

Kansi:

ORION DIAGNOSTICA

Inverness Medical on ostanut Abbott TestPack-
tuoteperheen ja tämän myötä tuotteiden jakelu
on siirtynyt Orion Diagnosticaan 2.2.2004 alkaen.
Lisätietoja: Niina Koivu tuotepäällikkö puh. 010 429 2747
Sähköposti: niina.koivu@oriondiagnostica.fi

Päätoimittajat:

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

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

Toimituskunta:

Aimo Harmoinen (03) 3117 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) 3117 6533, fax (03) 3117 5554
e-mail aimo.harmoinen@tays.fi

Tilaukset ja osoitteenmuutokset:

Jaana Ikonen-Toivanen
(016) 243 643, fax (016) 243 657
e-mail jaana.toivanen@lpshep.fi

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:

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



TMI LEHTIAPU/TEKSTITASO OY & OFFSET
Tampere 2004

Sisältö

*Uusi vuosi edessä, vanha takana –
nyt on välitilinteon aika!*

Henrik Alfthan ja Marjaana Ellfolk 3

*Verenkuvaparametrien säilyvyydet kuivissa
K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa*

Leena Tervo, Auli Kähärä-Uppgård,
Annukka Mäki ja Teddy Weber 4

Luun hajoamisen biokemialliset merkkiaineet

Jussi Halleen 13

Väitöskirja

D-vitamiinireseptorin rakenne ja toiminta

Kari Juntunen 17

Sihteerin palsta 18

Kongressikalenteri 21

Uusi vuosi edessä, vanha takana – nyt on välitilinteon aika!

Vuosi sitten tammikuussa Kliinlab-lehti sai uuden toimituskunnan.

”Päätoimitus” siirtyi kahdelle henkilölle lehdellä oltua aikaisemmin ”vain” yksi päätoimittaja. Moni saattoi ihmetellä ratkaisua ja aprikoida sen toimivuutta, itse lupasimme ”kestää” ainakin vuoden, tuli mitä tuli. Vuoden kokemuksen pohjalta voimme todeta, että ”jaettu johtajuus” on toiminut hyvin: on keskustelu- ja suunnittelukumppani, ratkaisujen teko on ollut helppoa ja yhteistyö saumatonta. Ei tämä konsepti välttämättä toimi joka taloudessa.

Toimituskunta muodostettiin – luonnollisesti – kattamaan koko Suomenmaa. Jotta ryhmä ei olisi muodostunut liian suureksi, selkärangaksi kaavailtiin yliopistokaupungit Oulu, Kuopio, Tampere, Turku ja Helsinki. Kustakin kaupungista pyysimme mukaan 2 edustajaa, lääkärin ja kemistin, tarkoituksena kattaa mahdollisimman laajasti kliininen kemia ja laboratoriotyön eri näkökulmat.

Pohjoismaisen kliinisen kemian lehden Klinisk Biokemi i Nordenin esikuvan mukaan koko toimituskunta kokoontuu aivoriihi-, suunnittelu- ja sosiaalokokouksiin kaksi kertaa vuodessa. Ensimmäinen tapaaminen järjestettiin Helsingissä Hanasaassa viime tammikuussa, toinen Tampereella syyskuussa. Tapaamiset ovat olleet illan ja seuraavan aamupäivän mittaisia. Vaikkakin ne ajallisesti ovat lyhyitä, niin niissä syntyy ajatukset seuraavan vuoden lehtien sisällöstä, sovitaan vastuuhenkilöt ja toteutumisajankataulu. Muilta osin yhteydenpito, maanittelu, uhkaus, sapiska ja kiitokset hoituu keskenämme sekä artikkeleiden kirjoittajien välillä sähköpostin kautta.

Suunnittelukokousten välillä toimituskunnan jäsenet tekevät omalla sarallaan ja monella tasolla töitä lehden eteen keskustelemalla artikkelikirjoittajien kanssa, välittämällä yhteiseen kirstuun mielenkiintoisia ”Saksittuja”-paloja, väitöskirjayhteenvetoja, tietoja koulutustilaisuuksista meillä ja maailmalla sekä muuta hyödyllistä tietoa meille kliinisen kemian alan ammattilaisille.

Mitä kirjoittajat, mainostajat, ilmoittajat ja toimittajat loivat vuoden 2003 Kliinlab-lehdessä? Sivuja syntyi 150. Täyspitkiä artikkeleita oli 14, ja jokaisessa numerossa oli myös lyhyt väitöskirjayhteenveto. ”Saksittua”-palsta synnytettiin ja vakiopalstat päivitettiin numerosta toiseen. Vuoden viimeisessä numerossa saatiin vihdoin toimituskunta esiteltävä, ja keskiaukeamalla ilmestyi lukijakysely.

Lukijakysely onkin ainoa pettymyksen aihe: toimitukseen ei ole tullut ensimmäistäkään vastausta kyselyyn, ei klinikoilta eikä teollisuudelta, ei faksilla eikä sähköpostitse! Mahtavatko yhteydenottovälineet olla kunnossa? Kokeilkaapa!

Lukijakuntahan määrää minkälainen lehden sisällön pitää olla. Me toimittajat tarvitsemme teiltä vastakaikua ja ohjausta niin, että tämä 500 matkustajan laiva seilaa 12 hengen miehistöllä haluttuun suuntaan. Pidetään yhteyttä!

HENRIK ALFTHAN

MARJAANA ELLFOLK

Verenkuvaparametrien säilyvydet kuivissa K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa

Leena Tervo, Auli Kähärä-Uppgård, Annukka Mäki, Teddy Weber

Tiivistelmä

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää verenkuvaparametrien säilymistä kuljetuksen aikana ja selvittää, onko kuivien K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkien välillä eroja säilyvydessä. Näytteet kerättiin 20 terveeltä, vapaaehtoiselta luovuttajalta, joista otettiin kaksi K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkea. Analysointina käytettiin Bayerin ADVIA™ 120 automaattista analysointia. Toinen K₂- ja K₃-putkista säilytettiin huoneenlämmössä ja toinen jääkaapissa.

Verenkuvaparametrien säilyvydet olivat yhtä hyvät vedettömissä K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa. Kun muutoksia tapahtui säilytyksen vaikutuksesta, olivat ne samansuuntaisia ja samaa suuruusluokkaa molemmissa putkissa. Parhaiten verenkuvanäytteet säilyvät jääkaapissa. Kuitenkin valkosolut, punasolut, hemoglobiini, trombosyytit ja neutrofiilit säilyvät sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa vähintään kolme vuorokautta. Lymfosyytit säilyvät jääkaappilämpötilassa ainakin kolme ja huoneenlämmössä kaksi vuorokautta. Basofiilit säilyvät kaksi vuorokautta jääkaappilämpötilassa ja vuorokauden huoneenlämmössä. Herkimpiä säilytykselle ja säilytysolosuhteille ovat punasolujen keskitilavuus (MCV), monosyytit, eosinofiilit ja retikulosyytit, mutta nekin säilyvät analysointikelpoisena kolme vuorokautta jääkaappilämpötilassa. Monosyytit ja eosinofiilit säilyvät vuorokauden, retikulosyytit noin 18 tuntia huoneenlämmössä. Yksilölliset erot retikulosyyttien ja monosyyttien säilymisessä olivat suuria. MCV-näytteitä voidaan säilyttää 16 tuntia huoneenlämmössä, jolloin muutos on alle 4 prosenttia. Jos näytteet otetaan analysointia edeltävänä päivänä, näytteet säilyvät hyvin, kun niitä säilytetään jääkaapissa ennen lähettämistä.

Erittelylaskennan vastausmuotona käytetään useimmiten prosenttiosuuksia. Kuitenkin kun jossakin solutyypissä tapahtuu muutoksia, esimerkiksi säilyttämisen aikana, heijastuu se myös muihin erittelylaskennan parametrien prosenttiosuuksiin. Absoluuttiset arvot ovat näin ollen suositeltavampi vastausmuoto.

Johdanto

The International Council for Standardization in Hematology -neuvostolta on ilmestynyt vuonna 1993 kansainvälinen suositus (1), jossa pidetään kuivaa EDTA-

antikoagulanttia nestemäistä parempana analysoitaessa verenkuvaparametreja. Samoin myös EQUALIS Expert-grupp för Hematologi (10/2003) yhtyy ICSH:n suositukseen (2). EDTA-putkien antikoagulanteista on Suomessa viime aikoina keskusteltu paljon. Kuivaa dikalium(K₂)EDTA-putkea on usein verrattu nestemäiseen trikalium(K₃)EDTA-putkeen mm. seuraavissa asioissa:

- K₂EDTA on muoviputki ja siinä käytetään kuivattua antikoagulanttia.
- nestemäinen K₃EDTA kutistaa suurimmilla pitoisuuksilla punasolut (11 %, jos on nestemäistä K₃EDTA 7,5 mg / ml verta).
- nestemäinen K₃EDTA nostaa MCV-tasoa 1,6 % enemmän kuin kuiva K₂EDTA neljän tunnin säilytyksen aikana.
- nestemäisessä K₃EDTA-putkessa on matalampi MCV-lähtötaso verrattuna K₂EDTA-putkeen.
- nestemäinen K₃EDTA laimentaa 1-2 % hemoglobiini-, puna- ja valkosolutuloksia sekä trombosyyttitasoa.

Myös K₃EDTA-putkea on saatavilla muovisena, jossa antikoagulantti on kuivassa muodossa. Kuitenkin on vaikea löytää tutkimuksia, joissa kuivia antikoagulantteja olisi verrattu keskenään. EDTA-pitoisuus on 1,8 mg/ml verta Vacuette® trikalium(K₃)-EDTA-putkissa. Jos EDTA-pitoisuus on niinkin korkea kuin 7,5 mg/ml verta, on putki selkeästi vajaatäyttöinen. Kirjallisuudessa kerrotaan myös K₂EDTA:n yli 2 mg/ml:n pitoisuuksilla pienentävän hiukan punasolujen keskitilavuutta (MCV) ja sen seurauksena saattaa punasolujen keskimassakonsentraatio (MCHC) merkittävästi suurentua ja hematokriitti pienentyä.

Verenkuvan uudet suomalaiset viitearvot on määritetty käyttämällä nestemäistä antikoagulanttia (3).

Samalla on julkaistu myös vastaavat laskennalliset viitearvot kuivalle antikoagulantille.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää verenkuvaparametrien säilymistä kuljetuksen aikana ja selvittää, onko kuivien K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkien välillä eroja näytteen säilyvydessä.

Näytteet ja menetelmät

Näyteputket

Tutkimuksessa käytettiin Vacuette® dikalium(K₂)- ja trikalium(K₃)-EDTA-putkia, joissa on 1,8 mg vedetöntä EDTA:ta (Ethylene diamine tetra acetic acid) millilitrassa

verta. EDTA-pitoisuus on 4,1 – 6,8 mmol/l kokonais-tilavuuden ollessa 3 ml. Näyteputket on valmistettu li- säämällä nestemäistä EDTA-suolaa ja haihduttamalla vesi pois huoneenlämmössä. EDTA antikoagulanttina estää veren hyytymisen sitomalla kalsiumin, joka on välttämätön hyytymistapahtumassa.

Koejärjestelyt

Verinäytteet otettiin kaikkiin tutkimuksiin 20:stä va- paaehtoisesta terveestä henkilöstä. Retikulosyyttimääri- tykset tehtiin 10 henkilön näytteestä. Jokaisesta otettiin yhteensä neljä putkea: kaksi K₂EDTA- ja kaksi K₃EDTA- putkea.

Näytteistä analysoitiin valkosolut, punasolut, hemo- globiini, punasolujen keskitilavuus (MCV), trombosyytit, neutrofiilit, lymfosyytit, monosyytit, eosinofiilit ja baso- fiilit sekä retikulosyytit. Näytteet analysoitiin välittö- mästi näytteenoton jälkeen (0-näytteet). Toinen K₂- ja K₃-putkista säilytettiin huoneenlämmössä ja toinen jää- kaapissa. Seuraavat analysointikerrat olivat 4, 8, 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua näytteenotosta. Ennen analysoin- tia jääkaapissa säilytettäviä näytteitä seisotettiin 10 mi- nuuttia huoneenlämmössä ja heti analysoinnin jälkeen ne siirrettiin takaisin jääkaappiin.

Koska osa parametreista näytti säilyvän huoneenläm- mössä alle vuorokauden, jatkettiin tutkimusta ottamal- la 10 terveestä henkilöstä yksi K₂EDTA- ja K₃EDTA-put- ki. Näytteet analysoitiin heti näytteenoton jälkeen (0- näytteet) ja seuraavat analysointikerrat olivat 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ja 24 tunnin kuluttua näytteenotosta. Tämän lisäksi kolmesta luovuttajasta otettiin ylimää- räiset K₂EDTA- ja K₃EDTA-putket, ns. pilottiputket. Analysoinnin (0-näytteet) jälkeen ne siirrettiin jää- kaappilämpötilaan ja iltapäivällä (klo 15.30) ne vietiin postin kuljetettavaksi. Aamulla postin mukana saapu- neet näytteet analysoitiin klo 10. Pilottiputkien lämpö- tilaa seurattiin koko ajan automaattisesti tallentavan pienoislämpömittarin avulla.

Menetelmä

Analysaattorina käytettiin Bayerin ADVIA™ 120 auto- maattista analysaattoria.

Punasolu-, retikulosyytti- ja trombosyyttimenetelmäs- sä solut pyöristetään isovolumetrisesti ja värjätään. Menetelmä mittaa sekä absorptiota että valonsirontaa. Värjätetyt retikulosyytit absorboivat enemmän valoa kuin kypsät punasolut.

Hemoglobiini määritetään kolorimetrisesti 546 nm:ssä.

Punasolujen keskitilavuus (MCV) mitataan valonsi- rontaan perustuen.

Valkosolujen erittelylaskennassa käytetään kahta eri menetelmää. Neutrofiilit, eosinofiilit ja monosyytit vär- jäytyvät peroksidaasiaktiivisuutensa perusteella. Kos- ka lymfosyytit, basofiilit ja suuret värjäytymättömät solut (LUC - large unstained cell) eivät sisällä peroksi- daasia, jäävät ne värjäytymättä. Solut, joissa on keskin- kertainen peroksidaasiaktiivisuus, absorboivat vähem- män valoa kuin solut, joissa on korkea aktiivisuus. Val- sonsirontasignaali mittaa solujen tilavuuden. Basofiili- menetelmässä hajotetaan ensin punasolut ja trombo- syytit. Valkosolujen, lukuun ottamatta basofiilien, syto- plasmat hajotetaan käyttämällä reagenssin ja kohotetun lämpötilan (32 – 34 °C) yhteisvaikutusta. Hajotetut val- kosolut jaotellaan mononukleaariseksi tai polymorfo- nukleaariseksi perustuen solun ytimen kokoon ja komple- ksisuuteen. Intakti basofiili erotetaan helposti solun tumista. Valonsironnalla mitataan solujen ja tumien kokoa ja niiden konfiguraatiota, joka on yhdistelmä yti- men muodosta ja solun tiheydestä.

Tulokset

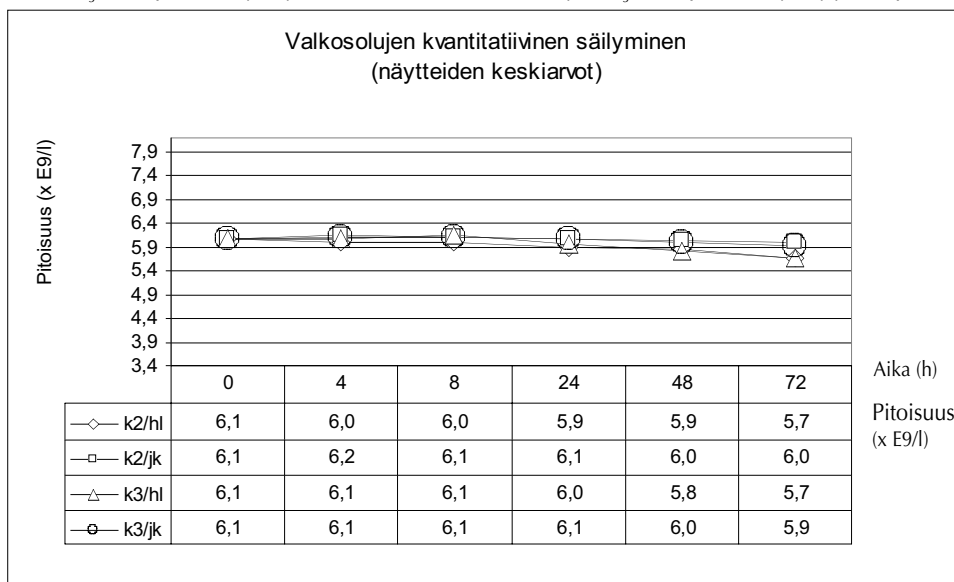
Valkosolut

Valkosolunäytteiden säilyvyys K₂EDTA- ja K₃EDTA- putkissa sekä huoneenlämmössä että jääkaappi- lämpötilassa on kuvassa 1.

Kuva 1. Valkosolujen kvantitatiivinen säilyminen 72 tuntia

k2/hl = K₂EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
k3/hl = K₃EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä

k2/jk = K₂EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa
k3/jk = K₃EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa



Vuorokauden huoneenlämmössä säilytyksen aikana valkosolujen keskiarvojen muutokset ovat keskimäärin alle 3 %. Jääkaappilämpötilassa ei vastaavasti tapahdu muutoksia. Kolmen vuorokauden kuluessa valkosolupitoisuudet laskevat huoneenlämmössä keskimäärin vajaa 7 % ja jääkaappilämpötilassa 2-3 %.

Punasolut

Kolmen vuorokauden säilytyksen aikana punasolupitoisuuksissa ei tapahdu muutoksia säilytettäessä huoneenlämmössä tai jääkaappilämpötilassa.

Hemoglobiini

Kolmen vuorokauden säilytyksen aikana hemoglobiinititoisuuksissa ei tapahdu muutoksia säilytettäessä huoneenlämmössä tai jääkaappilämpötilassa.

MCV

MCV:n säilyminen 72 tuntia K_2 EDTA- ja K_3 EDTA-putkissa on kuvassa 2a ja 24 tuntia huoneenlämmössä kuvassa 2b.

Jäljittelemällä näytekuljetusta pilottinäytteillä tutkittiin postikuljetuksen vaikutusta näytteen säilyvyyteen. Näytteiden keskilämpötila oli 17,3 °C näytteenoton ja seuraavan aamun analysoinnin välisenä aikana. K_2 EDTA-putkissa nollanäytteiden MCV:n keskiarvo oli 90,1 fl ja K_3 EDTA-putkissa 88,3 fl. 25 tunnin jälkeen näytteenotosta vastaavat keskiarvot olivat 93,3 ja 91,2 fl, jolloin positiiviset poikkeamat olivat 3,4 ja 3,2 %.

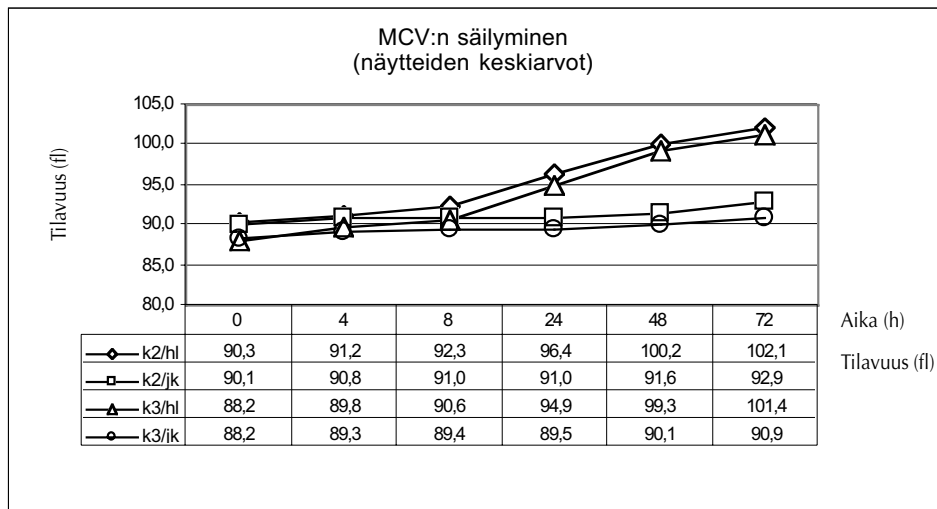
Trombosyytit

Vuorokauden aikana trombosyyttipitoisuuksissa ei tapahdu muutoksia säilytettäessä huoneenlämmössä tai jääkaappilämpötilassa. Kolmen vuorokauden aikana

Kuva 2a. MCV:n säilyminen 72 tuntia

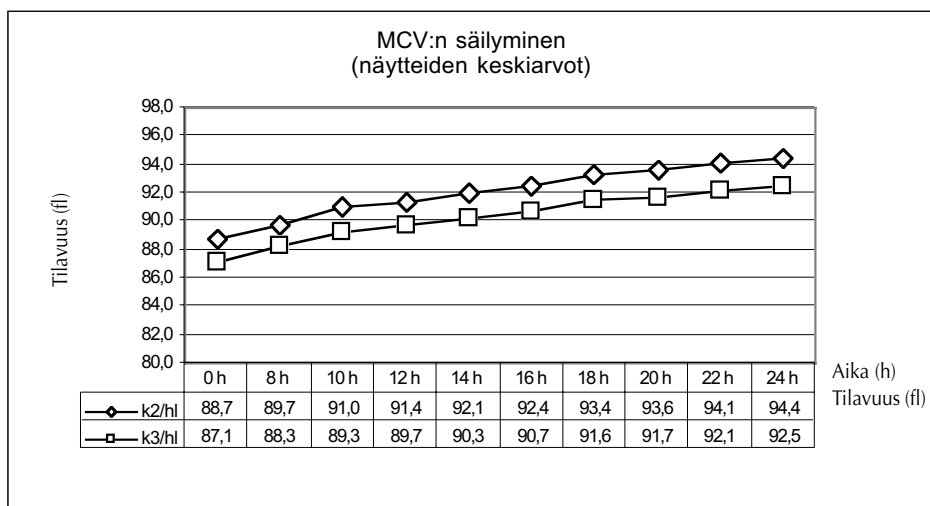
k2/hl = K_2 EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
k3/hl = K_3 EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä

k2/jk = K_2 EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa
k3/jk = K_3 EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa



Kuva 2b. MCV:n säilyminen 24 tuntia huoneenlämmössä

k2/hl = K_2 EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
k3/hl = K_3 EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä



huoneenlämmössä säilytettäessä taso hieman laskee (-4,9 - -5,2 %) ja jääkaapissa säilytettäessä nousee (5,2 - 6,7 %).

Neutrofiilit

Kolmen vuorokauden säilytyksen aikana neutrofiiliipitoisuuksissa ei tapahdu muutoksia säilytettäessä huoneenlämmössä tai jääkaappilämpötilassa.

Lymfositit

Vuorokauden säilytyksen jälkeen lymfositien absoluuttiset pitoisuudet laskevat sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa keskimäärin 5,5 %. Kahden vuorokauden huoneenlämmössä ja kolmen vuorokauden jääkaappilämpötilassa säilytyksen jälkeen lymfositien absoluuttiset pitoisuudet laskivat keskimäärin 11 %.

Monosyytit

Monosyyttinäytteiden säilyvyys K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa 72 tuntia on kuvassa 3.

Monosyyttien prosenttiosuuksien keskiarvojen muutokset ovat kuvassa 3. Absoluuttisten pitoisuuksien keskiarvo nousi K₂-putkessa 0,31 *E9/l:sta 0,38 *E9/l:aan ja K₃-putkessa 0,33 *E9/l:sta 0,39 *E9/l:aan säilytettäessä näytteitä kolme vuorokautta jääkaappilämpötilassa. Monosyyttien pitoisuuksien keskiarvot muuttuivat huoneenlämmössä K₂-putkessa 0,32 *E9/l:sta 0,43:een ja K₃-putkessa 0,33 *E9/l:sta 0,42:een vuorokauden säilytyksen jälkeen.

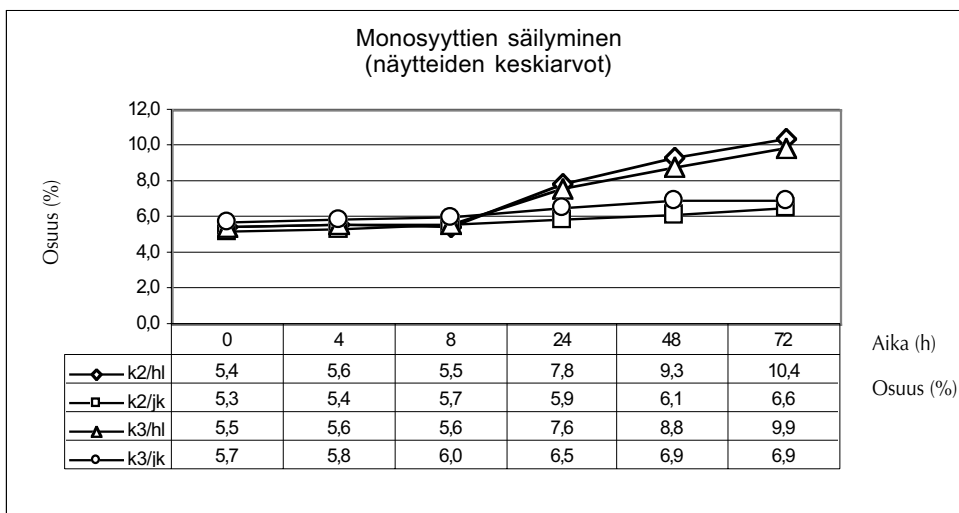
Eosinofiilit

Eosinofiilinäytteiden säilyvyys K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa 72 tuntia on kuvassa 4.

Kuva 3. Monosyyttien säilyminen 72 tuntia

k2/hl = K₂EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
k3/hl = K₃EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä

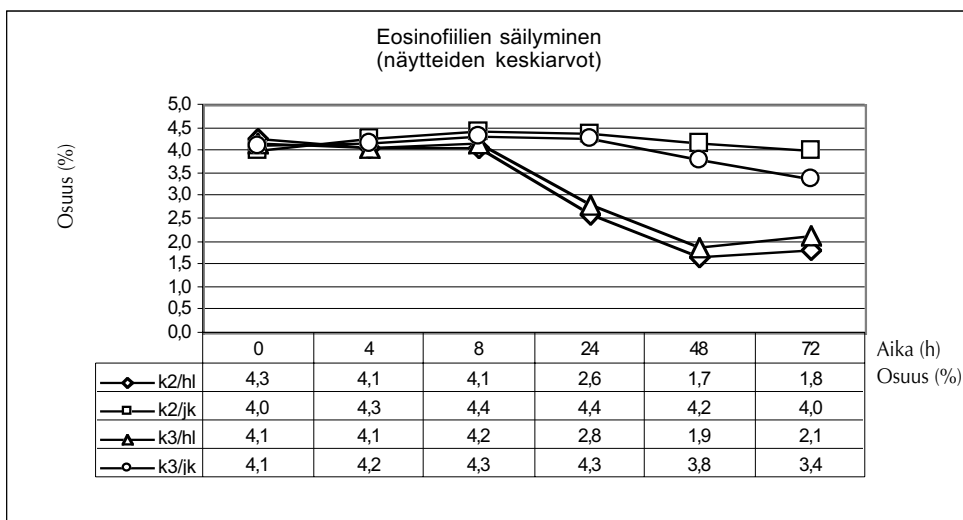
k2/jk = K₂EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa
k3/jk = K₃EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa



Kuva 4. Eosinofiilien säilyminen 72 tuntia

k2/hl = K₂EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
k3/hl = K₃EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä

k2/jk = K₂EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa
k3/jk = K₃EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa



Eosinofiilien prosenttiosuuksien keskiarvojen muutokset ovat kuvassa 4. Absoluuttisten pitoisuuksien keskiarvot eivät muuttuneet K_2 -putkessa ($0,24 \cdot E9/l$) eikä K_3 -putkessa ($0,24 \cdot E9/l$) säilytettäessä kolme vuorokautta jääkaappilämpötilassa. Vuorokauden säilytyksen jälkeen huoneenlämmössä muutokset olivat K_2 -putkessa $0,25 \cdot E9/l$:sta $0,15 \cdot E9/l$:aan ja K_3 -putkessa $0,24 \cdot E9/l$:sta $0,16 \cdot E9/l$:aan.

Basofiilit

Basofiilinäytteiden säilyvyys K_2 EDTA- ja K_3 EDTA-putkissa sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa on kuvassa 5.

Basofiilien prosenttiosuuksien keskiarvojen muutokset ovat kuvassa 10. Absoluuttisten pitoisuuksien

keskiarvo nousi K_2 - ja K_3 -putkissa $0,04 \cdot E9/l$:sta $0,05 \cdot E9/l$:aan säilytettäessä kaksi vuorokautta jääkaappilämpötilassa. Vastaavat muutokset ovat kahden vuorokauden säilytyksen jälkeen huoneenlämmössä K_2 - ja K_3 -putkissa $0,04 \cdot E9/l$:sta $0,06 \cdot E9/l$:aan.

Retikulosyytit

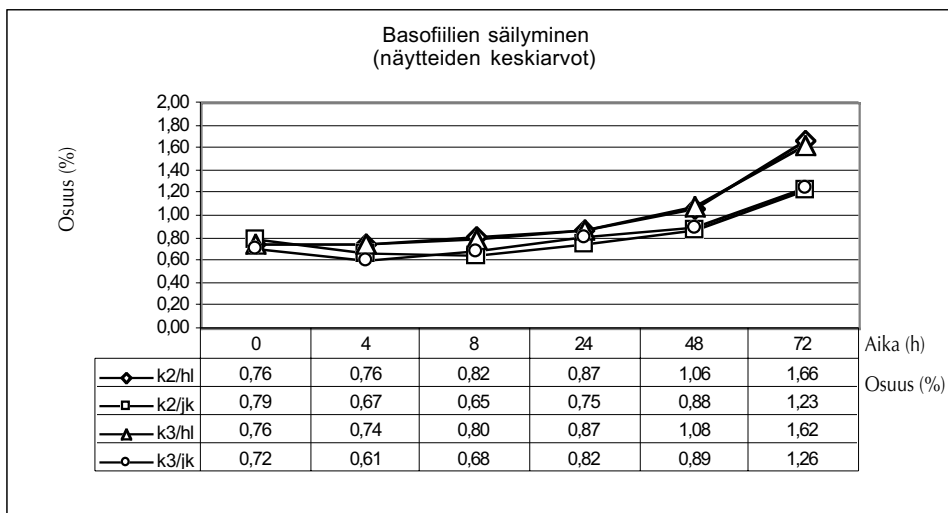
Retikulosyyttinäytteet säilyvät keskimäärin K_2 EDTA- ja K_3 EDTA-putkissa ainakin kolme vuorokautta jääkaappilämpötilassa (kuva 6a) ja noin 18 tuntia huoneenlämmössä K_3 EDTA-putkissa ja K_2 EDTA-putkessa noin 16 tuntia (kuva 6b).

Yksilölliset muutokset olivat suuria. Vuorokauden säilytyksen jälkeen retikulosyyttitaso laski huomattavasti huoneenlämmössä.

Kuva 5. Basofiilien säilyminen 72 tuntia

$k2/hl = K_2$ EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
 $k3/hl = K_3$ EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä

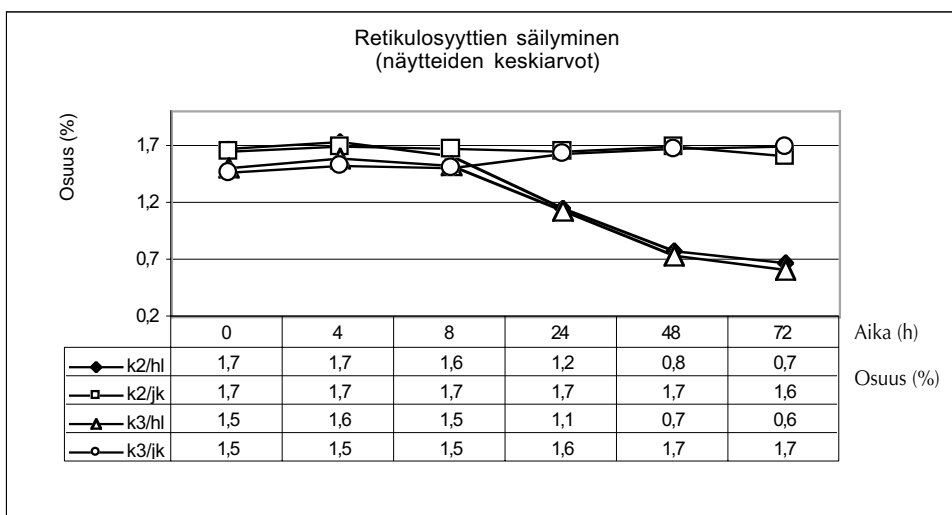
$k2/jk = K_2$ EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa
 $k3/jk = K_3$ EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa



Kuva 6a. Retikulosyyttien säilyminen 72 tuntia

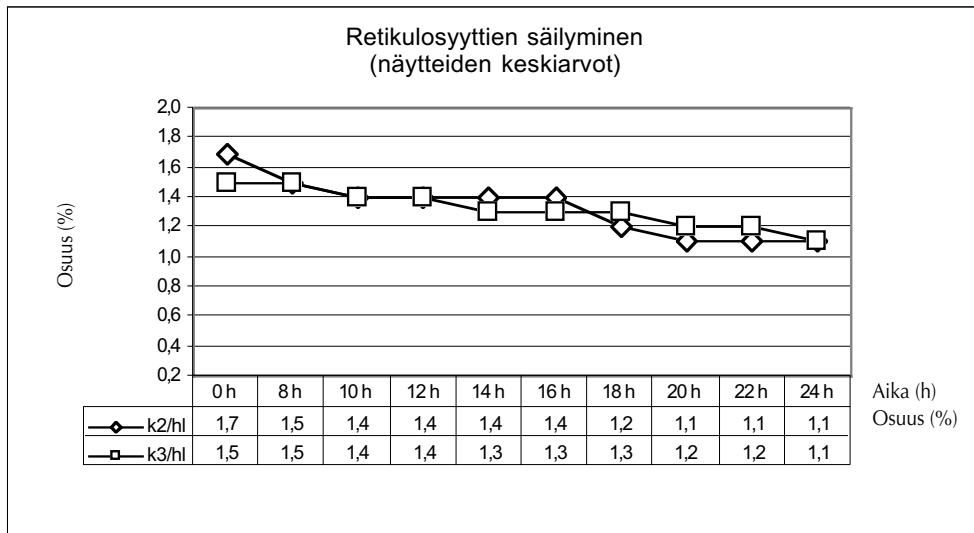
$k2/hl = K_2$ EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
 $k3/hl = K_3$ EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä

$k2/jk = K_2$ EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa
 $k3/jk = K_3$ EDTA-putki, säilytetty jääkaapissa



Kuva 6b. Retikulosyyttien säilyminen 24 tuntia huoneenlämmössä

k2/hl = K₂EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä
 k3/hl = K₃EDTA-putki, säilytetty huoneenlämmössä



Johtopäätökset

Näytteiden säilyvyydessä oli kuivien K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa välillä pieniä eroja säilytettäessä sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa. K₂-putkessa oli MCV-taso 2,2 % ja retikulosyyttitaso noin 10,9 % korkeampi K₃-putkeen verrattuna.

Ensisijaisena säilyvyyskriteerinä oli se, että muuttaman prosentin keskimääräiset muutokset ovat hyväksyttäviä. Kuitenkin prosentuaaliset muutokset voivat olla harhaanjohtavia mittaustuloksen ollessa hyvin matala. Taulukossa 1 on verenkuvaparametrien säilyvyysajat.

eli muutos on 3,2 %) kuin K₃-putkessa (41,1 %:sta 42,4 %:iin eli muutos on 3,0 %).

MCH:n pitoisuus saadaan laskennallisesti hemoglobiinin ja punasolujen avulla (MCH(pg) = Hb/Eryt). MCH:n pitoisuus ei muutu säilytyksen aikana, koska Hb- ja Eryt-pitoisuudet eivät juuri muutu.

MCHC:n pitoisuus on laskennallinen hemoglobiinin, punasolujen ja MCV:n avulla (MCHC(g/l) = Hb/(Eryt*MCV)). Kun MCV-tason muutos huomioidaan – hemoglobiini- ja punasolutaso eivät muutu – saadaan K₂-putkelle 3,2 %:n muutos (337 g/l:sta 326 g/l:aan) ja vastaavasti K₃-putkelle 3,0 %:n muutos (341 g/l:sta 331 g/l:aan). Muutos ei prosentuaalisesti ole suuri, mutta

Taulukko 1. Verenkuvaparametrien säilyvyys kuivissa K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa.

Tutkimus	+25 °C			+4 °C		
	Säilyvyys (h)	Keskimääräinen muutos (%)		Säilyvyys (h)	Keskimääräinen muutos (%)	
		K2 ja K3	K2-putki		K3-putki	K2 ja K3
B -Valkosolut	72	-6,5	-6,9	72	-1,5	-3,1
B -Punasolut	72	0,35	0,29	72	0,23	-0,09
B -Hemoglobiini	72	0,25	0,46	72	0,05	-0,01
E -MCV	16	4,0	3,8	72	3,1	3,0
B -Trombosyytit	72	-5,2	-4,9	72	6,7	5,2

Hematokriitti, MCH ja MCHC ovat laskennallisia parametreja Bayerin ADVIA™ 120 -laitteella. Hematokriitti lasketaan MCV:n ja punasolupitoisuuden avulla (Hkr(%) = (Eryt x MCV)). Kolme vuorokautta jääkaappilämpötilassa säilytetyn näytteen MCV-taso nousi 3,0 % K₃-putkissa ja 3,1 % K₂-putkissa. Punasolupitoisuus laski keskimäärin 0,09 % K₃-putkessa ja K₂-putkessa se nousi keskimäärin 0,23 %. Hematokriitin taso nousi hieman enemmän K₂-putkessa (41,9 %:sta 43,3 %:iin

MCHC:n kapeaan viitearvoalueeseen (320–355 g/l) nähden se on kohtalainen. Kuitenkaan MCHC:n kliiniseen käyttöarvoon nähden muutos ei ole merkittävä.

Erittelylaskennan vastausmuotona käytetään useimmiten prosenttiosuuksia. Kuitenkin kun jossakin solutyypissä tapahtuu muutoksia, esimerkiksi säilyttämisen aikana, heijastuu se myös muihin erittelylaskennan parametrien prosenttiosuuksiin. Absoluuttiset arvot ovat näin ollen parempi vastausmuoto. Erittelylaskennan

parametrien säilymistä tarkastellaan absoluuttisina arvoina taulukossa 2. Lähtöarvot on tummennettu. Taulukossa 3 on esitetty erittelylaskentaparametrien säilyvyysajat ja prosenttiosuuksien keskimääräiset muutokset, joita vastaavat absoluuttiset arvot on myös tummennettu taulukossa 2. Jos erittelylaskennan tulokset vastattaisiin vain absoluuttisina arvoina, voisi monosyyttejä ja eosinofiilejä säilyttää jääkaappilämpötilassa yhden vuorokauden sijasta kolme. Vastaavasti basofiilitkin säilyvät analysointikelpoisena yli

kaksi vuorokautta sekä jääkaappilämpötilassa että huoneenlämmössä. Nykyiset analysointipystyvyydet pystyvät analysoimaan vanhentuneesta näytteestä hajonneitakin soluja niiden peroksidaasiaktiivisuuden ja valonsironnan avulla. Tällöin tuloksissa saattaa esiintyä hälytyksiä tavallista enemmän, esimerkiksi atypista ja epä kypsien solujen esiintymisestä. Näissä tapauksissa tulosten luotettavuus täytyy varmistaa mikroskoipoimalla siveilyvalmiste, joka on tehty tuoreesta näytteestä.

Taulukko 2. Valkosolujen erittelylaskennan parametrien keskiarvot absoluuttisina arvoina 0, 4, 8, 24, 48 ja 72 tunnin säilytyksen jälkeen jääkaappilämpötilassa ja huoneenlämmössä. Lähtöarvot ja laboratoriossamme hyväksytyt säilyvyysaika vastaavat absoluuttiset arvot on tummennettu.

+4 °C	K ₂ -putki (*10 ⁹ /l)					
	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Neutr	3,45	3,55	3,48	3,51	3,46	3,46
Lymf	1,87	1,88	1,87	1,81	1,86	1,74
Mono	0,31	0,32	0,33	0,35	0,36	0,38
Eos	0,24	0,26	0,26	0,26	0,25	0,23
Baso	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,07
+4 °C	K ₃ -putki (*10 ⁹ /l)					
	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Neutr	3,47	3,50	3,51	3,50	3,49	3,46
Lymf	1,88	1,87	1,85	1,83	1,77	1,71
Mono	0,33	0,34	0,34	0,36	0,38	0,39
Eos	0,24	0,25	0,26	0,25	0,22	0,19
Baso	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,07
+25 °C	K ₂ -putki (*10 ⁹ /l)					
	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Neutr	3,46	3,40	3,43	3,37	3,37	3,27
Lymf	1,87	1,86	1,85	1,76	1,72	1,59
Mono	0,32	0,33	0,32	0,43	0,50	0,54
Eos	0,25	0,24	0,23	0,15	0,10	0,10
Baso	0,04	0,04	0,04	0,05	0,06	0,09
+25 °C	K ₃ -putki (*10 ⁹ /l)					
	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Neutr	3,47	3,52	3,55	3,44	3,49	3,35
Lymf	1,86	1,84	1,84	1,77	1,70	1,56
Mono	0,33	0,33	0,33	0,42	0,46	0,51
Eos	0,24	0,24	0,25	0,16	0,11	0,12
Baso	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,09

Taulukko 3. Erittelylaskentaparametrien ja retikulosyytien säilyvyys kuivissa K₂EDTA- ja K₃EDTA-putkissa sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa.

Tutkimus	+25 °C			+4 °C		
	Säilyvyys (h)	Keskimääräinen muutos (%)		Säilyvyys (h)	Keskimääräinen muutos (%)	
		K2 ja K3	K2-putki		K3-putki	K2 ja K3
B -Neutrofiilit	72	0,34	1,6	72	1,0	2,9
B -Lymfosyytit	48	-4,4	-4,0	72	-5,3	-6,6
B -Monosyytit	24	49,2	40,6	72	26,8	26,3
B -Eosinofiilit	24	-35,6	-27,6	72	5,2	-9,2
B -Basofiilit	24	19,4	16,8	48	23,4	22,4
E -Retikulosyytit	18	-25,9	-10,9	72	-3,0	18,9

Eräiden parametrien kohdalla yksilölliset erot säilyvydessä olivat huomattavan suuria (taulukko 4).

Taulukko 4. Yksittäisten näytteiden vaihteluvälit säilytettäessä näytteitä huoneenlämmössä. Tulokset on laskettu absoluuttisista pitoisuuksista lukuun ottamatta retikulosyyttejä.

Tutkimus	K2-putki			K3-putki		
	Säilyvyys (h)	Vaihteluväli (%)		Säilyvyys (h)	Vaihteluväli (%)	
B -Neutrofiilit	72	- 40,0	- 6,7	72	- 32,6	- 18,6
B -Lymfosyytit	48	-16,0	- 3,1	48	- 14,2	- 1,7
B -Monosyytit	24	-6,5	- 143	24	- 9,3	- 152
B -Eosinofiilit	24	-70,0	- 0	24	- 66,7	- 17,3
B -Basofiilit	24	- 50,0	- 100	24	-25,0	- 150
E -Retikulosyytit	16 - 18	- 45,0	- 15,4	18	- 25,0	- 0

Monosyyttien, eosinofiilien ja basofiilien kohdalla kliinisesti täysin merkityksettömät muutokset voivat olla prosentteina ilmaistuna suuria. Monosyyttipitoisuus kohoaa huoneenlämmössä säilytyksen aikana. Todennäköisesti lymfosyytit ja mahdollisesti pieni osa neutrofiileistä turpoaa ja muuttaa muotoaan säilytyksen aikana siten, että ne lasketaan monosyyttifraktioon. Basofiilien kohoamisen syy on epäselvä. Se voi johtua neutrofiilien granulan muutoksista enemmän basofiilien kaltaisiksi säilytyksen aikana. Osa trombosyyteistä todennäköisesti hajoaa ja pieni osa ehkä turpoaa, jolloin ne saatetaan laskea punasoluiksi. Eosinofiilitaso laskee huoneenlämmössä säilytyksen aikana. Ne hajoavat, granulat vapautuvat ja tällöin niitä ei enää tunnisteta eosinofiileiksi. Jotta verenkuvanäytteiden analysointikelpoisuus valkosolujen erittelylaskentaa varten olisi mahdollisimman pitkä, suosittelemme näytteen säilyttämistä jääkaapissa ennen analysointia ja sen lisäksi kahden sivelyvalmisteen tekemistä tuoreesta näytteestä.

Retikulosyyttinäytteiden tulostaso nousi hieman ensimmäisen neljän tunnin säilytyksen aikana kaikissa näytteissä. Vuorokauden säilytyksen jälkeen tasot lasivat huomattavasti huoneenlämmössä. Tutkimuksemme mukaan retikulosyyttinäytteet säilyvät enintään 18 tuntia huoneenlämmössä K₃EDTA-putkissa ja säilyvyys K₂EDTA-putkessa näyttää olevan jonkin verran huonompi. Jääkaappilämpötilassa retikulosyyttien säilyvyys on hyvä jopa kolme vuorokautta.

Pilottinäytteillä jäljiteltiin näytekuljetusta. Myös heikoimmin säilyvät verenkuvaparametrit MCV, retikulosyytit, eosinofiilit ja monosyytit säilyivät kohtalaisen hyvin, kun näytteitä oli säilytetty ennen lähettämistä jääkaappilämpötilassa. Näytteiden keskilämpötila oli 17,3 °C näytteenoton ja seuraavan päivän (klo 10) analysoinnin välisenä aikana. Näytteiden säilytys- ja kuljetusaika oli 25 tuntia.

Tutkimuksemme perusteella ei voida sanoa, onko kuiva K₂EDTA-putki parempi kuin K₃EDTA-putki tai toisin päin. Molemmat soveltuvat rutiinikäyttöön yhtä hyvin. Suosittelemme verenkuvanäytteiden säilyttämistä jääkaappilämpötilassa ennen lähettämistä, koska sillä parannetaan näytteen säilyvyyttä. Yksittäisten koehenkilöiden välillä oli mielenkiintoisia eroja näytteiden

säilyvydessä. Kirjallisuudessa on kyllä mainintoja preanalyttisten tekijöiden vaikutuksista verenkuvaparametrien tulostasoon (4). Mielestämme niitä olisi syytä tutkia yksityiskohtaisemmin, sillä verenkuvatutkimus on yksi yleisimmistä kliinisistä laboratoriotutkimuksista.

Kiitokset

Lämmin kiitos VITA Laboratorion henkilökunnalle hyvin suoritetusta työstä.

Kirjallisuus

1. International Council for Standardization in Haematology Expert Panel on Cytometry. Recommendation of International Council for Standardization in Haematology for Ethylenediaminetetraacetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. *Am J Clin Pathol* 1993;100:331-72.
2. EQUALIS Expertgrupp för Hematologi. Rekommendation om provtagningsrör med torr EDTA. October 2003.
3. Kairisto V, Grönroos P, Loikkanen M, ym. Verenkuvan uudet suomalaiset viitearvot. *Moodi* 2003; 2:51-4.
4. Savolainen E-R. Verinäytteet ja verentutkimukset. Kirjassa Ruutu T, Rajamäki A, Krusius T, toim. Veritaudit. 2. painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim, 2000, s. 28-39.

LEENA TERVO, FM, sairaalakemisti
AULI KÄHÄRÄ-UPPGÅRD, osastonhoitaja
ANNUKKA MÄKI, FM, sairaalakemisti
TEDDY WEBER, LKT, dosentti

Vita Laboratorio
 Laivakatu 5 F
 00150 Helsinki
 leena.tervo@vitaterveys.fi

Luun hajoamisen biokemialliset merkkiaineet

Jussi Halleen

Johdanto

Tässä artikkelissa käsitellään luun hajoamisen biokemiallisten merkkiaineiden kliinistä käyttökelpoisuutta osteoporoosin lääkehoidon seurannassa ja murtumariskin ennustamisessa sekä rintasyövän luustoetäpesäkkeiden varhaisdiagnostiikassa. Osteoporoottiset murtumat ovat kasvava kansanterveydellinen ongelma erityisesti teollistuneissa maissa. Osteoporoosipotilaita on maailmassa yli 200 miljoonaa, ja määrä kasvaa rajusti väestörakenteen ikääntyessä, mikä aiheuttaa yhteiskunnalle huomattavia kuluja. Tämän vuoksi olisi syytä tehdä kaikki mahdollinen osteoporoottisten murtumien vähentämiseksi. Yksi merkittävä asia tähän liittyen voisi olla luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden rutiinikäyttö osteoporoosin lääkehoidon seurannassa ja murtumariskin ennustamisessa. Rintasyöpä on ihosyövän ohella yleisin syöpä naisilla. Rintasyöpä lähettää tyypillisesti etäpesäkkeitä luuhun. Luussa kasvava rintasyöpäsolutko aiheuttaa luun hajoamisen kiihtymisen ja luiden haurastumisen. Luun hajoamisen merkkiaineiden käyttökelpoisuudesta rintasyövän luustoetäpesäkkeiden varhaisdiagnoosissa ei ole vielä selvää tieteellistä näyttöä, mutta alustavien kliinisten koekoiden perusteella on mahdollista, että tiettyjen merkkiaineiden avulla voitaisiin havaita luustoetäpesäkkeet aiemmin kuin muilla menetelmillä, mikä voi olla ensiarvoisen tärkeää uusien hoitomuotojen kehittyessä.

Luun hajoaminen ja osteoporoosi

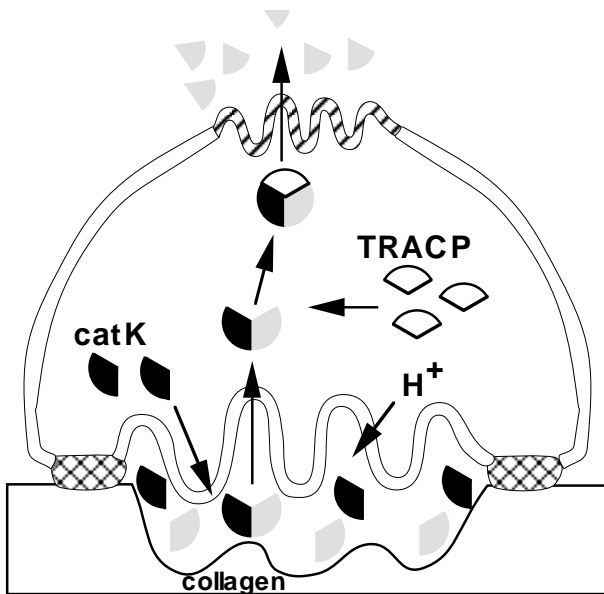
Luu on aktiivisesti uusiutuvaa kudosta, jossa vanhaa luuta hajotetaan jatkuvasti ja uutta luuta muodostetaan tilalle (1). Luun hajoamisesta ja muodostumisesta huolehtii pääasiassa kaksi luun solua, luuta hajottavat osteoklastit sekä luuta muodostavat osteoblastit. Normaalisti näiden kahden solutyypin toiminta on tasapainossa siten, että osteoblastit muodostavat täsmälleen saman verran uutta luuta kuin osteoklastit ovat hajottaneet. Osteoporoosissa eli luukadossa tämä tasapaino on kuitenkin järkkynyt siten, että osteoklastit hajottavat enemmän luuta kuin osteoblastit muodostavat, jolloin luun määrä vähenee ja luun mikroarkkitehtuurissa tapahtuu muutoksia, jotka johtavat lisääntyneeseen murtumariskiin.

Osteoporoosiin liittyvät luunmurtumat ovat vakava, alati lisääntyvä kansanterveydellinen ongelma erityisesti teollistuneissa maissa. Osteoporoosipotilaita on maailmassa yli 200 miljoonaa, ja määrä kasvaa rajusti väestörakenteen ikääntyessä, mikä aiheuttaa yhteiskunnalle huomattavia kuluja. On arvioitu, että noin puolet yli 50-vuotiaista naisista saa loppuelämänsä aikana osteoporoottisen murtuman. Yli 20 % murtumapotilaista kuolee vuoden sisällä murtuman tapahtumisesta, ja lähes puolet potilaista ei kykene enää tulemaan toimeen itsenäisesti. Luunmurtumien ehkäiseminen lisääisi oleellisesti vanhusten hyvinvointia, ja aiheuttaisi yhteiskunnalle huomattavia säästöjä osteoporoosileikkauksiin ja laitoshoitoon kuuluvista varoista. Esimerkiksi Yhdysvalloissa tapahtuu vuosittain yli 15 miljoonaa osteoporoosista johtuvaa luunmurtumaa, mikä aiheuttaa yhteiskunnalle lähes 100 miljardin markan suuruiset kustannukset.

Fysiologinen luun hajoaminen

Normaalin, ns. fysiologisen luun hajoamisen mekanismi tunnetaan osin hyvinkin yksityiskohtaisesti (1-4). Nykytietämyksen mukaan fysiologisen luun hajoamisen vaiheet ovat seuraavat (kuva 1):

- 1) Osteoklastit kiinnittyvät tiukasti luun pintaan hajotettavalle alueelle.
- 2) Luun pinnan ja solukalvon väliin muodostuu resorptiolakuunaksi kutsuttu alue, jonne osteoklasti erittää happoa sekä proteolyttisiä entsyymejä, joista tärkein on katepsiini K.
- 3) Eritetty happo liuottaa luun matriksista epäorgaanisen kalsiumosan paljastaen orgaanisen kollageeniverkon katepsiini K:lle. Happo muuttaa myös resorptiolakuunan pH:n happamaksi, mikä on tärkeää, koska katepsiini K toimii ainoastaan happamassa pH:ssa.
- 4) Katepsiini K irrottaa orgaanisesta matriksista alustavia hajoamistuotteita, jotka osteoklasti ottaa sisäänsä yhdessä katepsiini K:n kanssa.
- 5) Nämä alustavat hajoamistuotteet kulkeutuvat yhdessä katepsiini K:n kanssa osteoklastin läpi rakkuloissa ns. transsytoosireittiä pitkin. Transsytoosireitin rakkuloihin fuusioituu jossain vaiheessa tartraatti-resistenttiä hapanta fosfataasia (TRACP) sisältäviä rakkuloita.



Kuva 1: Fysiologisen luun hajoamisen mekanismi. Luuta hajottava osteoklasti kiinnittyy luun pinnalle tiiviin liitoksen (ruudullinen) avulla. Luun pinnan ja solukalvon väliin muodostuu resorptiolakuunaksi kutsuttu alue, johon osteoklasti erittää happoa (H⁺) ja proteolyttisiä entsyymejä, joista tärkein on katepsiini K (catK, musta). Happo liuottaa epäorgaanisen luuaineksen, ja katepsiini K irrottaa orgaanisen aineksen (harmaa) luusta. Katepsiini K ja orgaaninen luuainne otetaan solun sisään ns. transsytoosirakkuloissa, joihin fuusioituu TRACP:ta (valkoinen) sisältäviä rakkuloita. Katepsiini K muuttaa TRACP:n aktiiviseksi TRACP 5b-muodoksi, joka tuottaa vapaita happiradikaaleja, jotka viimeistelevät orgaanisen luuaineksen hajottamisen transsytoosirakkuloissa. Lopulliset hajoamistuotteet sekä TRACP 5b eritetään ulos solusta basolateraalipinnalla olevan funktionaalisen erityisalueen (raidallinen) kautta. (Kuva: Jukka Vääräniemi, Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos, toimituksen muokkaamana).

6) Transsytoosirakkuloissa katepsiini K pilkkoo TRACP:n polypeptidirungon siten, että TRACP muuttuu kahdeksi toisissaan rikkisillalla kiinni olevaksi alayksiköksi. Samalla TRACP aktivoituu tuottamaan vapaita happiradikaaleja. Tätä aktivoitua muotoa TRACP entsyymistä kutsutaan TRACP 5b:ksi.

7) TRACP 5b:n tuottamat happiradikaalit viimeistelevät orgaanisen luumatriksin hajottamisen transsytoosi-reitin aikana.

8) TRACP 5b ja lopulliset luun hajoamistuotteet eritetään ulos osteoklastista basolateraalipinnalla olevan ns. funktionaalisen erityisalueen kautta.

Patologinen luun hajoaminen

Rintasyöpä on ihosyövän ohella naisten yleisin syöpä. Yhdysvalloissa löytyi lähes 200 000 uutta rintasyöpäpotilasta vuoden 2000 aikana, näistä lähes 50 000 kuoli sairauden seurauksena. Rintasyöpä lähettää tyypillisesti etäpesäkkeitä luhun. Luussa kasvava rintasyöpä-

solukko aiheuttaa luun hajoamisen kiihtymisen ja luiden haurastumisen. Etäpesäkkeiden muodostumista ei osata tällä hetkellä estää, eikä jo muodostuneita etäpesäkkeitä pystytä nykyisin lääketieteellisin menetelmin hoitamaan.

Muun muassa rintasyövän luustoetäpesäkkeihin liittyvä ns. patologinen luun hajoaminen tapahtuu erilaisella mekanismilla kuin fysiologinen luun hajoaminen. On todettu, että rintasyöpäsolut erittävät sellaisia kasvutekijöitä, jotka aktivoivat osteoklasteja hajottamaan luuta. Luun hajoamisen yhteydessä luusta puolestaan vapautuu kasvutekijöitä, jotka lisäävät syöpäsolujen kasvua. Syntyy noidankehä, jossa sekä luun hajoaminen että syöpäsolujen kasvu lisääntyvät räjähdysmäisesti (5). Patologisessa luun hajouksessa ei tarvita katepsiini K -entsyymiä, vaan luu hajotetaan matriksin metalloproteiinaasi (MMP)-entsyymien välityksellä. Tapahtuman tarkkoja yksityiskohtia ei tunneta.

Luun hajoamisen biokemialliset merkkiaineet

Luun hajoamisnopeus tietyllä hetkellä voidaan määrittää mittaamalla verestä tai virtsasta erilaisten luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden määrää (6). Ensimmäiset merkkiaineet kehitettiin yli 10 vuotta sitten, ja niiden avulla mitattiin lähinnä luun kollageenin hajoamisessa vapautuneita hajoamistuotteita virtsasta. Virtsamääritysten yhteydessä joudutaan kuitenkin määrittämään myös virtsan kreatiniinin määrä, ja tulokset ilmoitetaan kreatiniinimäärään suhteutettuna, mikä tekee määryksistä hankalia suorittaa ja nostaa tulosten variaatiota. Tämän vuoksi uusimmat merkkiaineet mitataankin verinäytteistä, jolloin testin tekeminen ja tulosten analysointi on helpompaa, variaatiot pienenevät ja tulokset ovat luotettavampia.

Hyvän merkkiaineen avulla olisi mahdollista seuloa väestöstä ns. nopeat luun menettäjät, mikä mahdollistaisi lääkehoidon aloittamisen hyvissä ajoin ennen osteoporoosin syntyä, ja näin ollen ehkäisisi luunmurtumien syntymistä. Tällainen nopea, halpa ja helppokäyttöinen menetelmä mahdollistaisi satojen näytteiden mittaamisen muutamassa tunnissa. Seerumista mitattavan merkkiaineen avulla rintasyövän luustoetäpesäkkeet voitaisiin ehkä todeta aikaisemmin, mikä voi olla hyvin merkittävää uusien hoitomuotojen kehittyessä. Samalla se tarjoaisi myös hoitovasteen seuraamiseksi potilasystävällisemmän ja halvemman vaihtoehdon.

Luotettavimpia luun hajoamisen merkkiaineita ovat tällä hetkellä seerumista mitattavat CTX (CrossLaps®, Nordic Bioscience, Herlev, Tanska), ICTP (Orion Diagnostica, Espoo) sekä TRACP 5b (BoneTRAP®, Suomen Bioanalytiikka, Oulu). CTX vapautuu luun kollageenista katepsiini K:n avulla kuvaten fysiologista luun hajoamista (7, 8). ICTP puolestaan vapautuu luun kollageenista MMP-entsyymien avulla kuvaten patologista luun hajoamista (8, 9). Näitä luun kollageenin hajoamistuotteita vapautuu jonkin verran myös muualta kuin luustosta. TRACP 5b:n on puolestaan osoitettu vapautuvan verenkiertoon ainoastaan osteoklasteista (10). TRACP 5b:n on todettu olevan koholla sekä osteoporoosissa

että rintasyövän luustometastaaseissa, eli TRACP 5b kuvaa sekä fysiologista että patologista luun hajoamista (11).

Koska luun aineenvaihdunta koostuu paitsi luun hajouksesta myös luun muodostuksesta ja näiden kahden tasapaino on osteoporoosin synnyn kannalta olennaista, olisi luun aineenvaihduntaa arvioitaessa järkevää määrittää sekä luun hajoamisen että luun muodostuksen merkkiaineita. Luun muodostuksen merkkiaineita ovat seerumista mitattavat PINP (Orion Diagnostica, Espoo) sekä osteokalsiini ja alkalinen fosfataasi (useita kaupallisia menetelmiä saatavilla). Nämä merkkiaineet kuvaavat eri vaiheita luun muodostumisprosessissa. Alustavissa tutkimuksissa on todettu, että erityisesti TRACP 5b ja PINP näyttäisivät toimivan hyvin parina arvioitaessa luun aineenvaihdunnan eri puolia, hajoamista ja muodostusta (12, 13). Merkkiainemittauksia (mm. BoneTRAP® ja PINP) tekevät Suomessa tällä hetkellä mm. Medix-laboratoriot ja Yhtyneet Laboratoriot.

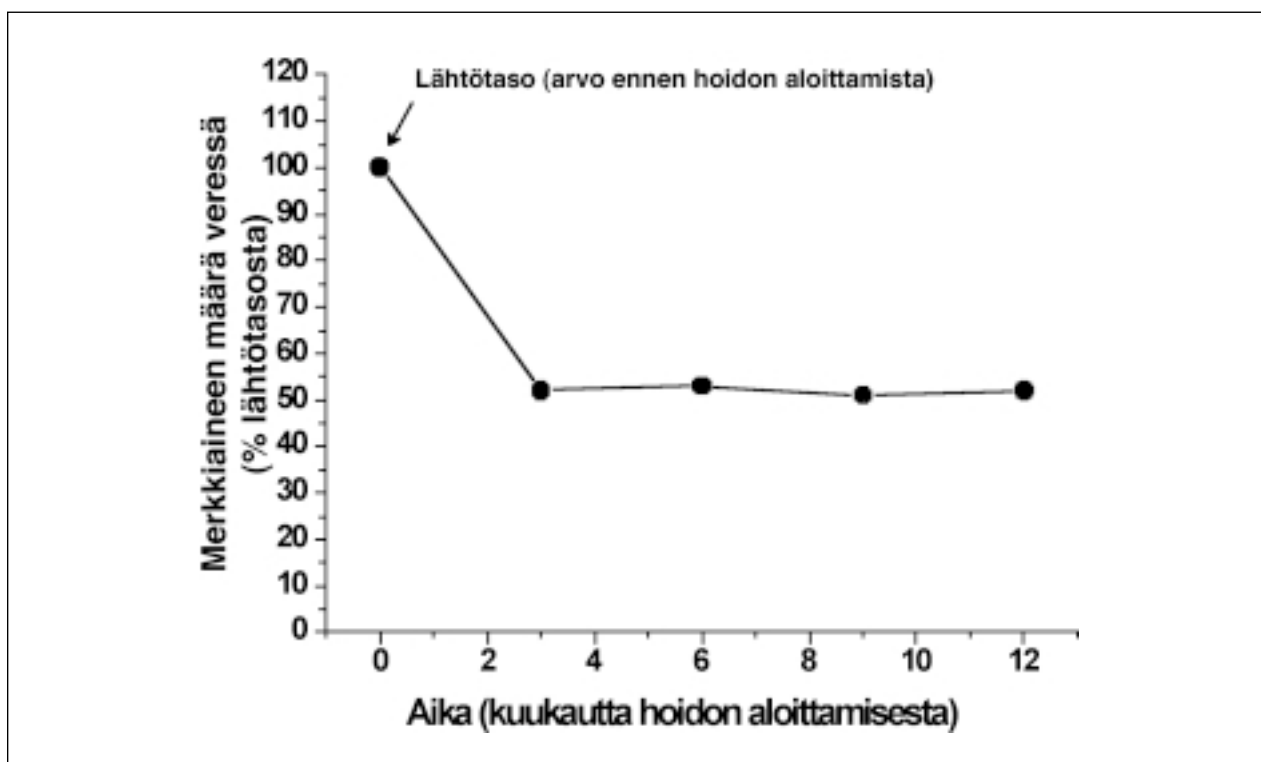
Merkkiaineiden käyttö osteoporoosin lääkehoidon seurannassa

Fysiologisen luun hajoamisen mittaamisessa hyvä merkkiaineyhdistelmä voisi olla esimerkiksi CTX:n, TRACP 5b:n sekä PINP:n mittaaminen. Merkkiaineet soveltuvat erityisen hyvin osteoporoosin lääkehoidon tehon seurantaan, ja merkkiaineita tulisikin käyttää rutiinisti tähän tarkoitukseen (14). Ennen hoidon aloitusta tulisi jokaiselta potilaalta ottaa verinäyte yksilöllisen lähtö-

tason määrittämiseksi. Hoidon kestäessä tulisi ottaa seurantanäytteet kolmen kuukauden välein. Mikäli hoito tehoaa, merkkiaineiden määrä veressä putoaa merkittävästi lähtötasosta. Kolmen kuukauden kohdalla hoidon aloittamisesta merkkiainetasot vakiintuvat uudelle tasolle, joka on selkeästi lähtötasoa matalampi. Mikäli hoito jatkuu tehokkaana, merkkiaineiden tasot pysyvät tällä uudella, alentuneella tasolla (kuva 2). Esimerkiksi BoneTRAP® -menetelmän on todettu soveltuvan erinomaisesti alendronaatti- (Fosamax) ja estrogeenihoidon seurantaan (10, 13). Mikäli hoito ei tehoa, merkkiaineiden tasot nousevat takaisin lähtötason tuntumaan. Yksilöllisen lähtötason määrittäminen ennen lääkehoidon aloitusta on erityisen tärkeää, koska merkkiaineiden normaaliarvot eri yksilöillä vaihtelevat, mikä johtuu siitä, että luun metaboliataso on eri yksilöillä normaalisti hyvin erilainen.

Merkkiaineiden käyttö osteoporoosin diagnostiikassa ja murtumariskin ennustamisessa

Merkkiaineet eivät sovellu kovin hyvin käytettäväksi osteoporoosin diagnostiikassa, vaan diagnostiikkaan tulisi käyttää luun tiheysmittauksia (14). Osteoporoosi kehittyy yleensä pitkälle jatkuneen luun hajoamisnopeuden seurauksena. Luun hajoamisnopeus voi olla tänä aikana vain hieman koholla normaalista, mikä vuosikausia jatkuessaan johtaa osteoporoosiin. Koska merkkiaineiden normaaliarvot vaihtelevat yksilöllisesti, ei koholla olevaa hajoamisnopeutta voi yksit-



Kuva 2. Osteoporoosin lääkehoidon tehon seuranta luun aineenvaihdunnan merkkiaineilla. Kuvassa on esitetty tyypillisen merkkiaineen tason muuttuminen yksittäisellä henkilöllä 3 kk:n välein 12 kk hoitoaikana. Tulokset on esitetty suhteessa ennen lääkityksen aloittamista määritettyyn lähtötasoon (arvo hetkellä 0), jolle on annettu arvo 100%. Mikäli hoito ei jossain vaiheessa lääkitystä enää tehoa, merkkiaineen taso palautuisi lähelle lähtötasoa.

täisellä määrittelyksellä todeta, vaan toteamiseen vaadittaisiin pitkäaikainen seuranta. Koska osteoporoosi kehittyy yleensä pitkällisen kohonneen luun hajoamisnopeuden seurauksena, merkkiaineet voivat myös olla koholla vaikka luuhun ei ole vielä ehtinyt kehittyä osteoporoosia. Pitkälle edenneessä osteoporoosissa luun määrä voi olla vähentynyt niin paljon, että absoluuttinen hajotettavan luun määrä voi olla jopa vähentynyt koska hajotettavan luun määrä on ratkaisevasti pienempi kuin normaalisti, vaikkakin luun hajoamisnopeus suhteessa jäljellä olevan hajotettavan luun määrään olisikin koholla. Yksinkertaistaen, kun ei ole enää luuta jäljellä jota hajottaa, ei hajoamisnopeus voi enää olla koholla.

Sen sijaan merkkiaineiden on osoitettu soveltuvan hyvin osteoporoottisen murtumariskin ennustamiseen (14). Itse asiassa merkkiaineiden on joissain arvioissa todettu ennustavan osteoporoottisia murtumia yhtä hyvin kuin seerumin kolesterolitasot ennustavat sydänkohtausta. Tällä perusteella voidaan todeta, että luun hajoamisen merkkiaineiden kliininen rutiinikäyttö kehittyvän osteoporoosin ja kohonneen murtumariskin ennustamiseen olisi yhtä perusteltua kuin kolesterolimittauksen käyttö sydän- ja verisuonitautien laboratoriotutkimuksena.

Merkkiaineiden käyttö rintasyövän luustoetäpesäkkeiden varhaisdiagnoosissa

Nykyisin rintasyövän luustoetäpesäkkeet voidaan havaita radiologisesti tai luuydinbiopsialla. Radiologisista kuvantamismuodoista röntgenkuvaus paljastaa pitkälle edenneet etäpesäkkeet. Magneettikuvauksella ja luuydinbiopsialla voidaan löytää alkuvaiheen etäpesäkkeet, jotka eivät ole vielä aiheuttaneet luiden haurastumista. Hyvän merkkiaineen avulla voisi olla mahdollista havaita syntyneet luustoetäpesäkkeet aiemmin kuin muilla menetelmillä, mikä voi olla ensiarvoisen tärkeää uusien hoitomuotojen kehittyessä. Lisäksi merkkiaineet tarjoaisivat luustoetäpesäkkeiden diagnosoimiseksi ja hoitovasteen seuraamiseksi potilasystävällisemmän, ei-kajoavan ja halvemmän vaihtoehdon.

Merkkiaineiden käyttökelpoisuudesta rintasyövän luustoetäpesäkkeiden varhaisdiagnoosissa ei ole vielä selvää tieteellistä näyttöä, mutta laajat kliiniset kokeet asian selvittämiseksi ovat käynnissä eri puolilla maailmaa. Merkkiaineiden tason seuranta on ensiarvoisen tärkeää aloittaa välittömästi rintasyövän toteamisen jälkeen, minkä jälkeen kunkin potilaan merkkiainetasoissa tapahtuvia muutoksia on syytä seurata säännöllisin väliajoin, esimerkiksi 3 kk välein.

Alustavissa kliinisissä kokeissa on todettu, että osteoklastiperäinen TRACP 5b ja ICTP voisivat soveltua luustometastaasien varhaisdiagnoosiin (11, 15). Varsinkin näiden kahden merkkiaineen käyttö yhdessä saattaa osoittautua hyväksi keinoksi havaita luustoetäpesäkkeiden synty aiemmin kuin millään muulla menetelmällä. TRACP 5b:n tason äkillinen nouseminen kertoo lisääntyneestä luun hajoamisesta, mikä rintasyöpäpotilailla johtuu todennäköisesti luustometastaasien syntymisestä. Koska TRACP 5b kohoaa sekä fysiologisen että

patologisen luun hajoamisen lisääntyessä, on kuitenkin teoriassa mahdollista, että TRACP 5b:n määrä verenkierrossa lisääntyy jostain muusta syystä, esimerkiksi osteoporoosin seurauksena. ICTP puolestaan kohoaa patologisen kollageenin hajoamisen seurauksena. Koska rintasyöpä lähettää etäpesäkkeitä useimmiten luuhun, kuvaa kohonneen ICTP:n määrä rintasyöpäpotilailla todennäköisesti luustoetäpesäkkeiden syntyä. ICTP:n määrä lisääntyy kuitenkin myös esim. maksaan syntyvien etäpesäkkeiden seurauksena, eli ICTP:tä yksinään ei voi käyttää luustoetäpesäkkeiden diagnosoimiseksi. Fysiologisessa luun hajoamisessa tapahtuvat muutokset sen sijaan eivät vaikuta ICTP:n määrään. Näin ollen voisi teoriassa olla mahdollista diagnosoida syntyvät luustoetäpesäkkeet seuraamalla rintasyöpäpotilaiden TRACP 5b ja ICTP-tasoissa tapahtuvia muutoksia. ICTP:n kohoaminen kertoo etäpesäkkeiden synnystä, ja TRACP 5b:n kohoaminen luun hajoamisen lisääntymisestä, eli molempien merkkiaineiden kohoaminen on hyvin todennäköisesti merkki luustoetäpesäkkeiden synnystä.

Kirjallisuus

1. Väänänen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* 2000;113:377-81.
2. Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikko K, Väänänen HK. Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. *Science* 1997; 276:270-3.
3. Salo J, Metsikko K, Palokangas H, Lehenkari P, Väänänen HK. Bone-resorbing osteoclasts reveal a dynamic division of basal plasma membrane into two different domains. *J Cell Sci* 1996; 109:301-7.
4. Halleen JM, Räisänen S, Salo JJ, ym. Intracellular fragmentation of bone resorption products by reactive oxygen species generated by osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase. *J Biol Chem* 1999; 274:22907-10.
5. Guise TA. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000; 88 (suppl 12):2892-8.
6. Garnero P, Delmas PD. Measurement of biochemical markers: methods and limitations. Kirjassa: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, toim. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, 1996, s.1277-91.
7. Bonde M, Garnero P, Fledelius C, Quist P, Delmas PD, Christiansen C. Measurement of bone degradation products in serum using antibodies reactive with an isomerized form of an 8 amino acid sequence of the C-telopeptide of type I collagen. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1028-34.
8. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, ym. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 2003; 18:859-67.
9. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen: A new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993; 39:635-40.
10. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-Resistant Acid

Phosphatase 5b, a Novel Serum Marker of Bone Resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1337-45.
11. Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, Woitge HW, Seibel MJ, Väänänen HK. Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase 5b is a Specific and Sensitive Marker of Bone Resorption. *Clin Chem* 2001; 47:597-600.
12. Halleen JM, Ylipahkala H, Alatalo SL, ym. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:20-5.
13. Alatalo SL, Ivaska KK, Cheng S, ym. Comparison of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b with other markers of bone turnover in monitoring alendronate therapy. [Abstract]. *J Bone Miner Res* 2002; 17:S316.
14. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis*

Int 2000; 11 (Suppl 6):2-17.

15. Maemura M, Iino Y, Yokoe T, ym. Serum concentration of pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2000; 7:1333-8.

Kirjoittaja

JUSSI HALLEEN, FT

Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos/Anatomia

Nykyinen osoite:

Jussi Halleen

FT, toimitusjohtaja

Pharmatest Services Oy

Itäinen pitkäkatu 4 C, II krs, 20520 Turku

puh 02-2784700, 050-380 9551

jussi.halleen@pharma-test.net

Väitöskirja

D-vitamiinireseptorin rakenne ja toiminta



Kari Juntunen

D-vitamiinin aktiivisella muodolla 1,25-dihydroksi-D-vitamiinilla on tärkeä rooli kehon mineraaliaineenvaihdunnassa. Lisäksi se säätelee monien erilaisten solujen kasvua ja erilaistumista. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että 1,25-dihydroksi-D-vitamiinin puutoksella on yhteys moniin sairauksiin kuten diabetekseen ja syövän syntyyn. D-vitamiinin käyttöä useiden sairauksien hoidossa on kokeiltu. Sen käyttöä terapeuttisena molekyylinä rajoittaa kuitenkin hyperkalsemian kehittyminen hoidon aikana. Tämän takia etsitään jatkuvasti uusia 1,25-dihydroksi-D-vitamiini analogeja, jotka voisivat toimia lääkkeinä erilaisissa sairaus-tiloissa aiheuttamatta hyperkalsemiaa. Lääkemolekyylien suunnittelun ja toiminnan ymmärtämisen kannalta on ensiarvoisen tärkeää tuntea kohdemolekyylin, tässä tapauksessa D-vitamiinireseptorin, rakenne ja toiminta mahdollisimman hyvin.

Työssä tuotettiin ihmisen rekombinantista D-vitamiinireseptoria sekä sen vitamiinia sitovaa osaa hyönteissoluissa. Reseptori puhdistettiin ja sen biokemialliset ominaisuudet kuten 1,25-dihydroksi-D-vitamiinin sitomiskyky, kyky sitoutua DNA:han ja retinoidi X reseptoriin analysoitiin. Tuotettu reseptori vastasi ominaisuuksiltaan luonnollista reseptoria. Reseptorin rakennetutkimukset osoittivat, että D-vitamiinin ja synteettisten analogien sitoutuminen reseptoriinsa aikaansaa reseptorin ligandia sitovassa osassa rakennemuutoksia, jotka johtavat reseptorin aktivoitumiseen. Synteettisten analogien havaittiin eroavan toisistaan kyvyltään stabiloida reseptoria sekä indusoida reseptorin dimerisaatiota. Saatuja tutkimustuloksia sekä materiaalia voidaan hyödyntää tutkittaessa uusien lääkeainekandidaattien sitoutumista sekä niiden sitoutumisen aikaansaamia rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia D-vitamiinireseptorissa.

Väitöskirja tarkastettiin Oulun yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa 29.11.2002. Väitöskirjan ohjaajana toimi professori Pirkko Vihko ja vastaväittäjänä professori Kalervo Väänänen Turun yliopistosta.

KARI JUNTUNEN,

filosofian maisteri

Molekyyliendokrinologian tutkimusyksikkö

Oulun yliopisto

<http://herkules oulu.fi/isbn9514268784/>

Kliinisen kemian kevätkoulutuspäivät

Suomen kliinisen kemian yhdistys ry ja Sairaalakemistit ry järjestävät yhteiset kevätkoulutuspäivät 24.-25.3.2004 Scandic Continental hotellissa Helsingissä (Mannerheimintie 46).

Ensimmäisen päivän Aiheina on **Uudet sydänmerkkiaineet ja Uutta laboratoriodiagnostiikkaa**. Toisen päivän aiheena on **Seulonta-analyytit**. Alustava ohjelma ohessa, johon voi tulla muutoksia.

Hinta:

SKKY:n ja Sairaalakemistit ry:n jäsenet: 150 €/1. päivä (24.3.), 100 €/2. päivä (25.3), molemmat päivät yht. 250 €

Koulutusvirassa olevat ja eläkeläiset: molemmat päivät yht. 120 €
Ei jäsenet: 170 €/1. päivä (24.3.), 110 €/2. päivä (25.3), molemmat päivät yht. 280 €

Osallistumismaksu sisältää kokous-lounaat ja kahvit ja 1. päivän maksu lisäksi Buffet-tarjoilun.

Pankkiyhteys: Sampo 800011-165563

Ilmoittautuminen ja maksu 5.3. mennessä. Yhdyshenkilö: Esko Sa-

janti, OYS, Laboratorio, PL 500, 90029 OYS, Puh. 08-3154433

e-mail: esko.sajanti@ppshp.fi

Erikoisruokavaliotivomukset ilmoittautumisen yhteydessä.

Scandic Hotel Continental'issa yöpyminen "virkamieshintaan". Varauspuh 09-4737 2210 kiintiöstä "Suomen kliinisen kemian yhdistys"

Suomen Kliinisen Kemian yhdistyksen kevätkokous

SKKY:n sääntömääräinen kevätkokous pidetään Helsingissä kevään koulutuspäivien yhteydessä keski- viikkona 24.3.2004 klo 16:15. Paikana on Scandic Hotel Continental (Mannerheimintie 46). Kokouksessa käsitellään sääntöjen 11 §:ssä mainitut asiat.

Esityslista:

1. Kokouksen avaus
2. Kokouksen laillisuus ja päätösvaltaisuus
3. Esityslistan hyväksyminen
4. Kokouksen puheenjohtajan ja sihteerin valitseminen
5. Pöytäkirjan tarkastajien (2) valinta.
6. Toimintakertomuksen, tilinpäätöksen ja tilintarkastuskertomuksen hyväksyminen
7. Vastuuvapauden myöntäminen johtokunnalle ja tilivelvollisille
8. Muut johtokunnan ja jäsenten esittämät asiat

Tervetuloa!

Pohjoismainen Kliinisen kemian kongressi Malmössä

Yhdistys järjestää ryhmämatkan Malmön pohjoismaiseen kliinisen kemian kongressiin 24.-27.4.2004. Matkan hinta on 711 €/hlö jaetussa kahden hengen huoneessa ja 871 €/hlö yhden hengen huoneessa Scandic Hotel Kramerissa. Hintaan sisältyy bussikuljetus kentältä hotelliin ja takaisin lentokentälle.

Lennot

24.4.

Hki-Kööpenhamina 8.15 – 10.00
AY 669

27.4.

Kööpenhamina-Hki 19.10-21.45
AY 664

Matkajärjestelyistä huolehtii Marke Ruonakangas Suomen Matkatoimistosta, yhteystiedot 0108266301, e-mail marke.ruonakangas@smt.fi. Sitovat ilmoittautumiset 15.3. mennessä mielellään sähköpostitse. Ilmoita tarkat yhteystietosi ilmoittautumisen yhteydessä.

SKKY jakaa apurahoja kongressimatkaa varten. Apuraha-anomukset osoitetaan pj. Jarkko Ihalaiselle.

Uusia jäseniä

Johtokunta on kokouksessaan 12.11.2003 hyväksynyt uudeksi jäseneksi Anne Karjalaisen.

KLIINISEN KEMIAN KEVÄTKOULUTUSPÄIVÄT 24-25.3.2004 HELSINKI, SCANDIC CONTINENTAL

(Suomen kliinisen kemian yhdistys ja Sairaalakemistit ry)

Uudet sydänmerkkianeet ja Uutta laboratorioanalytiikassa 24.3.2004

9.30-10.00	Kahvi ja näyttelyyn tutustuminen
10.00-10.10	Tilaisuuden avaus (<i>Pj Jarkko Ihalainen, Medix Laboratoriot</i>)
10.10-10.30	Sydäninfarktidiagnostiikan uusi käypähoitosuositus <i>Liisa-Maria Pulkki, HUS</i>
10.30-11.00	Herkkä CRP
11.00-11.30	Troponiinit ja PAPP A <i>Kim Pettersson, TuY</i>
11.30-12.30	Lounas ja näyttelyyn tutustuminen
12.30-13.00	BNP ja pro BNP
13.00-13.30	Metodiikkaa käsittelevä osio BNP:sta ja proBNP:stä?
13.30-14.00	IMA
14.00-14.30	Kahvi ja näyttelyyn tutustuminen
14.30-15.00	Akuuttihoidon diagnostiikasta.
15.00-15.20	Virtsan solulaskenta IIRIS-analysaattorilla
15.30-16.00	Virtsan solulaskenta SYSMEX UF-100 analysaattorilla
16.15-17.00	Suomen kliinisen kemian yhdistyksen kevätkokous
17.00-19.30	Näyttelyyn tutustuminen ja tarjoilua

Seulonta-analyysit 25.3.2004

9.30-10.00	Kahvi ja näyttelyyn tutustuminen
10.00-10.45	Diagnostiset menetelmät ja näyttöön perustuva lääketiede <i>Ilona Autti-Rämö, FinOHTA</i>
10.45-11.30	Laboratoriomenetelmät sikiön hyvinvoinnin seurannassa. <i>Päivi Laitinen OYS</i>
11.30-12.30	Lounas ja näyttelyyn tutustuminen
12.30-13.00	Hajautettu vai keskitetty seulonta – puolesta ja vastaan. Esimerkkinä sikiön veriryhmävasta-aineet <i>Tom Krusius, Veripalvelu</i>
13.00-13.30	Allergia"seulonta" laboratoriomenetelmin – kenelle ja miksi: tieteen tila tänään (luennoitsija vahvistamatta)
13.30-13.50	Perinteisestä molekyyläriiseen seulontaan: mitä se merkitsee klinikon ja laboratorion kannalta – esimerkkinä papa-koel <i>Tuomo Timonen</i>
13.50-14.10	Molekyyläriäinen seulonta – menetelmät <i>Nina Horelli-Kuitunen, Medix</i>
14.00-	Sairaalakemistit ry:n kevätkokous

Sairaalakemistikuulustelut

2004

perjantaisin klo 9.00 - 15.00

	<u>Kuulustelu</u>	<u>Ilmoittautuminen viimeistään</u>
huhtikuu	23.04.2004	26.03.2004
lokakuu	15.10.2004	17.09.2004

Sairaalakemistikuulustelu järjestetään touko- ja marraskuussa erikoislääkärikuulustelun yhteydessä samanaikaisesti viidellä kuulustelupaikkakunnalla perjantaisin klo 9.00-15.00.

Kuulusteluun ilmoittaudutaan siihen tiedekuntaan, jonka kirjoilla on opiskelijana. Ilmoittautumiskaavakkeita saa Helsingin ja Kuopion yliopiston yhdyshenkilöiltä. Kuulustelun tulokset ilmoitetaan kirjeitse henkilökohtaisesti.

Sairaalakemistikoulutukseen kuuluu myös säteilyturvakuulustelu. Ilmoittautuminen pätevyyslautakunnan sihteerille (Aimo Harmoinen, TAYS, kliinisen kemian yksikkö, PL 2000, 33521 Tampere, puh. 03-3117 6533) kuukautta ennen tenttipäivää. Mikäli haluaa suorittaa säteilyturvatentin jonain muuna ajankohtana, siitä on sovittava erikseen tenttiä järjestävän dosentti Sirkka-Liisa Karosen kanssa (Isotooppilaboratorio, HYKS; Meilahden sairaala). Tenttimaksut, pätevyyskuulustelu 42 € ja säteilyturvakuulustelu 17 €, on maksettava ennen kuulustelua Sairaalakemistit ry:n tilille (Sampo 800011-165563).

	<u>Kuulustelupaikat:</u>	<u>Yhdyshenkilöt:</u>	<u>Puh:</u>	
Helsinki:	Biomedicum Haartmaninkatu 8 iso luentosali	Valtakunnallinen yhdyshenkilö:	Marketta Hänninen Lääketieteellinen tiedekunta PL 20 (Töölöntullinkatu 8) 00014 HELSINGIN YLIOPISTO	09-191 26623
Kuopio:	Snellmania-rakennus Savilahdentie 9		Maija-Leena Martikainen Tiedekuntien kanslia PL 1627 70211 KUOPIO	017-162 198
Oulu:	Anatomian laitoksen luentosali Kajaanintie 52 A		Eija Ruottinen Kajaanintie 52 A 90220 OULU	08-537 5106
Tampere:	Lääketieteen laitos, B-rakennus Medisiinarinkatu 3		Pirkko Hervonen PL 607 33101 TAMPERE	03-215 6898
Turku:	Lemminkäisenkatu 1 tai Lemminkäisenkatu 2		Heli Törmänen Lääketieteellinen tiedekunta 20014 TURUN YLIOPISTO	02-333 8467

KONGRESSI-KALENTERI

Koulutus- ja kongressikalenterin ylläpidosta vastaa dos. Kari Savolainen (KYS-Laboratoriokeskus, FIN-70211 Kuopio, puh. (017)173176, faksi (017) 173179, E-mail kari.savolainen@kuh.fi). Tiedot uusista kongresseista ja koulutustilaisuuksista ovat tervetulleita. Kongressitiedossa on maininta, jos ryhmämatka on järjestetty. * = uusi lisäys. Kalenteri löytyy elektronisessa muodossa osoitteessa <http://personal.inet.fi/private/ilkka.penttila>.

2004

11.2.-13.2. *

IX Kansallinen telelääketieteen seminaari, Kemi;
E-mail jarmo.reponen@oulu.fi

12.2.-13.2. *

Kurs i Porfyri og Porfyrisykdommer. Arrangeres av Nasjonalt Kompetansesenter for porfyrisykdommer, Haukeland Universitetssykehus, Bergen; E-mail j.p.berg@ioks.uio.no

12.2-14.2.

Laaduntarkkailupäivät ja Labquality Days, Marina Congress Center, Helsinki; www.labquality.fi

25.2.-28.2.

48th Annual Meeting of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research, Hamburg, Germany; E-mail hanno.riess@charite.de

28.2.-4.3.

Mast Cells in Physiology, Host Defense and Disease: Beyond IgE, Taos, NM, USA; E-mail info@keystonesymposia.org

1.3.-2.3. *

1st International Meeting on NMR and Quantitative Analysis(NQA-1), Stockholm, Sweden; E-mail per.bjellerup@hs.se

2.3.-6.3.

6th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy, Munich,

Germany; E-mail faist@gch.med.uni-muenchen.de

7.3.-12.3.

Molecular Biology of Cardiac Disease (X3) Keystone, CO, USA; E-mail info@keystonesymposia.org

11.3.-12.3. *

Användarmöte, Hematologi, EQUALIS, Uppsala, Sweden; www.equalis.se

18.3.-19.3.

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

22.3-23.3.

Laboratory Automation: Smart Strategies for Success! Amsterdam, The Netherlands; www.acs.org/meetings/, E-mail jrhame@aacc.org

22.3.-26.3.

The 19th Annual Interventional Cardiology 2004: The International Symposium, Snowmass Village, CO, USA; E-mail education@promedica-intl.com

24.3.-25.3. *

Kliinisen kemian koulutuspäivät: Uudet sydänmerkkiaineet, uutta laboriodiagnostiikassa ja seulonta-analyysit, Helsinki; yhdyshenkilö Esko Sajanti, OYS, Laboratorio, Tel. 08,3154433, E-mail esko.sajanti@ppshp.fi

25.3. *

Användarmöte, Medicinsk mikrobiologi, Stockholm, Sweden; EQUALIS, www.equalis.se

28.3.-1.4.

227th Meeting of the American Chemical Society, Anaheim, CA, USA; www.acs.org/meetings

31.3. *

Användarmöte, Klinisk immunologi, Stockholm, Sweden; EQUALIS, www.equalis.se

31.3.-2.4. *

Användarmöte, DNA/Proteinanalyser, Sweden; EQUALIS, www.equalis.se

12.4.-6.4.

Clinical Endocrinology 2004, Boston, MA, USA; E-mail hms-cmed@hms.harvard.edu

14.4-16.4.

The 9th IEEE International Conference on Engineering of Complex Computer Systems, Florence, Italy; www.dsi.unifi.it/iceccs04

17.4.-21.4.

74th European Atherosclerosis Congress, Sevilla, Spain; www.74congresoeas.org

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; E-mail per.simonsson@klkemi.mas.lu.se, www.nfkk2004.org; SKKY järjestää ryhmämatkan

29.4.-30.4.

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

2.5.-6.5.

PBA 2004: 15th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Florence, Italy; www.pba2004.com

9.5.-13.5.

4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-4), Helsinki, Finland; www.congrex.fi/isppd-4, E-mail isppd-4@congrex.fi

10.5.-13.5. *

Intensive Course on Screening for Down's syndrome, London, UK; E-mail c.f.cromby@qmul.ac.uk, l.j.fisher@qmul.ac.uk

12.5.-13.5.

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

14.5.-15.5.

XX Nordic Congress of Cardiology, Nyborg, Denmark; E-mail dcs@dadlnet.dk

15.5.-17.5. *

The IFCC General Conference, Sousse, Tunisia; www.ifcc.org

- 18.5.-20.5.**
Focus2004, Association of Clinical Biochemists and UKNEQAS, Birmingham, UK; www.focus-acb.org/2004
- 20.5.-22.5.**
XXXVII Nordic Coagulation Meeting, Stockholm City Conference Centre, Stockholm, Sweden; www.nordcoag2004.com
- 21.5.-22.5.**
Arnold O. Beckman Conference: Guidelines for Acute Coronary Syndromes and Heart Failure, Boston, MA, USA; www.aacc.org/meetings
- 21.5.-22.5.**
3rd Baltic Atherosclerosis Congress, Riga, Latvia; E-mail pirags@latnet.lv
- 24.5.-26.5. ***
The eight World Congress on Biosensors, Granada, Spain; www.biosensors-congress.com, E-mail a.williams@elsevier.com
- 24.5.-26.5. ***
Laborera rätt och lagom i primärvården/Praktiskt laboratoriearbete i primärvård, Hotell ÅhusStrand, Åhus, Sweden; <http://home.swipnet.se/tryding>
- 2.6.-4.6. ***
Vårsmøtet i Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi, Tromsø, Norway; E-mail j.p.berg@ioks.uio.no
- 5.6.-9.6.**
31st European Symposium on Calcified Tissues, Nice, France; E-mail admin@ectsoc.org
- 10.6.-13.6.**
8th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases, Mainz, Germany; www.mps-kongress2004.de
- 10.6.-13.6.**
EHA-9: 9th Congress of the European Haematology Association, Geneva, Switzerland; www.eurocongres.com/eha2004
- 12.6.-16.6.**
XXIII EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress, Amsterdam, The Netherlands; E-mail eaaci.brussels@skynet.be
- 12.6.-16.6. ***
13th International Workshop on the Development and Function of the Reproductive Organs, Copenhagen; www.repro2004.ics.dk
- 12.6.-18.6.**
HPLC-2004: 28th International Symposium & Exhibit on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Philadelphia, PA, USA; E-mail: janetbarr@aol.com
- 13.6.-16.6.**
14th European Meeting on Hypertension – European Society of Hypertension, Paris, France; www.eurocongres.com/eha2004
- 13.6.-17.6.**
27th European Cystic Fibrosis Conference, Birmingham, United Kingdom; Information E-mail hmc@hamptonmedical.com
- 19.6.-23.6. ***
32nd Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, Biomedicum, Helsinki; E-mail isobm2004@congrex.fi, www.congrex.fi
- 26.6.-30.6.**
29th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Stockholm International Fairs, Stockholm, Sweden; www.hplc2005.com
- 3.7.-6.7.**
18th Meeting of the European Association for Cancer Research, Innsbruck, Austria; www.fecs.be/conferences/eacr18
- 3.7.-7.7.**
2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Paris, France; E-mail naspghan@naspghan.org
- 11.7.-16.7.**
10th International Congress of Toxicology, Tampere, Finland; E-mail ictx2004@congreszon.fi, www.ictx.org
- 18.7.-23.7.**
The 12th International Congress of Immunology and the 4th Annual Conference of the Federation of Clinical Immunology Societies, Montreal, QC, Canada; www.immuno2004.org
- 22.7.-23.7. ***
9th International Conference on the Medical Aspects of Telemedicine, Brisbane, Australia; E-mail sft@ccs.uq.edu.au
- 25.7.-29.7.**
56th AACC 2004 Annual Meeting and Clinical Lab Expo, Los Angeles, CA, USA; www.aacc.org/meetings
- 25.7.-29.7.**
Point of Care Testing LMPG, Los Angeles, CA, USA; www.nacb.org/meetings.stm
- 1.8.-6.8.**
8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane, QLD, Australia; www.cpt2004.com
- 22.8.-26.8.**
228th Meeting of the American Chemical Society, Philadelphia, PA, USA; www.acs.org/meetings/welcome.htm
- 28.8.-3.9.**
2004 FBI Forensic Toxicology Symposium & Joint Meeting of the Society of Forensic Toxicologists (SOFT) and The International Society of Forensic Toxicology (TIAFT), Washington, DC, USA; www.soft-tox.org www.tiaft.org
- 31.8.-3.9. ***
5th Nordic Congress on Telemedicine in Umeå, Sweden; www.telemedum.umea.com
- 1.9.-4.9.**
International Society of Endocrinology Congress 2004, Lisbon, Portugal; 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; www.eanm.org/, E-mail jkuikka@uku.fi, sirkka-liisa.karonen@huch.fi
- 5.9.-9.9.**
40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Munich, Germany; E-mail secretariat@easd.org
- 5.9.-10.9. ***
The 15th International Chromosome Conference, London, UK; www.brunel.ac.uk/iccxv
- 9.9.-11.9. ***
The 7th Baltic Congress in Laboratory Medicine, Pärnu, Estonia; www.elmy.ee/congress, E-mail milvi.topmann@kliinikum.ee
- 19.9.-23.9.**
10th Asian Pacific Congress of Clinical Biochemistry, Perth, Australia; E-mail lyn@aacb.asn.au
- 23.9.-26.9. ***
CLINBIO 2004 - 14th International Conference on Laboratory Medicine and 11th European Conference of

Clinical Molecular Biology, Naples, Italy; www.mzcongressi.com/clinbio,
E-mail cllinbio@mzcongressi.com

24.9.-28.9.

XXXth World Congress of the International Society of Hematology (ISH), Istanbul, Turkey; www.ish-world.org

5.10.-10.10. *

Swiss MedLab, Lucerne, Switzerland; www.swissmedlab.ch

7.10-8.10. *

Laboratoriolääketiede ja näyttely 04, Helsinki; E-mail toimisto@bioanalyytikkoliitto.fi

9.10.-13.10.

17th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden; E-mail secretariat@ecnp.nl

24.10.-27.10. *

XVth International Symposium on "Drugs Affecting Lipid Metabolism", Venice, Italy; E-mail w.claessen@gen.unimaas.nl

11.11.-17.11.

The Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI 2004), Boston, MA, USA; E-mail mail@acaai.org

24.11.-26.11. *

Riksstämman, Göteborg, Sweden; www.svls.se/sektioner/sfkk/meeting

29.11.-2.12.

National Osteoporosis Society 10th Conference on Osteoporosis, Harrogate, United Kingdom; E-mail j.brown@nos.org.uk

2005

13.3.-17.3.

229th Meeting of the American Chemical Society, San Diego, CA, USA; www.acs.org/meetings

18.3.-23.3.

61st Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, USA; www.aaaai.org

8.5.-12.5.

16th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Euromedlab) and 'Focus 2005' National Meeting of the Association of Clinical Biochemists. Scottish Exhibition and Conference Centre, Glasgow, UK; www.glasgow2005.org

2.6.-5.6.

EHA-10: 10th Congress of the European Haematology Association, Stockholm, Sweden; E-mail info@ehaweb.org

26.6.-30.6. *

29th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Stockholm, Sweden; www.hplc2005.com

2.7.-6.7.

IX European Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Athens, Greece; Information E-mail eha@eurocongres.com

24.7.-28.7.

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

5.8.-13.8.

20th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Sydney, NSW, Australia; E-mail headquarters@mail.isth.org

28.8.-1.9.

230th Meeting of the American Chemical Society, Washington, DC, USA; www.acs.org/meetings

3.9.-7.9. *

7th European Congress of Endocrinology, Göteborg, Sweden; www.ece2005.com

10.9.-15.9.

41st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Athens, Greece; E-mail secretariat@easd2005athens.gr

28.9.-10.2. *

XXX World Congress of the International Society of Hematology - ISH, Istanbul, Turkey; E-mail ish2005@ish2005istanbul.org

18.10.-22.10.

11 th World Congress on Menopause, Buenos Aires, Argentina; E-mail registrfation@anajuan.com



OLYMPUS Diagnostica

Kokonaisratkaisut kliinisen kemian testaukseen ja laboratorioautomaatioon



OLYMPUS®

Your Vision, Our Future

OLYMPUS FINLAND OY, puh. (09) 8254 680, fax (09) 8703 141, www.olympus.fi

KLIINISEN LABORATORIOALAN JULKAISU

Suomen Kliinisen Kemian
Yhdistyksen jäsenlehti

Elektroninen osoite:
www.kliinlablehti.fi

Journal of The Finnish
Society of Clinical Chemistry

Päätoimittajat:

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

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

Toimituskunta:

Aimo Harmoinen
aimo.harmoinen@pshp.fi
Pertti Koskinen
pertti.koskinen@tyks.fi
Timo Kouri
timo.kouri@ppshp.fi
Päivi Laitinen
paivi.h.laitinen@ppshp.fi
Aila Leino
aila.leino@tyks.fi
Outi Malminiemi
outi.malminiemi@pshp.fi
Tiina Mäki
tiina.maki@veripalvelu.fi
Ilkka Penttilä
ilkka.penttila@pp.inet.fi
Kari Savolainen
kari.savolainen@kuh.fi
Ursula Turpeinen
ursula.turpeinen@hus.fi

Ilmoitukset:

Aimo Harmoinen
(03) 3117 6533, fax (03) 3117 5554
e-mail: aimo.harmoinen@pshp.fi

Tilaukset ja osoitteenmuutokset:

Jaana Ikonen-Toivanen
(016) 243 643, fax (016) 243 657
e-mail: jaana.toivanen@lpshp.fi

Kongressikalenteri:

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

Tilaushinta: 30 €

Julkaisija:

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

21. vuosikerta



ISSN 0782-1549

Julkaisija:

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

Levikki:

1500 kpl; kliinisen kemian laboratoriot,
sairaalat, terveyskeskukset ja yhdistyksen jäsenet.

Ilmestymispäivät:

31.1., 15.3., 15.5., 15.8., 15.10., 30.11.

Painoala ilman marginaaleja:

186 mm x 270 mm

Painomenetelmä:

offset, rasteritiheys 54 linjaa.

Ilmoitushinnat:

- etusivu 1200 € sisältää värin
- takasivu 1005 € sisältää värin
- sisäsivu 730 €
- puolisivua 490 €
- neljännessivu 355 €
- värillisen sisäsivun lisähinta 200 €

Ilmoitusmateriaalin viimeinen jättöpäivä:

30 päivää ennen lehden ilmestymistä sähköisesti
osoitteeseen aineisto@tekstitaso.fi
Tiedustelut Marja Rissanen puh. 0400-733 612

Ilmoitusmääräykset:

Aimo Harmoiselle TAYS, Laboratoriokeskus,
PL 2000, 33521 Tampere.

Alennukset:

Vähintään kolmen ilmoituksen sarja 10 %.

Koulutusilmoitukset:

Koulutusilmoitusten osalta ilmainen maksimipainosivumäärä on
1 sivu. Painosivumäärältään isommat koulutusilmoitukset jaetaan
lehden mukana liitteenä, mikäli ilmoittaja maksaa postituskulut
(n. 300 €, ALV 0 %).

Kirjapaino:

Tekstitaso Oy & Offset, Ilmailunkatu 19, 33900 Tampere,
(03) 31400 900/Reijo Vesaniemi, fax (03) 31400 950.

Pankkiyhteys: NORDEA, 114730-204830.