottoripyöräilyn.

Jani lähti kun koivussa kellastui lehti ja me kaikki kaipaamme häntä.

KAI RANTANEN JA TIMO TUOVINEN

KEMIA 2003 KEMIAN PÄIVÄT

11.-13.11.2003
HELSINGIN MESSUKESKUS

Kliininen kemia
Tiistai/Tuesday 11.11.2003
Kokoussali/Congress Hall: C2

Puheenjohtaja sairaalakemisti Kari Åkerman, Kainuun keskussairaala

- 12.00 **Avaus**
Sairaalakemisti Kari Åkerman
- 12.10 **Terveystuotepalvelujen vaihtoehtoiset tuottamistavat ja henkilökunnan asema**
Varatuomari Mika Hämäläinen, Tehy ry
- 13.10 **Yhteisvoimin visiosta toteutukseen**
Henkilöstöpäällikkö Raili Rantanen, Medix Laboratoriot Oy
- 14.10 **Tauko**
- 14.30 **Hyytymis- ja EDTA-näyteputket – ongelmat ja ratkaisut**
Sairaalakemisti Tuula Metso, HYKS-Laboratorio-diagnostiikka
- 15.00 **Tyypin 2 diabeteksen hoito**
Dos. Tiinamajja Tuomi, HYKS, Diabetesklinikka
- 15.30 **Lapsipotilaiden näytteenoton erityispiirteitä**
Erikoislaboratoriohoitaja Marja Nikiforow,
HYKS-Laboratoriodiagnostiikka, lasten ja nuorten sairaala
- 16.00 **Sairaalakemistit ry:n syyskokous**

Keskiviikko/Wednesday 12.11.2003
Kokoussali/Congress Hall: C2

Puheenjohtaja dos. Aimo Harmoinen, TAYS, Laboratoriokeskus

- 9.00 **Avaus**
Dos. Aimo Harmoinen
- 9.10 **Munuaisten rakenne ja toiminta**
Dos. Ilpo Ala-Houhala, TAYS
- 9.55 **Munuaisten toiminnan tutkiminen (kliiniskemialliset tutkimukset)**
Dos. Aimo Harmoinen, TAYS, laboratoriokeskus
- 10.25 **Munuaisten toiminnan tutkiminen (isotooppi-tutkimukset)**
Dos. Matti Koskinen, TAYS
- 10.55 **Lasten munuaistutkimusten erityispiirteet**
Dos. Marja Ala-Houhala, TAYS, lastenklinikka
- 11.30 **Lounastauko**
Puheenjohtaja sairaalakemisti Ritva Mäntykoski, Hyvinkään sairaala
- 13.00 **Käytös- ja tapakulttuuri työilmapiirin osatekijänä**
Tapakulttuurineuvoja Markus H. Korhonen, vapaa tutkija ja esitelmöitsijä
- 14.00 **Tauko**
- 14.20 **Näkökohtia LC/MS:n soveltuvuudesta kliinisen kemian laboratorioon**
Dos. Ursula Turpeinen, HYKS-Laboratoriodiagnostiikka
- 15.00 **DNA rikostutkinnassa – DNA-vertailunäytteiden otto**
Rikostekemisti Matti Karjalainen, KRP, rikostekninen laboratorio
- 15.30 **CDT:n määrittäminen kapillaarielektroforeesimenetelmällä**
Sairaalakemisti Annukka Mäki, VITA-Terveyspalvelut Oy
- 16.00 **Päätös**
Sairaalakemisti Ritva Mäntykoski

Osanottomaksut kongressiin:

	jäsen	ei-jäsen
Kauppa, teollisuus ja yksityiset tutkimuslaitokset	280	330
Julkinen sektori ja tutkimuslaitokset	140	190
Opiskelijat, eläkeläiset, työttömät	30	60
Posterin esittäjät ja jatko-opiskelijat	75	75

HUOM! Osanottomaksuun sisältyy lounas kahtena kongressipäivänä Messukeskuksen Amica- ravintoloissa.

Lisää tietoa kongressiohjelmasta, osallistumismaksuista sekä ilmoittautumislomake tulostettavssa muodossa löytyvät Suomen Kemian Seuran kotisivuilta

<http://www.kemianseura.fi/KP03/kemianp.html>



Suomalaiset kahmivat useita palkintoja Barcelonassa

Euroopan Kliinisen Kemian kongressissa Barcelonassa jaettiin useita palkintoja.

Kongressin avajaisten yhteydessä jaettiin IFCC/Beckman Coulter Protein Award, "Biological & Cellular Applications of Proteins in Medical Laboratory". Kilpailuun oli lähetetty yhteensä 17 posteria, joista 6 valittiin finaaliin pitämään suullinen esitys IFCC/Beckman Coulter -konferenssissa. Esitysten perusteella "Steering Committee" valitsi voittajat. Tänä vuonna tämä palkinto jaettiin kahdelle ja palkinnon saivat suomalainen Susann Eriksson Turun yliopistosta ja ruotsalainen Lena Carlsson. Susann Erikssonin posterin aihe oli "Improved early detection of myocardial damage using a novel cardiac troponin I assay with reduced disturbance from a commonly occurring interfering factor". Lena Carlssonin aihe oli "Human prostate proteome".

EDMA-symposiumissa jaettiin IFCC-EDMA-palkinto (IFCC-EDMA Award for Evidence of Effectiveness of Laboratory Tests) kolmelle julkaisulle. Tästä palkinnosta päätti IFCC-EDMA Awards Committee, joka teki valintansa 38:sta EDMA:lle lähetetystä julkaisusta. Parhaimmaksi julkaisuksi arvioitiin julkaisu Colombo M. et al. (2003) Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Risks of Coronary Artery Disease. Clin Chem. 49:327-330. Toiseksi sijoittui saksalainen julkaisu Nowak-Göttl U. et al. (2002) Prospective Assessment of Risk Factors for Recurrent Stroke during Childhood – a 5-year Follow-up Study. The Lancet. 360:1540-1545. Kolmanneksi sijoittui suomalaisen Patrik Finnen julkaisu (Finne P. et al. (2002) Estimation of Prostate Cancer Risk on the Basis of Total and free Prostate-Specific Antigen, Prostate Volume and Digital Rectal Examination. European Urology. 41: 619-627. Patrik Finne työskentelee Helsingin yliopistossa. Kaikki kolme kirjoittajaa pitivät erinomaiset esitelmät julkaisuistaan EDMA-symposiumissa.

Suomalaiset menestyivät myös posterikilpailussa. Posteripalkinnon, Elsas Forum Award'in, myönsi ELAS Italia (European Ligand Assay Society). Tämän posteripalkinnon voitti Pauliina Niemelä Turun yliopistosta. Hänen posterinsa aihe oli "A novel assay for nicked, multi-chain free PSA (prostate-specific antigen) enhances discrimination of prostate cancer cases from men with no cancer and mildly elevated PSA levels".

Toivottavasti tämä Barcelonan menestys innostaa kliinisen kemian tutkijoita osallistumaan tulevaisuudessakin kilpailemaan palkinnoista, joita jaetaan eri kongressien yhteydessä.

PÄIVI LAITINEN



DIAGNOSTICA
WORLDWIDE

Human

www.human.de



Tamro
MED-LAB

Tamro MedLab Oy
Asiakaspalvelu, p. 020 445 3801
medlab.asiakaspalvelu@tamro.com

ISO 9001 -sertifioitu yritys

Onko arvaus parempi kuin immunoanalyysi naisten testosteronin määrittämiseksi?

Tämä huolestuttava kysymys esitettiin Clinical Chemistryn elokuun numeron editoriaalissa. Perusteena testosteronin immunomääritysten kyseenalaistamiselle on laaja evaluaatio, jonka Taieb et al. (2003) julkaisivat saman lehden numerossa ja jossa he olivat verranneet kymmentä eri kaupallisesti saatavaa automaattista testosteronin immunomääritystä kaasukromatografia-massaspektrometriseen metodiin. He päätyivät lopputulokseen, että jokainen tutkimuksessa testattu immunomääritysmenetelmä antoi väärän tuloksen, keskimäärin immunomääritysten tulokset olivat 46% korkeampia kuin massaspektrometrillä menetillä saadut ja joissakin tapauksissa ero oli jopa viisinkertainen. Toisin sanoen ovatko tulokset, jotka poikkeavat todellisesta arvosta 200-500%, hyväksyttävissä? Näinollen editoriaalissa aivan oikeutetusti ehdotetaan, että eikö arvausmenetel-

mä olisi tarkempi ja halvempi sekä nopeampi tapa saada naisten testosteronitulos selville ilman, että tarvitsisi edes ottaa näytettä. Loppupäätelmänä on, että testatut immunomääritykset eivät ole luotettavia naisten eikä lasten näytteille, joissa testosteronipitoisuudet ovat matalia. Niinpä laboratorioalan ammattilaisten ei tulisi olla missään tekemisissä sellaisten testien kanssa, jotka toimivat yhtä huonosti tai huonommin kuin hyvä arvaus. (UT)

Alkuperäisjulkaisu:

Taieb J et al. Testosterone measured by ten immunoassays and by isotopedilution gas chromatography mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Clin Chem 2003; 49: 1371-85.

Häiritsevätkö hemoglobiinivariantit edelleen HbA_{1c} -määrittämistä?

Näin tuntuu edelleen olevan, sillä aina silloin tällöin julkaistaan töitä, joissa glykohemoglobiinitulos on joko poikkeuksellisen matala (Friess et al.) tai korkea. Asia on jatkuvasti ajankohtainen myös meillä Suomessa, vaikka hemoglobiinivariantteja omaavia potilaita onkin suhteellisen vähän. Heidän määränsä tosin on kasvussa, sillä maahanmuuttajilla esiintyy variantteja useammin kuin suomalaisessa väestössä keskimäärin. Glykohemoglobiinimäärityksiä tehdään edelleen paljon ja usealla eri metodilla, joista kationinvaihtokromatografiset menetit lienevät tavallisimpia. Variantit voivat häiritä glykohemoglobiinimääritystä joko nostamalla tai laskemalla HbA_{1c}-tulosta riippuen metodista ja variantista. Tällä hetkellä tunnetaan noin 850 hemoglobiinivarianttia, jotka voivat potentiaalisesti häiritä glykohemoglobiinimääritystä. Variantit voidaan kuitenkin useimmissa tapauksissa havaita ja jopa identifioida tar-

kastelemalla kromatogrammia visuaalisesti. Sitä vastoin immunomääritykset eivät tunnista niitä. Affiniteettikromatografiset menetit ovat vähiten herkkiä varianttien aiheuttamille häiriöille, mutta nekin eivät identifioi varianttia. Ionivaihtomenetelmien tuottamien kromatogrammien visuaalinen tarkastelu on ensiarvoisen tärkeää, jotta mahdollisimman pitkälle välttyttäisiin varianttien aiheuttamilta vääriltä glykohemoglobiinitulosilta. Loppupäätelmänä otsikon esittämään kysymykseen on kuitenkin edelleen, että kyllä häiritsevät, vaikka suurimassa osassa hemoglobiнопatioita HbA_{1c} pystytäänkin luotettavasti mittaamaan. (UT)

Alkuperäisjulkaisu:

Friess et al. (2003) Clin Chem 49:1412-5; Nakanishi et al. (2003) Clin Chem 49:829-31.

KONGRESSI-KALENTERI

Koulutus- ja kongressikalenterin ylläpidosta vastaa dos. Kari Savolainen (KYS, Kliinisen kemian osasto, FIN-70211 Kuopio, puh 017-173176, fax 017-173179, e-mail kari.savolainen@kuh.fi). Tiedot uusista kongresseista ja koulutus-tilaisuuksista ovat tervetulleita. Kongressitiedon yhteydessä on maininta, jos ryhmämatka on järjestetty. Uuden kongressitiedon yhteydessä on merkintä *. Kalenteri on saatavana myös elektronisessa muodossa www-dokumenttina osoitteessa:
<http://personal.inet.fi/private/ilkka.penttila>.

2003

23.10.-25.10

6. Danske kongres i Klinisk Biokemi 2003, Holmen, Kobenhagen, Denmark; soren@biobase.dk, www.dskbkongress2003.dk

30.10.-1.11.

San Diego Conference 2003, Cool Tools III: New Technologies for Molecular Diagnostics, Baltimore, MD, USA; www.aacc.org/meetings

6.11.-7.11.*

Laboratory Automation 2003: Customization Solutions That Work, The Pan Pacific Hotel, San Francisco, CA, USA Information: <http://www.aacc.org/meetings/labauto/>

8.11.-13.11.*

Society for Neuroscience (SfN), New Orleans, LA, USA; www.sfn.org

11.11.-13.11.

KEMIA 2003 KEMIAN PÄIVÄT, Kliinisen Kemian ohjelmassa laboratoriohenkilökunta ja organisaatiot, munuaistutkimukset ja verenhonnuksilääkkeisiin liittyvät tutkimukset; toimisto@kemianseura.fi

12.11.-15.11.*

JIB 2003, The Annual Meeting of Medical Biologists, Paris, France; www.sdbio.fr

19.11.-22.11.

MEDICA 2003, Düsseldorf, Germany; <http://www.medica.de>

20.11.-22.11.

LabMed 2003, Providence, Rhode Island; www.aacc.org/meetings

21.11.-22.11.*

Meeting of the Association for Molecular Pathology, Orlando, FL, USA; Information: <http://www.nccls.org>

26.11.-28.11.

SKKY:n laivakokous ja Rikstämman näyttely (mm. Tulehdusreaktioiden laboratorioanalytiikka), Helsinki – Tukholma; tiedustelut Jaana Ikonen-Toivanen, e-mail: jaana.toivanen@lpshp.fi

2004

25.2.-28.2.*

48th Annual Meeting of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research, Hamburg, Germany; Information: Email: hanno.riess@charite.de

18.3.-19.3.*

Quality in the spotlight Conference with focus on "targets and target values in laboratory medicine". Conference Center Elzenveld, Antwerp, Belgium; Information: <http://www.qualityspotlight.com>

28.3.-1.4.*

227th Meeting of the American Chemical Society, Anaheim, CA, USA; Information: <http://www.acs.org/meetings/welcome.htm>

21.4.-24.4.

5th International Symposium on Women's Health and Menopause – New Strategies-Improved Quality of Life, Florence, Italy; e-mail: info@lorenzinfoundation.org

24.4.-27.4.

The XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry – The Diagnostic Perspective, Malmö, Sweden; per.simonsson@klkemi.mas.lu.se, <http://www.nfkk2004.org>

29.4.-30.4.*

36 th Annual Oad Ridge Conference Pushing the Technology Envelope: An Exploration of the Future of Clinical Laboratory Testing, San Jose, CA, USA; Information: <http://www.aacc.org/meetings/>

12.5.-13.5.*

Jerring Symposium 2004: Trends in Pediatrics, from Clinical Research to patient care, Stockholm, Sweden; www.jerringfonden.org

21.5.-22.5.*

Arnold O. Beckman Conference: Guidelines for Acute Coronary Syndromes and Heart Failure, Boston, MA, USA; Information: <http://www.aacc.org/meetings/>

11.7.-16.7.*

10th International Congress of Toxicology, Tampere, Finland; Information: ictx2004@congreszon.fi; <http://www.ictx.org>

Information: ictx2004@congreszon.fi; <http://www.ictx.org>

25.7.-29.7.*

56th AACC 2004 Annual Meeting and Clinical Lab Expo, Los Angeles, CA, USA; Information: <http://www.aacc.org/meetings/>

25.7.-29.7.*

Point of Care Testing LMPCG, Los Angeles, CA, USA; Information: <http://www.nacb.org/meetings.stm/>

22.8.-26.8.*

228th Meeting of the American Chemical Society, Philadelphia, PA, USA; Information: <http://www.acs.org/meetings/welcome.htm>

1.9.-4.9.

International Society of Endocrinology Congress 2004, Lisbon, Portugal; ISE, tel: +44,20,76064012, fax: +44,20,77964676, e-mail: l.h.rees@mds.qmw.ac.uk

4.9.-8.9.

European Association Nuclear Medicine Congress, Helsinki, Finland; <http://www.eanm2004.com/general.html>

2005

13.3.-17.3.*

229th Meeting of the American Chemical Society, San Diego, CA, USA; Information: <http://www.acs.org/meetings/welcome.htm>

8.5.-12.5.

16th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and 'Focus 2005' National Meeting of the Association of Clinical Biochemists. Scottish Exhibition and Conference Centre, Glasgow, UK; Information: <http://www.glasgow2005.org/>

24.7.-28.7.*

XIX International Congress of Clinical Chemistry and 57th IFCC/AACC 2005 Annual Meeting, Orlando, FL, USA; Information: <http://www.aacc.org/>; <http://www.ifcc.org/>

28.8.-1.9.*

230th Meeting of the American Chemical Society, Washington, DC, USA; Information: <http://www.acs.org/meetings/welcome.htm>