

Kansi:

ORION DIAGNOSTICA

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

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:

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



TMI LEHTIAPU/TEKSTITASO OY & OFFSET
Tampere 2003

Sisältö*KLIINLAB – kaksikymmentä vuotta*

Aimo Harmoinen 119

*Laboratoriotutkimuksen nimi ja yksikkö –
yksinkertaista perusasiaako?*

Jarkko Ihalainen 121

*Spektreistä metaboliaan: Virtsan orgaanisten
happojen massaspektrometrinen analyysi*

Ulla Karjalainen 122

Verivalmisteiden optimaalinen käyttö (VOK)

Riikka Palo ja Tiina Mäki 130

Gallup: Miten KliinLab lehteä tulisi kehittää?..... 132*Arto Icen In Memoriam*

Lasse Uotila 134

*Väitöskirja**Ihmisen eturauhasen hapan fosfataasi -geenin**transkription säätely: kudosspesifisyys ja**androgeeneista riippuva promoterikonstruktioiden säätely**solulinjoissa ja siirtogeenisissä hiirissä*

Jingdong Shan 135

Kliininen laboratorio ja akkreditointi

Outi Malminiemi 136

*Pohjoismaisten viitearvojen käyttöönotosta**valmistellaan suositusta 137**Lehden toimituskunta esittelyssä 138**Kongressikalenteri 140**Vuoden 2003 Kliinlab lehtien sisällysluettelo 143**Saksittua 144**Mediakortti 2004 148*

KLIINLAB

– kaksikymmentä vuotta

Totta se on, kaksikymmentä vuotta KLIINLABia ja yhä mukana. Menneitten muistelu lankesi kuin itsestään minulle, olenhan viimeinen mohikaani siitä joukosta, joka pihtisynnytti lehteämme 1980-luvun alussa. Kymmenen vuotta sitten kirjoitin edellisen kerran pääkirjoituksen lehtemme (1/93), jossa muistelin alkuaikojen tragikoomisia vaiheita. Kun kokemusta ei ollut ja rimakauhu oli hirveä, ei ensimmäinen numero meinannut millään valmistua. Mutta se syntyi sittenkin, ja vuosi 1984 oli lehtemme ensimmäinen ilmestymisvuosi.

Vaikka rutiinia lehden tekoon kertyikin vuosien mittaan, niin toinen vuosikymmen oli mikäli mahdollista edellistäkin vaikeampi. Juttupula oli krooninen, ja ellei Ilkka Penttilä olisi ollut vihkiytynyt lehden tekoon koko sydämeästään (niin kuin kliiniseen kemiaan sen muillakin osa-alueilla) ei tätä pääkirjoitusta enää tarvittaisi. Hän jaksoi uskoa lehden tärkeyteen, kun muut epäröivät ja olivat valmiit lyömään hanskat tiskiinkin. Kiitokset Sinulle, Ilkka, siitä ettet antanut vuosien työn valua hukkaan.

Lehden sisältö on pysynyt vuosien saatossa hämmästyttävän samanlaisena. Kun vuosi sitten lähes kokonaan uusiutunut toimituskunta laati itselleen toimituksellisia suuntaviivoja, oli hupaisaa havaita, että ne olivat lähes täsmälleen samat, jotka vuonna 1984 SKKY:n silloinen puheenjohtaja Elja Pitkänen ylöskirjasi lehden ensimmäisen numeron pääkirjoituksessa. Nykyisen päätoimittajakaksikon kunniaksi on kyllä laskeettava, että heillä on selvä näkemys siitä, kuinka henki muutetaan lihaksi eli ideat jutuiksi. Heidän käsissään lehdellä on selväpiirteinen tulevaisuus edessään.

Lehden ulkoasu on vuosien varrella muuttunut vain hieman. SKKY:n 50-vuotisjuhlan kunniaksi Orion Diagnostica pyysi taiteilijaprofessori Erkki Ruuhista suunnittelemaan lehdelle uuden kansisivun, joka juhlisti seuramme juhlanumeroa (3/97). Näin jouti minun suunnittelemani logo muistojen joukkoon, joskin se on vielä nähtävänä sisällysluettelosivun yläkulmassa. Lehden taittamisesta on vastannut jo vuosien ajan Marja Rissanen, joka on kärsivällisesti odotellut juttujen valmistumista. Kiitokset pitkämielisyydestä ja ammattitaitoisesta työstä samoin kuin Tekstitalolle aina ensiluokkaisesta painojäljestä.

Kymmenen vuotta sitten totesin kirjoitukseni lopussa näin: ”Yhdessä suhteessa tämän lehden tekeminen on ollut helppoa. Mainostajat ovat suhtautuneet tähän lehteen alusta pitäen suopeasti. Ainakin sillä suunnalla lehti on koettu tarpeelliseksi ja käyttökelpoiseksi ilmoitusfoorumiksi. Erityisellä lämmöllä ajattelen Orion Diagnosticaa ja Oriolaa, jotka ovat olleet alusta alkaen mukana ja jaksoivat pitkämielisesti odottaa ensimmäisen numeron tuskallista synnyttämistä. Mainostajien myötämielisyydestä johtuen lehden talous on ollut koko ilmestymisen ajan hyvä.”

Tähän on kyllä lisättävä, että varsin pian saimme myös muita uskollisia ystäviä, kuten Wallac, nykyinen PerkinElmer, Triolab, Medinor ja DiaMed, toistaiseksi ainoa ulkomainen mainostajamme.

”Kiitokset kuluneista vuosista. Toivottavasti myös jatkossa tunnemme olevamme toisillemme tarpeellisia.”

AIMO HARMOINEN
KLIINLAB, ilmoitushankkija

Laboratoriotutkimuksen nimi ja yksikkö – yksinkertaista perusasiaako?

Kadunmiehelle ja käytännön lääkäriille laboratoriotutkimusten monimutkaiset nimet ja yksiköt ovat harmituksen aihe. Tutkimusnimiä ja esittämistapoja on aikojen kuluessa kehitetty monella taholla eri tarpeisiin. Ammattilaiset tuntevat termistön, mutta nimikirjavyys aiheuttaa ongelmia yhteistyössä. Kuntaliiton laboratoriotutkimusnimikkeistö tarjoaa Suomessa toimivan perustan nimikkeistöjen kehittämiseksi, mutta nykyjärjestelmä on suurenevien haasteiden edessä. IVD-direktiivin vaikutus laboratoriotutkimusten yksikköihin ei vaikuta kovin suurelta.

Kun rakennetaan tietojärjestelmäyhteyksiä tai halutaan kerätä yhteismitallista tietoa eri lähteistä, pitää tietokokonaisuuksia nimetä. Terveydenhuollossa on käytössä monenlaisia koodistoja diagnoosin tekoon, hoidon arviointiin jne. Eräs Kansallisen terveysprojektin osatavoite on nimikkeistöjen saattaminen terveydenhuollon organisaatioiden yhteiskäyttöön niin kutsutun koodistopalvelimen avulla. Koodistopalvelimen nimikkeistö ja luokitukset koottaisiin eri lähteistä, ylläpidettäisiin ja ne olisivat suomalaisen terveydenhuollon käytössä. Tätä kirjoitettaessa käytön ehdot eivät ole tarkemmin tiedossa – usein koodien kehittäminen ja ylläpito maksaa käyttäjälle.

Laboratoriotutkimusten osalta Suomen Kuntaliiton nimikkeistö on perinteikäs ja aikanaan hyvin edistyskennällinen kansallinen standardi. Nimikkeistön rakenteessa ja tietojen esittämistavassa näkyy historia. Vaikka pahimmat ”fossiilit” on nimikkeistöä pyritty siivoamaan, joukossa on yhä jonkin verran vanhentuneitakin nimikkeitä. Myös nimikkeiden muodostumisen logiikka seuraa aikaansa ja lääketieteen kehitystä, joten loogista yhdenmukaisuutta ei voi saavuttaa.

Kuntaliiton nimikkeistön oheen on syntynyt paikallisten ja alueellisten nimikkeiden kirjo. Tämä on suurelta osin välttämättömyyden sanelemaa, koska periaatteessakaan ei ole mahdollista hallita kaikkia paikallisia tiedontarpeita kansallisesti yhtenäisellä nimikkeistöllä. Kaikkien laboratorioammattilaisten kannattaa kuitenkin muistaa, että kansallisiksi tarkoitettut asiat kannattaisi mahdollisimman aikaisessa vaiheessa nimetä yhteisellä nimellä.

Kuntaliiton nimikkeistö kuuluu tällä hetkellä Qualisan Oy:n toimintaan mutta käytännössä tästä ei vaikuta olevan suurempia välittömiä seuraamuksia. Kuntaliiton kotisivujen uudistuksen jälkeen nimikkeistö löytyy varsin mutkikkaan nettiosoitteen www.old.kuntaliitto.fi/soster/luokitukset/laboratA.html takaa. Sähköiseen

versioon tehdään päivityksiä myös kirjojen ilmestymisen välillä ja se on haettavuudeltaan paperiversiota edellä.

Menetelmätietojen ja muiden tarkentimien saamista mukaan Kuntaliiton nimikkeistöön on selvitetty useita kertoja vuosien varrella. Vaikka erilaisia kehittyneempiä ratkaisuja on keksitty ja löydetty, ongelmia aiheuttavat muun muassa entisten nimikkeiden konversio kokonaan toisenmuotoisiksi ja lisätietojen ylläpito. Kuntaliiton nimikkeet ovat käytössä tuhansissa tietojärjestelmissä ja niiden viittauksissa ja näiden kaikkien päivittäminen on enemmän vuosien kuin kuukausien projekti – kustannuksista puhumattakaan. Toisaalta yksityiskohdalliset kuvaukset menetelmistä ynnä muista tärkeistä oheistiedoista vaatisivat huomattavasti nykyistä enemmän ylläpitovoimavaroja.

Kansainvälisesti on olemassa useita nimikkeistöjä laboratoriotutkimuksia varten. Osa näistä on itsenäisiä kuten ns. IFCC-IUPAC-nimikkeistö, jonka suhteen ruotsalaiset ovat olleet aktiivisia (esim. sivuilla www.equalis.se/NPU). Toiset ovat osia laajempia terveydenhuollon nimikkeistöjä, esimerkkinä alkuperältään yhdysvaltalainen Loinc-nimikkeistö (www.loinc.org). Geenitutkimusten nimien osalta myös yleiset bioinformatiikan tietokannat, kuten Omim (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), ovat vertailukohta kotimaiselle tutkimusnimikkeistölle. Geenitutkimukset ovat esimerkki alasta, jossa lisääntyvä biologinen tieto aiheuttaa haasteita tutkimusten nimeämiselle. Pitäisikö nimeämisen logiikka rakentaa taudin, geenilokuksen vai nukleotidisekvenssin mukaan vai näiden yhdistelmän? Tällä hetkellä käytössä on lähinnä tilanteen mukaiseen tarkoituksenmukaisuuteen perustuva nimeämiskäytäntö, jota vain vaivoin voi kutsua ”logiikaksi”. Toisaalta eri lähteiden tietojen kuvaustapojen yhdistäminen on perustutkimuksen tasollakin eräs bioinformatiikan haasteista, joten tämän pulman ratkaisu Kuntaliiton nimikkeistössä voisi herättää laajempaakin kiinnostusta...

Vaikuttaa siltä, että myös keskustelu mittayksiköistä on tauon jälkeen aktivoitumassa. Pohjoismaisessa viitearvoprojektissa tuli esiin länsinaapurimme rakkaus katal-yksikköön. Toisaalta IVD-direktiivissä todetaan, että vain direktiivin 80/181/EEC mukaisia (SI) mittayksiköitä saa käyttää tulosten ilmoittamiseen. Jää nähtäväksi, seuraako tästä jotain.

JARKKO IHALAINEN

Spektreistä metaboliaan: Virtsan orgaanisten happojen massaspektrometrinen analyysi

Ulla Karjalainen

Yhteenveto

Metaboliaa kuvaavia analyyskejä – orgaaniset hapot, aminohapot, karnitiini- ja steroidiprofiilit – käytetään potilaan diagnoosin selvittämiseen. Niitä tarvitaan myös potilaan tilan ja hoidon seurantaan, kun jokin metabolinen tai endokrinologinen tauti on todettu. Kaikkia näitä analyyskejä yhdistävä tekijä on kokonaiskuvan luominen tutkittavasta metabolia-alueesta, ei vain yhden yksittäisen yhdisteen pitoisuuden määrittäminen.

Aminohappoanalytiikkaa lukuun ottamatta vakiintunut tekniikka on kromatografia yhdistettynä massaspektrometriaan. Massaspekttrin avulla voidaan varmistaa, että jollakin retentioajalla havaittu kromatografinen piikki on juuri sitä yhdistettä, jota sen oletetaan olevan. Ravinnon mukana tulevat yhdisteet ja lääkeaineiden metaboliitit voidaan tunnistuksen avulla eliminoida häiritsemästä tulkintaa.

Kirjastohaku on nopein ja helpoin tapa spektrien tunnistukseen. Siinä saattaa kuitenkin piillä vaaroja, ellei tunne hyvin tutkimuksen kohteena olevia yhdisteitä ja eri yhdisteiden massaspektrometrissa käyttäytymistä. Ionisaatioon liittyvät reaktiot tuottavat usein fragmentteja, jotka eivät ole molekyylin rakennekaavankaan perusteella helposti arvattavia. Cis–trans-isomeerit eroavat toisistaan ehkä retentioajan suhteen, erot spektreissä voivat olla niin pienet, että ne hukkuvat eroihin ajojen toistettavuudessa. Aromaattisen renkaan *o*-, *m*- tai *p*-asemassa olevat pienet substituentit eivät aiheuta juurikaan eroja matalan erotuskyvyn massaspektreihin substituentin paikan perusteella.

Summary

The analysis of the metabolic state of the patient is a broad and open-ended task. The analyses do not form a fixed list as hundreds of compounds are found in the patient samples. Organic acids in urine are used for the diagnosis of inborn errors of metabolism. The combination of the gas chromatograph with a mass spectrometer produces millions of data points from each sample. The actual bottleneck is the interpretation of the instrumental data.

The current instrument-based software is described in this review. The spectrum libraries are built-in parts of the instrumental software. The identification of the chemical compounds on the basis of mass spectra

requires some understanding of the fragmentation mechanisms. Drug metabolites and exogenous compounds must be eliminated in the interpretation of the analytical data. In the future, the raw data from large collections of chromatographic runs will be interpreted automatically by special software.

Johdanto – ei vain yksi tai kaksi yhdistettä

Virtsaan erittyy suuri määrä erilaisia orgaanisia happoja, joitakin hyvin suuria määriä, toisia taas aivan pieninä pitoisuuksina. Orgaaniset hapot ovat rasvahappometabolian ohella välituotteita monien muidenkin pienimolekulaaristen yhdisteiden metaboliassa. Niitä muodostuu muun muassa aminohapoista, puriineista ja pyrimidiineistä sekä hiilihydraateista. Monet aineenvaihduntasairaudet ilmenevätkin siten poikkeavuuksina virtsan orgaanisten happojen erityksessä. Virtsaan erittyy joko sellaisia orgaanisia happoja, joita siellä ei normaalisti tavata, tai erittyvien happojen määrissä on muutoksia.

Tärkein indikaatio virtsan orgaanisten happojen tutkimiseksi on synnynnäiset metaboliset taudit. Synnynnäisiä aineenvaihduntatauteja on lukuisia, useimmat niistä sängen harvinaisia. Nämä taudit ovat tyypillisesti resessiivisesti periytyviä ja ne ilmenevät pian syntymän jälkeen lapsen sairastumisena tai huonona menestymisenä. Jos diagnoosi tehdään ajoissa, voidaan osassa tauteja lääkityksellä tai välttämällä tiettyjä ravintoaineita ehkäistä haitallisten metaboliittien muodostumista ja siten vakavien aivo-, maksa- tai muiden vaurioiden syntymistä.

Kaikki orgaaniset asiduriat eivät silti johdu perinnöllisistä entsyymidefekteistä, vaan syynä voi olla muukin tauti. Esimerkiksi metyyylimaholihappoasiduriaa esiintyy myös B₁₂-vitamiinin puutteessa. Orgaanisia happoja tulee elimistöön myös ravinnon mukana. Erilaisten orgaanisten happojen määrä biologisissa nesteissä liikkuu sadoissa.

Tyypillinen näyte virtsan orgaanisten happojen analyysiin tulee muutaman päivän tai kuukauden ikäisestä potilaasta, jonka vointi on tuntemattomasta syystä äkillisesti muuttunut huonoksi. Tutkimuspyyntönä on ”olisiko kysymyksessä metabolinen tauti?”. Vain hyvin harvoin tiedustellaan tarkemmin jotain tiettyä tautia. Analyttisestä näkökulmasta kysymys kuuluu siis: ”Onko näytteessä jotain tavallisuudesta poikkeavaa? Ja mikäli

on, mitä ja missä kohdin kromatografista ajoa tämä poikkeavuus ilmenee?”

Analysin kulku

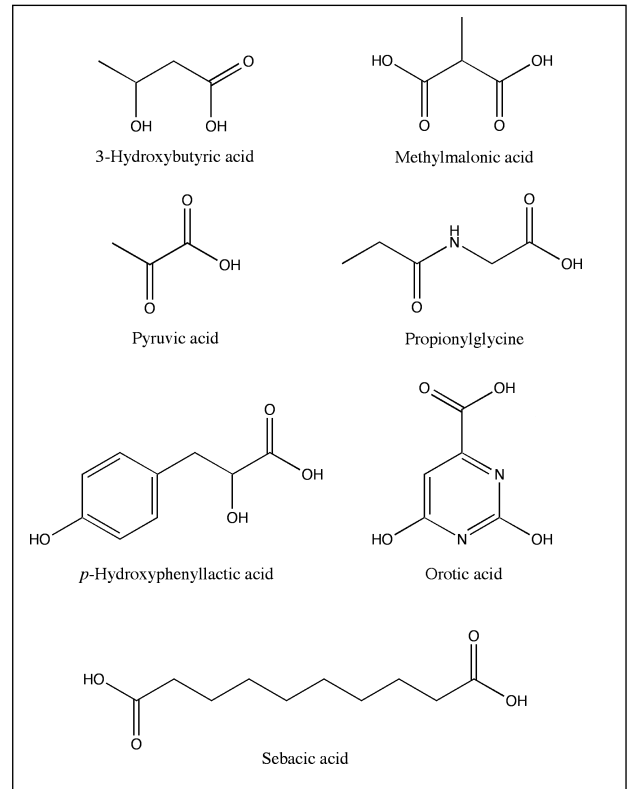
Laboratorioanalyysinä aminohapot ja orgaaniset hapot ovat eri määrittämiä. Aminohapot määritetään amino-happoanalysaattorilla: ioninvaihtokromatografian jälkeen yhdisteet reagoivat ninhydriinin kanssa ja ne detektoidaan fotometrisesti. Orgaaniset hapot määritetään kaasukromatografialla useimmiten massaselektiivistä detektoria käyttäen (1). Kaasukromatografia edellyttää yhdisteiden derivatisointia, jotta ne saadaan haihtuvaan muotoon.

Lyhykäisydessään näytteenkäsittelyprosessi on seuraava: Ilman säilöntäainetta kerättyyn virtsanäytteeseen lisätään sisäinen vakio. Näyte oksimoidaan ketohappojen suojaamiseksi. Tämän jälkeen orgaaniset hapot ekstrahoidaan happamaksi tehdystä liuoksesta etyyliasetaatilla. Liuotin haihdutetaan pois. Kuiva näyte silyloidaan BSTFA–TMCS:lla (*N,O*-bis-trimetyylisilyylitri-fluoroasetamidi ja trimetyylikloorisilaani), jolloin yhdisteistä saadaan TMS-johdannaisia (TMS = trimetyylisilyyli-). Ennen injisointia GC-MS-laitteeseen näyte laimennetaan heksaanilla. Kromatografian uunin lämpötila nousee 50 °C:sta 280 °C:een. Massaspektrometrinen ajo tehdään scan-moodissa eli koko ajon ajan kerätään jatkuvasti täysisiä spektrejä, ei siis ainoastaan kromatografisten piikkien huipulta. Ensimmäisen kolmen minuutin aikana eluoituu liuotintin-tama ja spektrien keräys aloitetaan vasta tämän jälkeen.

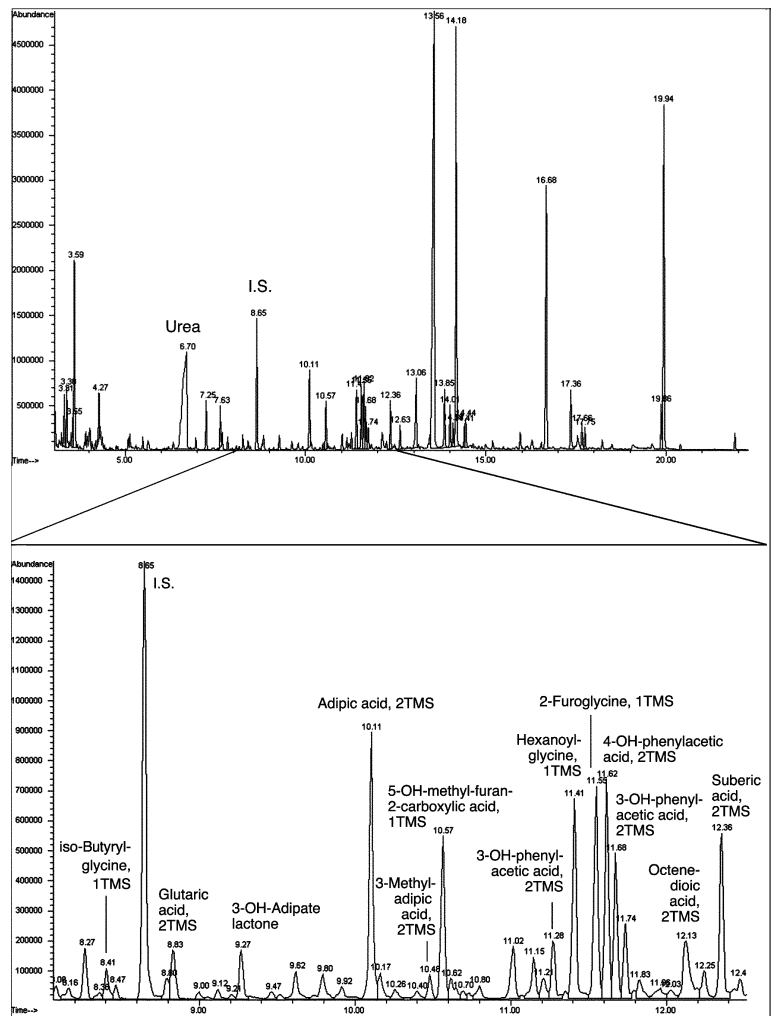
Etyyliasetaatiekstrahoinnissa uuttuvat monenlaiset orgaaniset hapot, mutta myös koko joukko yhdisteitä, joilla ei ole perinnöllisten metabolisten tautien kannalta merkitystä. Virtsan orgaanisten happojen joukossa on myös eksogeenisiä, ravinnon mukana tulleita happoja. Ei myöskään ole harvinaista, että potilailla on jokin lääkitys, esimerkiksi valproaatti on sangen tavallinen. Näin ollen näytteeseen tulee mukaan myös lääkemetaabolitteja, jotka nekin voivat olla orgaanisia happoja.

Kaasukromatografiakolonnissa kaikki yhdisteet eivät täysin eroa toisistaan, koska ajo-olosuhteita ei ole mahdollista optimoida samanaikaisesti kaikkien komponenttien kannalta. Kuvassa 1 on esimerkkejä virtsasta löytyvistä orgaanisista hapoista. Kuten kuvasta ilmenee, hapot ovat rakenteeltaan hyvinkin erilaisia.

Kuva 2. Totaali-ionisaatiokromatogrammi GC/MS-ajosta. Ylemmässä kuvassa on esitettyä koko ajo ja alemmassa kuvassa yksityiskohta siitä. Kysymyksessä on multipeli-asyyli-CoA-dehydrogenaasin puutos (MADD) eli glutaarisisiduria tyyppi II. Taudissa erittyy virtsaan lisääntyneitä määriä dikarboksyylihappoja, kuten adipiinihappoa, suberyylihappoa ja sebasiinihappoa. Näiden lisäksi virtsasta löytyy myös diagnostisia glysiinikonjugaatteja (kuva 3).



Kuva 1. Esimerkkejä virtsassa esiintyvien orgaanisten happojen rakenteista. Virtsaan erittyvät orgaaniset hapot ovat rakenteeltaan monimuotoisia. Ne ovat mono- tai dikarboksyylihappoja, sisältävät usein hydroksi- tai ketoryhmiä tai aromaattisen renkaan. Ketju voi olla joko suora tai haaroittunut. Useat asyyliglysiinit ovat diagnostisesti tärkeitä.



TIC-kurva antaa yleiskuvan näytteestä

Puoli tuntia kestävästä kaaasukromatografia-ajosta kerätään noin 3 000 massaspektriä. Käytössämme on HP GCD -laite, jossa massa-alue rajoittuu alle 425 amu:n. Käytännössä tämä riittää virtsasta tavattavien endogeenisten orgaanisten happojen TMS-derivaattojen tunnistamiseen. Muutamia poikkeuksia on, joissa tärkeät molekyyli-ioni, M^+ , ja fragmentti $(M - 15)^+$ ovat alueen ulkopuolella.

Yleiskuvan näytteestä saa, kun kromatografisesta ajosta tulostetaan totaali-ionisaatiokromatogrammi eli TIC-kurva (kuva 2). Se muodostuu siten, että kunkin massaspektrin kaikkien fragmenttien intensiteetit on laskettu yhteen. Eräissä orgaanishappovirtsaisuustapauksissa jo yleiskuvan perusteella diagnoosi on ilmeinen. Esimerkiksi metyyylimalonihappoa saattaa olla niin runsaasti, että kun TIC-kurva esitetään skaalattuna suurimman kromatografisen piikin mukaan, ei muita piikkejä näykään. Tunnistus voidaan siis tehdä piikin retentioajan perustella. Useimmiten tilanne ei kuitenkaan ole näin selkeä. Kuvan 2 näytteessä on kysymys multippeli-asyyli-CoA-dehydrogenaasin puutoksesta (MADD). Kyseisessä taudissa esiintyy paitsi kohonneita määriä dikarboksyylihappoja myös monia diagnostisia glysiinikonjugaatteja esimerkiksi isobutyryyliglysiiniä (kuva

3). Kuvan 2 ylemmässä osassa on koko ajon TIC-kurva, alemmassa osassa on suurennettu yksityiskohta.

Massaspektrit kertovat yksityiskohdista

Kromatografisten piikkien tunnistus tehdään massaspektirikirjastojen avulla. Ohjelma tulostaa automaattisesti raportin, jossa on tehty kirjastohaku kunkin integroidun kromatografisen piikin huipulta olevalle spektrille. Käytettävissä on kolme spektirikirjastoa. Ensimmäiseen kirjastoon on koottu itse ajettuja spektrejä puhdasaineista ja potilasnäytteistä. Se sisältää runsaat 300 spektriä. Seuraavana on ChemStationin käyttöön muokattu Wileyn spektirikirjasto, joka sisältää 275 000 spektriä. Viimeisenä on kirjasto, joka sisältää omista näytteistä kerättyjä, tunnistamattomia spektrejä. Hyöty viimeksi mainitusta kirjastosta on, että sen avulla voidaan ylläpitää tietoa siitä, onko jokin tunnistamattomaksi jäänyt spektri tavattu usein aikaisemminkin, vai onko se aivan uusi.

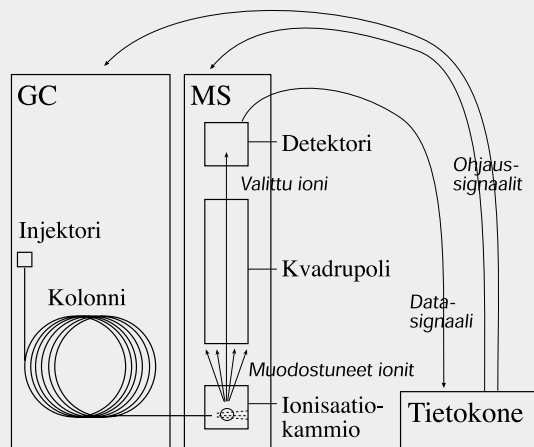
Jos spektri löytyy jostakin kirjastosta tarpeeksi hyvällä sovituskriteerillä, ohjelma tulostaa kyseisestä kirjastosta kolme parasta vaihtoehtoa. Omien kirjastojen tietoihin on talletettu myös retentioajat käyttämällämme NB-30 -kolonnilla. Retentioaika on riippumaton lisätieto, joka on tulkinnassa olennainen, vaikkakaan HP

El-massaspektrit

Elektroni-ionisaatio (EI) on historiallisesti vanhin massaspektrien tuottamistapa. Tutkittava yhdiste saatetaan kaasumuodossa ionisaatiokammioon, jossa näytemolekyyleihin kohdistetaan korkeaenergiainen elektronisuihku (ks. kuva). Tämän seurauksena molekyylit ionisoituvat ja pilkkoutuvat yhdisteelle tyypillisellä tavalla tuottaen sähköisesti varautuneita fragmentteja eli pilkkeitä. Sähkö- ja/tai megneettikentän avulla nämä johdetaan detektorille. Spektri saadaan aikaan pyyhkäisemällä eli kenttää muuttamalla, jolloin erikokoiset fragmentit tulevat detektorille eri ajan hetkillä.

Fragmenttien koko ilmaistaan muodossa massa/varaus (m/z). Esimerkiksi molekyyli-ioniä vastaava fragmentti muodostuu useimmiten siten, että molekyyli menettää yhden elektronin, jolloin fragmentin varaus on +1. Tällöin fragmentin koko on suoraan molekyylipainoa vastaava massa. On syytä huomata, että yhdisteestä muodostuu eri kokoisia "molekyyli-ioneja" sen mukaan, montako ^{12}C - ja montako ^{13}C -hiiltä siinä sattuu olemaan. Näiden ionien – isotooppi- ja intensiteetit vastaavat luonnossa esiintyviä isotooppisuhteita. Sama pätee fragmenttien muihinkin atomeihin kuin hiileen.

Mitä suurempaa ionisaatioenergiaa käytetään, sitä enemmän ja pienemmiksi fragmenteiksi yhdisteet pilkkoutuvat. Vastaavasti pienemmällä ionisaatio-



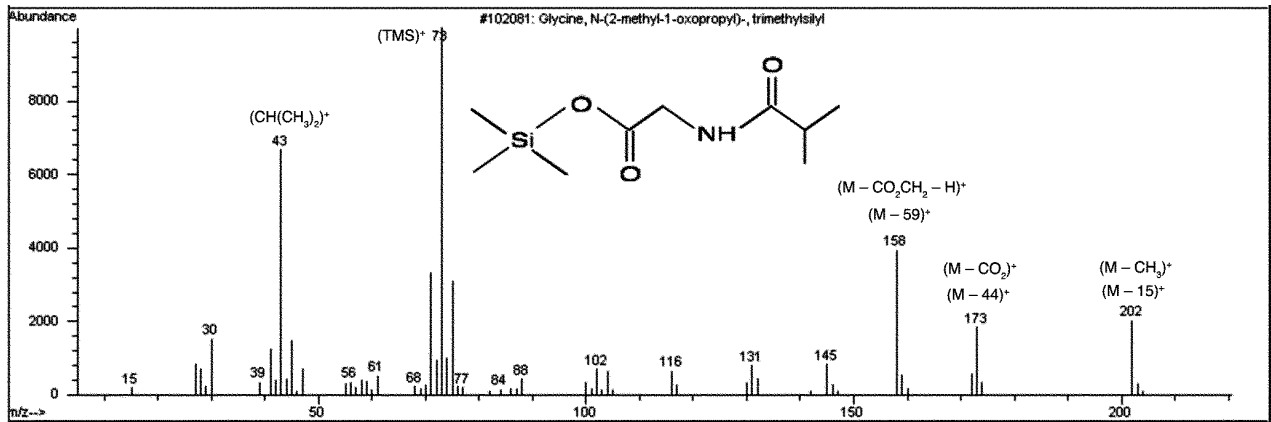
Kaavakuva GC/MS-laitteesta.

Laitte koostuu kolmesta osasta: (1) Kaaasukromatografissa (GC) yhdisteet erottuvat toisistaan kulkiessaan kapillaarikolonnin läpi. Kolonni pidetään uunissa, jonka lämpötilaa voidaan tarkasti ja nopeasti muuttaa. Lämpötilagradientti voi olla esimerkiksi 50–300 °C. (2) Kaausuodossa olevat näyteen komponentit kulkeutuvat massaspektrometrin (MS) ensimmäiseen osaan, ionisaatiokammioon. Ionisaatiokammio, kuten muutkin massaspektrometrin osat, ovat vakuumissa, jotta vältetään molekyylien väliset törmäykset. Näytemolekyylit ionisoidaan korkeaenergisellä elektronisuihulla (70 eV). Tämän seurauksena molekyylit ionisoituvat ja pilkkoutuvat yhdisteelle tyypillisellä tavalla tuottaen sähköisesti varautuneita fragmentteja eli pilkkeitä. Vain noin joka tuhannes molekyyli, joka ionisaatiokammioon joutuu, ionisoituu. Molekyylit tai niiden fragmentit, jotka ovat saaneet varauksen, ohjataan sitten massa-analysaattoriin (tässä esimerkissä kvadrupoli), jossa tapahtuu seurattavan ionin valinta. Kvantitatiivisessa työskentelyssä halutaan ehkä seurata vain yhtä tai muutamaa ionia, mutta spektrien saamiseksi on koko massa-alueita pyyhkäistävä läpi jatkuvasti koko kromatografisen ajon ajan. Näin detektorille tulevat kaikki fragmentit vuorollaan kokojärjestyksessä. (3) Tietokone on laitteen olennainen komponentti. Ensinnäkin se ohjaa GC:n ja MS:n toimintaa. Toiseksi se kerää MS:n detektorilta tulevan signaalin ja muodostaa siitä spektrin ajan funktiona. Samoin datan kaikki jatkokäsittely kvantitointineen tai spektrien kirjastohakuineen tapahtuu tietokoneessa.

GCD -laitteen kirjastohakuohjelma ei pysty käyttämään sitä hyväksi. Manuaalisessa tarkastelussa retentioaikatietao käytetään.

Kirjastohakuraportti sisältää listan kromatografiapiikeistä retentioajan mukaisessa järjestyksessä. Kunkin piikin kohdalla mainitaan kolme parhaan sovituksen

saanutta spektriä. Jos kromatografinen piikki koostuu useammasta kuin yhdestä yhdisteestä, ei kirjastohakuohjelma tätä havaitse. Jos jonkin komponentin spektri on seoksessa hyvin dominoiva, ohjelma löytää sen, mutta ei anna vihjetä siitä, että piikissä on muitakin komponentteja. Jos taas spektristä tulee "seospektri",



Kuva 3. Derivatisoidun isobutyryyliglysiinin spektri ja rakenne.

Isobutyryyliglysiinin karboksyliryhmä on derivatisoitu, mutta glysiinistä peräisin oleva >NH-ryhmä ei ole. Jos reaktio viedään pitemmälle, myös tähän kohtaan tulee vedyn tilalle TMS-ryhmä. Spektrin suurin piikki eli "base peak" on useilla TMS-yhdisteillä 73. Se on ionisoitunut $\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$ eli TMS-ryhmä. Trimetyylisilyyliyhdisteistä lohkeaa yksi metyyliryhmä ja niistä löytyy aina fragmentti $(M - 15)^+$. Itse molekyyli-ioni (M^+) ei tämän yhdisteen spektrissä näy. CO_2 -ryhmä irtoaa uudelleenjärjestytymisen seurauksena, tuloksena ioni 173 eli $(M - 44)^+$. Myös ionin 158 eli $(M - 59)^+$ muodostuminen edellyttää uudelleenjärjestytymistä.

energioilla pilkkoutuminen on vähäisempää. Eri ionisaatioenergioilla tuotetut spektrit siis eroavat toisistaan. Optimaalinen ionisaatioenergia mahdollisimman informatiivisen spektrin saamiseksi vaihtelee yhdisteestä toiseen. EI-spektrit ovat varsin vertailukelpoisia laitteesta ja ajankohdasta toiseen, mikäli niiden tuottamiseen on käytetty samaa ionisaatioenergiaa. 70 eV on vakiintunut EI-spektrien ionisaatioenergiaksi, mikäli halutaan käyttää kaupallisia massaspektrikirjastoja.

Taulukossa on esitetty elektroni-ionisaatiossa tapahtuvat vaihtoehdot reaktiot. Orgaanisten happojen analyysissä seurataan positiivisia ioneja.

Taulukko. Ionisaatioreaktiot ja niissä syntyvät pilkkeet.

Ionisaatioreaktio		Havaittava(t) pilkeioni(t)
$e^- + (\text{A}-\text{B}-\text{C}) \rightarrow$	a) Molekyyli virittyy	Ei havaita spektrissä
	b) Muodostuu negatiivinen ioni	Ei havaita positiivisessa EI- spektrissä
	c) Molekyyli ionisoituu: $(\text{A}-\text{B}-\text{C})^+ + 2e^-$	$(\text{A}-\text{B}-\text{C})^+$
	d) Molekyyli ionisoituu ja pilkkoutuu: $\text{A} + (\text{B}-\text{C})^+ + 2e^-$ $(\text{A}-\text{B})^+ + \text{C} + 2e^-$ $(\text{A}-\text{B}) + \text{C}^+ + 2e^-$ ym.	$(\text{B}-\text{C})^+$ $(\text{A}-\text{B})^+$ C^+
	e) Molekyyli ionisoituu toisiintuen: $(\text{A}-\text{C})^+ + \text{B} + 2e^-$ $(\text{A}-\text{C}) + \text{B}^+ + 2e^-$	$(\text{A}-\text{C})^+$ B^+
	f) Molekyyli ionisoituu moninkertaisesti: $(\text{A}-\text{B}-\text{C})^{+2} + 3e^-$ $(\text{A}-\text{B})^+ + \text{C}^+ + 3e^-$ ym.	$(\text{A}-\text{B}-\text{C})^{+2}$ $(\text{A}-\text{B})^+$ ja C^+

ei yhtään sen yhdistettä ehkä tunnisteta tai haku menee aivan hakoteille. Näistä syistä kaikki vähänkin epäilyttävät näytteet käydään läpi manuaalisesti ja spektrit tarkastetaan visuaalisesti ennen diagnostisen lausunnon antoa.

Spektrikirjastot

Oma spektrikirjasto on monessa suhteessa sangen hyödyllinen. Ensinnäkin sinne voi kerätä juuri omaan tarpeeseen liittyvien yhdisteiden spektrit, jolloin se pienikokoisena on nopeampi spektrien tunnistuksessa kuin suuri kaupallinen kirjasto. Toinen etu on, että yhdisteistä saadaan spektrit juuri sellaisina derivaattoina, joita omassa analyysissä käytetään. Kolmas etu on, että yhdisteelle voi antaa nimeksi triviaalinimen, joka on käytössä helpompi kuin derivatisoidun yhdisteen CAS-nimi. Aineenvaihduntaan liittyvistä monista metaboliiteista on vuosikymmenet totuttu käyttämään muita kuin nykyisin kemiallisesti korrekkeja nimiä. Kaupallisiin kirjastoihin ei pääse tekemään muutoksia.

Oman spektrikirjaston kerääminen vie paljon aikaa ja rahaa. Kaikkia kiinnostavia metaboliitteja ei puhdas-

aineina ole saatavillakaan, vaan joskus täytyy tyytyä siihen, että potilasnäytteestä tavalla tai toisella tunnistettu yhdiste talletetaan omaan kirjastoon. Jotkut metabolian välituotteet ovat myös niin huonosti säilyviä, että ne pitäisi voida syntetisoida omassa laboratorioissa, jos haluaisi saada kyseistä yhdistettä puhtaana käyttöön. Tähän ei kliinisillä laboratorioilla ole mahdollisuuksia.

Kaupalliset yleiskirjastot, esimerkiksi Wileyn (2) tai NIST:n (3) kirjastot, ovat hyvänä tukena omien kirjastojen ohessa. Niiden yhdistevalikoima on laaja – suuruusluokkaa sata tuhatta – ja sisältää myös monien yhdisteiden metyyli- ja TMS-derivaattojen spektrejä.

Kirjastohaku kertoo yhdisteet

Kiinnostavien yhdisteiden pitoisuudet (mmol/mol kreatiniinia) virtsanäytteessä vaihtelevat havaitsemisrajan alitavista arvoista aina satoihin, patologisissa tiloissa joidenkin yhdisteiden osalta jopa kymmeneen tuhansiin. Kirjastohaku, Library Search, voidaan tehdä joko yksittäiselle, käsin valitulle spektrille tai automaattisesti koko

Massaspektrikirjastot

Laajimmat CD-ROM-muodossa saatavat yleiskirjastot ovat Fred McLaffertyn koostama "Wiley Registry of Mass Spectral Data" (7. painos, 2000) sekä "NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library" (2002), jota ylläpitää National Institute of Standards and Technology eli NIST. Näiden kummankin kirjaston pohjana on joukko monista eri lähteistä koottuja spektrikokoelmia. Spektrikirjastot ja niiden käsittelyyn tarvittavat ohjelmat voi ostaa kokonaisuuksina, jotka toimivat riippumatta siitä, minkä valmistajan mittalaitte käyttäjällä on. Useimmat massaspektrometrien valmistajat ovat tehneet sopimuksen Wileyn ja NISTin spektrikirjastojen liittämistä omaan mittalaitteensa ohjelmiston valinnaiseksi osaksi. Tällöin kirjastoja käsitellään mittalaittevalmistajan omilla datankäsittelyohjelmilla.

Kirjastot sisältävät vain 70 eV:n spektrejä, jotka on mitattu positiivisina ioneina. Spektrien alkuperä on siis vaihteleva käytettyjen laitteistojen osalta. Spektrien keräys on tapahtunut myös vuosikausien kuluessa. Tämän vuoksi spektrien laatu kirjastoissa vaihtelee, vaikka siihen on pyritty kiinnittämään alusta alkaen suurta huomiota. Vanhoja, huonojakaan spektrejä ei kirjastoista ole poistettu, mikäli uutta parempaa spektriä ei tilalle ole voitu saada. Spektrit on pääosin talle-

tettu yksikköresoluutiolla, ts. fragmenttien massaluvut ovat kokonaislukuja.

Kirjastospektrin laadulla on suuri merkitys hakujen onnistumiselle. Spektrin laatuksiteereinä käytetään muun muassa seuraavia seikkoja:

– Molekyyli-ionin yläpuolella olevat piikit (muut kuin isotooppiikit) johtuvat näytteen tai laitteen epäpuh-tauksista ja ovat siis virheellisiä yhdisteen kannalta.

– Epäloogiset neutraalifragmentit, jotka ovat molekyylipiikkiä pienemmällä massoilla, johtuvat myös epäpuhtauksista.

– Isotooppisuhteet voidaan laskea binomisarjan avulla piikeille $(M + 1)^+$ ja $(M + 2)^+$. Tässä M tarkoittaa molekyyli-ionia. Poikkeamat lasketuista isotooppisuhteista huonontavat laatuindeksiä.

– Huonossa spektrissä on liian vähän piikkejä suhteessa molekyylissä olevien atomien määrään.

Huolellisesta evaluoinnista huolimatta kirjastot sisältävät aina joitakin virheitä. Tämän vuoksi on välttämätöntä, että spektrihakuja tarkasteleva asiantuntija osaa itse havaita mahdolliset epäyhteensopivuudet esimerkiksi yhdisteen nimen, molekyylikaavan, rakenteen ja spektrin välillä.

ajolle, jolloin spektreiksi valitaan kromatografisten piikkien huiput. Kuvassa 4 on esimerkki isobutyryyliyglysiinin tunnistamisesta.

Spektrien tunnistuksen ongelmia

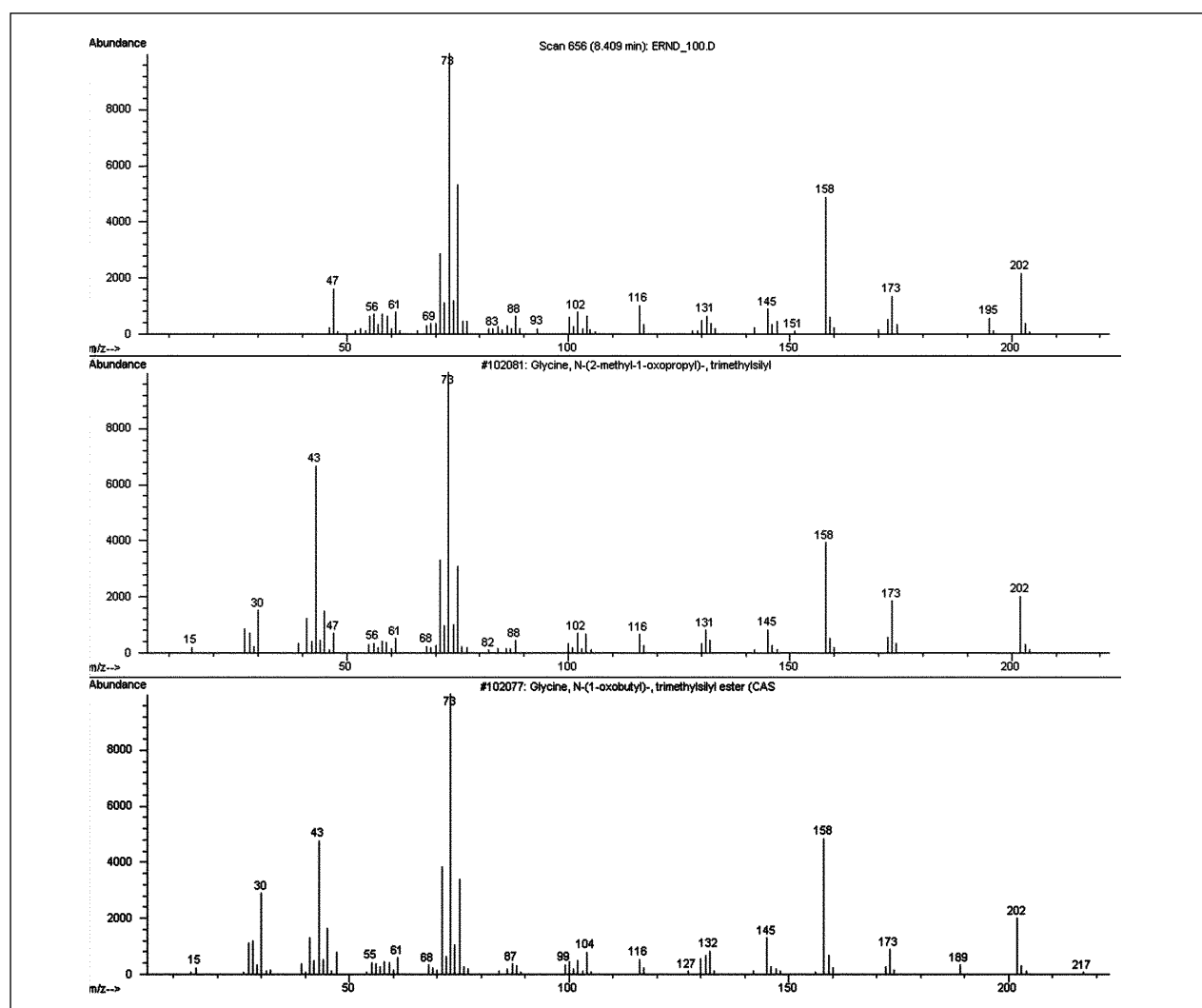
Spektriä ei ole kirjastossa

Tavallisin ongelma tunnistuksessa on se, että kirjasto ei sisällä tunnistettavaa spektriä. Tarjolle saattaa tulla spektri, joka antaa vihjeen yhdisteestä. Näin voi käydä, kun yhdisteessä on yhden CH₂-ryhmän verran pitempi (tai lyhyempi) hiilivetyketju kuin kirjastossa olevassa yhdisteessä. Tällöin molekyyli-ioni ja joukko muita fragmentteja spektrissä eroavat 14 massayksikköä vastaavista fragmenteista toisessa spektrissä. Valitettavasti useimmiten ei käy näin hyvin, vaan lopputoteamukseksi jää "tuntematon yhdiste". Täysin vääräkin yhdiste saattaa tällaisessa tapauksessa antaa kohtalaisen hyvän osuvuuden (fit), joten on syytä olla varuillaan, kun ta-

paa uusia outoja yhdiste-ehdokkaita.

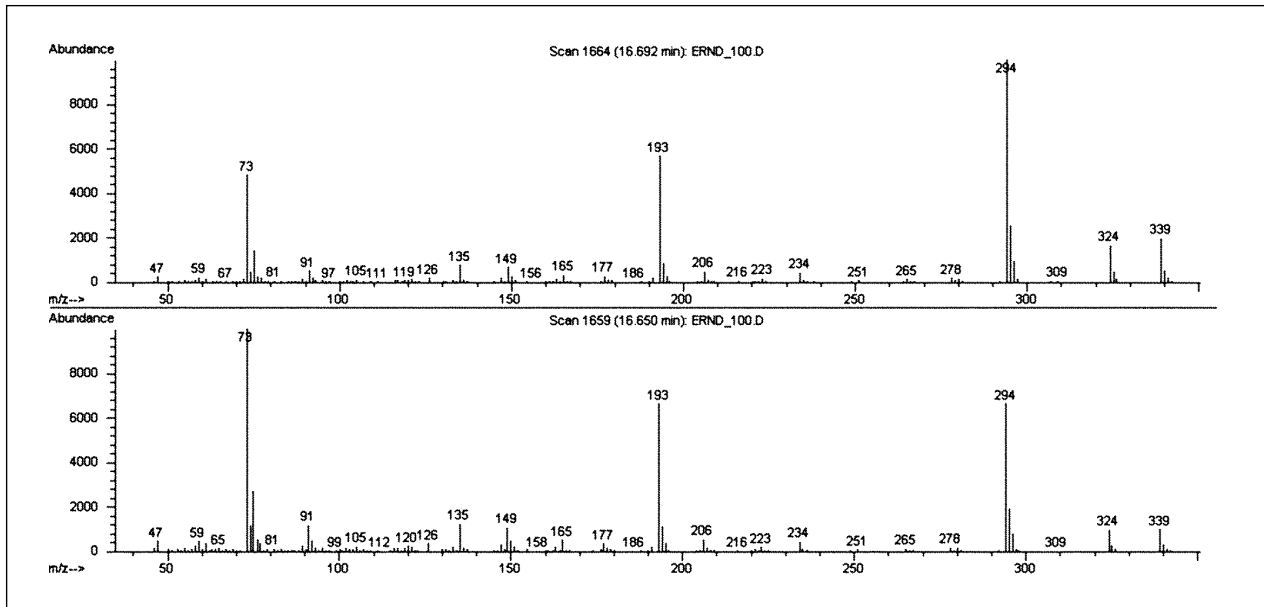
Spektrit kromatografisen piikin eri puolilla

Kromatografia vaikuttaa spektrin muotoon; spektrit ovat erilaiset kromatografisen piikin nousu- ja laskupuolella (kuva 5). Tämä johtuu siitä, että yhdisteen pitoisuus muuttuu spektrin rekisteröinnin aikana. Mitä kapeampia kromatografiset piikit ovat, sitä suurempi on vaikutus. Osa laitteista pyyhkäisee spektrin suuremmista massa-arvoista pienempiin päin, osa toimii päinvastoin. Kromatografisen piikin nousevalla osalla spektrin alemmat *m/z*-arvot korostuvat, kun pyyhkäistään suuremmasta pienempään päin. Laskevalla piikin osalla taas korostuvat suuremmat massaluvut. Jos kromatografinen piikki ei ole puhdas ja tunnistukseen haluttava spektri joudutaan ottamaan kromatografisen piikin kyljestä, tämä spektrin vinous voi aiheuttaa sen, että yhdistettä ei tunnisteta, vaikka sen spektri olisikin kirjastossa.



Kuva 4. Derivatisoidun isobutyryyliyglysiinin kirjastohaku.

Ylimpänä kuvassa on näytteestä mitattu spektri. Keskimmäisenä on oikean yhdisteen eli isobutyryyliyglysiinin spektri Wileyn kirjastosta. Alimpana on *n*-butyryyliyglysiinin spektri. Automaattinen haku ei tunnistanut yhdistettä Wileyn kirjastosta annetulla Qual-sovituksen tavoitetasolla (≥ 70), vaan haku siirtyi tunnistamattomien spektrien kirjastoon. Vasta manuaalinen tarkastelu (fragmentit kuvassa 3) ja tavoitetason lasku arvoon 60 tuottivat tuloksen. Sovitus näytteen spektrin ja oikean kirjastospektrin välillä antoi Qual-arvoksi 68. Vastaavasti näytteen ja *n*-butyryyliyglysiinin välillä Qual-arvo oli 37. Silmämääräisesti erot spektrien välillä eivät ole kovin suuria. Tässä on syytä huomata, että näyte on mitattu alkaen *m/z*-arvosta 46, kun taas kirjaston spektrit on rekisteröity alemmista *m/z*-arvoista lähtien. Lisäksi näytteen spektrissä on mukana jotain muuta yhdistettä, josta on peräisin ioni 195.



Kuva 5. Spektrit ovat erilaiset kromatografisen piikin nousevalle ja laskevalle osalla. HP GCD:ssä spektrit pyyhkäistään suuremmasta massaluvusta pienempään. Tämän vuoksi kromatografisen piikin nousevalle puolella alemmat massaluvut korostuvat, koska yhdisteen pitoisuus kasvaa pyyhkäisyä aikana. Piikin laskevalle osalla taas korkeat massaluvut korostuvat, koska pitoisuus vähenee alemmille massaluvuille tultaessa. Esimerkkihdiste on 3-hydroksihippuraatin TMS-johdannainen. Kuvassa alempi spektri (#1659) on nousevalta ja ylempi spektri (#1664) on laskevalta puolelta kromatografista piikkiä.

Yhdisteet, joilla on samankaltainen spektri

Yhdisteet, jotka eroavat toisistaan vain aromaattisessa renkaassa olevan substituentin paikan suhteen (*p*-, *m*-, *o*-), antavat hyvin samankaltaisen spektrin. Ionisoitunut molekyyli on kaikilla kolmella yhdisteellä sama. Kaikista yhdisteistä muodostuu sivuryhmien lohjetessa samankokoisia fragmentteja. Eri asennoissa olevat sivuryhmät ovat jossain määrin eri suhteessa herkkiä lohkeamisen suhteen. Nämä erot näkyvät fragmentti-ionien piikkien intensiteeteissä. Itse aromaattinen rengas on hyvin kestävä rakenteeltaan, eikä se juuri pilkkoudu.

Aivan samanlainen ongelma on *cis-trans*-isomeriaa omaavilla yhdisteillä. Käytettäessä matalan erotuskyvyn massaspektrometria ei edellä mainittuja yhdisteitä voi luotettavasti tunnistaa pelkän spektrin perusteella. Monista yhdisteistä löytyy kaupallisissa kirjastoissa kaksi tai useampiakin spektrejä. Kun niitä katselee, voi vain todeta, että yhden yhdisteen sisällä tällaiset intensiteettierot ovat suurempia kuin yhdisteiden välillä.

Kromatografinen separaatio saattaa auttaa tunnistuksessa. Toisinaan erot myös retentioajoissa jäävät kovin pieniksi. 2-Hydroksiglutaarihapposiduriassa pitäisi voida todeta, onko hydroksyyli-ryhmä D- vai L-asenossa. Tämä ei rutiininanalyysissä selviä. Yhdisteiden TMS-johdannaisten retentioajat ja spektrit ovat liian samankaltaiset niiden erottamiseksi toisistaan.

Yhdisteet, joiden spektri on mitänsanomaton

Oman ongelmansa muodostavat yhdisteet, jotka fragmentoituvat hyvin pieniksi. Saattaa olla, että ainoat silmillä nähtävät merkittävät fragmentit ovat 73 ja 75, jotka molemmat ovat peräisin derivatisoinnista. Kun tällaista spektriä vertailee kirjaston spektriin, ei voi koskaan olla varma siitä, onko jokin matalaintensiteettinen fragmentti peräisin taustasta vai yhdisteestä.

Huonolaatuiset tai virheelliset kirjastospektrit

Kaupallisissa spektrikirjastoissa on virheitä, mikä ei ole mitenkään ihmeellistä, kun otetaan huomioon, kuinka suuri määrä yhdisteitä ja spektrejä niissä on. Kirjaston tarkastaminen ja korjaaminen on työlästä.

Varsinainen virhe kirjastossa on, kun yhdisteen nimi, molekyylikaava ja massaspektri eivät sovi yhteen. Jos spektrien tunnistus tehdään automaattisella kirjastohaulilla, ei pelkästä yhdisteen nimestä voi todeta, että on löydetty aivan väärä yhdiste. Vasta spektrin käsin tapahtuva tarkastelu selvittää asian. Kaupallisten kirjastojen ongelmana on, että niihin ei pääse tekemään muutoksia eli spektriä ei voi esimerkiksi merkitä sellaiseksi, ettei se tulisi hakuun mukaan. Omien kirjastojen suhteen näin voi menetellä ja huonon tai virheellisen spektrin voi korvata paremmalla.

Toinen ongelma on laadullisesti huonot spektrit. Ne sisältävät liian vähän spektriviivoja suhteessa yhdisteen atomien lukumäärään. Jos taustaa on vähennetty liiaksi, katoavat kaikki isotooppi- ja muutkin pienemmät fragmentit. Jos spektrin kerääminen on aloitettu korkealta, vaikkapa *m/z*-arvosta 100, saattaa yhdisteestä olla jäljellä vain yhden fragmentin lähiympäristö. Jos tunnistettavassa spektrissä tämä fragmentti löytyy, saadaan hyvä osuvuus. Mikäli asiasta ei ole muuta tietoa, jää epäily siitä, oliko ratkaisu oikea.

Fenotyypin ja genotyypin välinen yhteys on löyhä

Metabolisissa taudeissa on fenotyypin ja genotyypin välinen yhteys usein löyhä. Vaikka saman perheen useampi lapsi sairastaa samaa geneettisesti varmistettua metabolista tautia, voi heidän taudinkuvansa poiketa suuresti toisistaan. Tämän vuoksi geneettiset tutkimukset eivät korvaa, vaan täydentävät, metabolisia analyysijä. Viimeksi mainittuja voidaan käyttää potilaan tauti-tilan kehityksen ja hoidon tehon seurantaan.

Kirjallisuus

1. Chalmers RA, Lawson AM. Organic acids in man. Analytical chemistry, biochemistry and diagnosis of the organic acidurias. Chapman Hall 1982, London.
2. The Registry of Mass Spectral Data, 7. painos, 2000. <http://www.wileyregistry.com/html/wap-pr.htm>
3. NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, National Insti-

tute of Standards and Technology, 2002.
<http://www.nist.gov/srd/dblist.htm>

Kirjoittaja

ULLA KARJALAINEN, FT, sairaalakemisti
HYKS-Laboratoriodiagnostiikka
PL 140, FIN-00029 HUS

Hakumenetelmät

Kirjastohaussa käytettävät menetelmät eroavat toisistaan vertailussa käytettävien piikkien lukumäärän, niiden valintaperusteiden, piikkien painotustavan ja "samankaltaisuusindeksin" suhteen. Piikkien valinnassa on käytetty mm. seuraavia vaihtoehtoja:

– Valitaan n intensiivisintä piikkiä spektristä. Tästä on seurauksena, että suuremmilla massaluvuilla olevat (informatiiviset) piikit, esimerkiksi molekyyli-ioni, eivät ehkä tule mukaan.

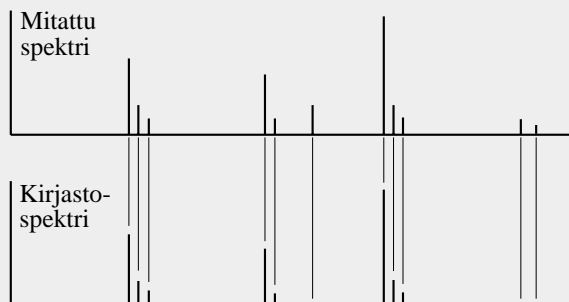
– Hertzin ja Biemannin painotuksessa massa-asteikko jaetaan 14 amun jaksoihin ja kustakin jaksosta otetaan kaksi korkeinta piikkiä. Tämä jossain määrin parantaa tilannetta edelliseen vaihtoehtoon verrattuna (1). Miksi ei sitten käytetä koko spektrejä? Pääosin tämä on historiallista perua, tietokoneet olivat hitaita ja niiden muistit pieniä – ja laitteet kalliita. Nykyisin tilanne on toinen.

Hyvä hakumenetelmä tuottaa kohtalaisen hyvän "fitin" rakenteellisesti samankaltaisten yhdisteiden kohdalla. Spektrien koodaustapa ja "best fitin" kriteeri vaikuttavat identifikaation tehokkuuteen.

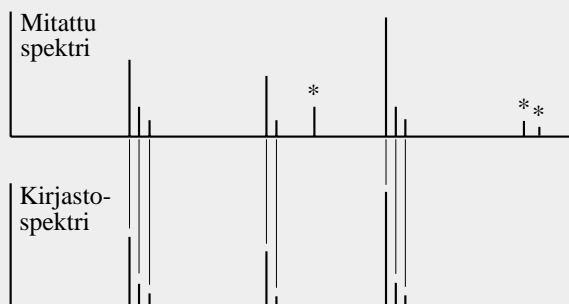
Suora haku (kuva 1) käyttää vertailuun kondensoituja spektrejä, ei täysiä. Suorassa haussa tuntematonta spektriä verrataan kirjaston spektreihin. Kirjaston spektristä on löydyttävä samat piikit, jotka tutkitavasta spektristä on valittu. Positiiviset ja negatiiviset erot spektrien välillä painotetaan suunnilleen samalla tavalla. Menetelmä on herkkä näytteessä oleville virheille ja epäpuhtauksille, mutta hyvä tuntematon spektri identifioituu menetelmällä luotettavasti, edellyttäen, että yhdiste sisältyy spektrikirjastoon.

Perusmallissaan myös käänteinen haku käyttää kondensoituja spektrejä. Käänteinen haku (kuva 2) on tehokkaampi kuin suora haku silloin, kun näytteen spektri on seos. Tässä haussa verrataan kirjaston spektriä näytteen spektriin ja edellytetään, että kirjaston spektrin ominaispiikkien on löydyttävä näytteen spektristä. Ylimääräiset piikit tulkitaan kuuluviksi epäpuhtauksille. Tämä algoritmi antaa viitteitä yhdisteen rakenteesta silloin, kun yhdistettä ei ole kirjastossa, mutta sukulaisaineiden spektrejä löytyy. Tässä tulkitsijan on kuitenkin syytä olla tarkkana.

Probability Based Matching (PBM) -menetelmä käyttää täysiä spektrejä. Se on nykyisin yleisesti käytössä massaspektrometrien kirjastohakuohjelmissa. Näytteen spektrin ja kirjaston spektrin välinen samankaltaisuus saadaan todennäköisyyslaskennan perusteella. PBM-menetelmä käyttää käänteistä hakua,



Kuva 1. Suora haku.
Mitattua spektriä verrataan kirjastospektriin. Kaikkien mitatussa spektrissä olevien spektriviivojen tulisi löytyä kirjaston spektristä, jotta osuvuus olisi hyvä.



Kuva 2. Käänteinen haku.
Kirjaston spektrejä verrataan kutakin vuorollaan mitattuun spektriin. Kirjastospektrin spektriviivat tulisi löytyä mitatussa spektristä. Näytteen spektristä tähdillä merkityt spektriviivat, jotka puuttuvat kirjastospektristä, katsotaan kuuluviksi epäpuhtauksille.

mutta siinä painotetaan spektripiikkejä massaluvun uniikkisuuden ja ionien intensiteetin perusteella. Tällä tavoin korostetaan spektrin ominaispiirteitä. Menetelmä toimii paremmin kuin alkuperäinen suora tai käänteinen haku sellaisissakin tapauksissa, joissa vertailu- eli kirjastospektrit on mitattu hiukan eri olosuhteissa kuin tutkittava näyte (2).

Kirjallisuus

1. Hertz HS, Hites RA, Biemann K. Identification of mass spectra by computer-searching a file of known spectra. *Anal Chem* 1971; 43: 681-91.
2. Pesyna GM, Venkataraghaven R, Dayringer HE, McLafferty FW. Probability based matching system using a large collection of reference mass spectra. *Anal Chem* 1976; 48: 1362-8.

Verivalmisteiden optimaalinen käyttö (VOK)

Riikka Palo ja Tiina Mäki

Verivalmisteiden optimaalinen käyttö (VOK) on suomalaisten sairaaloiden ja Veripalvelun yhteinen projekti, jonka tavoitteena on toteuttaa sairaaloiden verivalmisteiden käytön vertailun tietojärjestelmä. Kyse on benchmarking-toiminnasta, jonka avulla on tavoitteenä yhtenäistää verensiirtokäytäntöjä Suomen sairaaloissa.

Suomi kuuluu niiden harvalukuisten maiden joukkoon, joissa verivalmisteita on saatavilla riittävästi. Hyvä saatavuus, erinomainen turvallisuustaso ja edullinen hinta ovat osaltaan vaikuttaneet siihen, että väkilukuun suhteutettuna Suomessa käytetään enemmän verta kuin useimmissa muissa maissa. Verivalmisteiden saatavuus saattaa kuitenkin meilläkin heikentyä, koska merkittävä osa luovuttajista kuuluu suuriin ikäluokkiin, joiden luovutuskelpoisuus vähenee nopeasti. Suurien ikäluokkien vanhetessa voidaan ajatella myös verentarpeen lisääntyvän (iäkkäämmät henkilöt ovat sairampia ja saavat enemmän verivalmisteita kuin nuoremmat).

Verivalmisteiden optimaalisesta käytöstä on olemassa vain vähän tutkittua tietoa. Verivalmisteiden käyttötottumusten tiedetään vaihtelevan erittäin paljon paitsi maasta toiseen myös maan sisälläkin sairaalasta toiseen. Vaihtelua voidaan selittää ainoastaan osittain potilasmateriaalin erilaisuudella ja tutkimusten mukaan vaihtelu näyttääkin johtuvan pääasiassa paikallisista verensiirtokriteereistä (1,2,3). Verivalmisteiden käytön seurantaan voidaan käyttää sairaaloiden omia tietojärjestelmiä, jotka on tarkoitettu esim. potilashallinnollisia tehtäviä varten (4).

Tavallisimpia verensiirtojen vaaroja ovat verensiirto-reaktiot, joiden oireet vaihtelevat lievästä allergistyyppisistä reaktioista fataaleihin. Verensiirtoreaktioita ilmoitetaan vuosittain Veripalvelulle n. pari sataa ja näistä vakaviksi laskettavia reaktioita on toistakymmentä. Verivalmisteiden infektiovaarat ovat Suomessa vähäiset, mutta ne on aina otettava huomioon verensiirroissa. Yhä turvallisempien valmisteiden kehittäminen vaatii enenevässä määrin tutkimusta ja työtä (esim. vuoden 2003 alusta siirtyminen valkosoluttomiin punasoluihin), minkä vuoksi verivalmisteisiin kohdistuu hinnoittelupaineita.

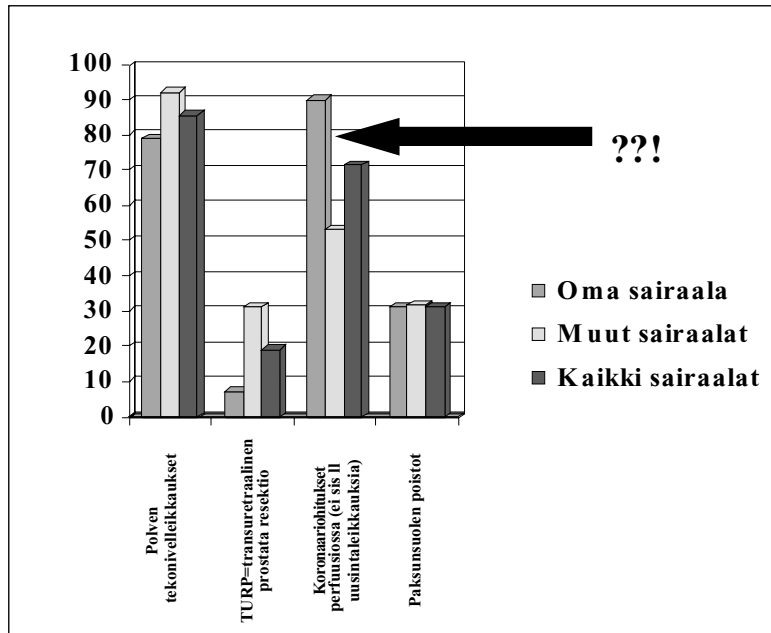
Potilaiden, sairaaloiden ja Veripalvelun edun mukaisesti onkin poistaa potilaan tarpeista lähtemätön verivalmisteiden käytön vaihtelu. Tätä varten olemme luomassa maanlaajuista järjestelmää, jossa potilasta hoitavilla lääkäreillä on mahdollisuus saada luotettavaa tietoa oman sairaalansa verivalmisteiden käytöstä sekä mahdollisuus vertailla näitä tietoja muihin sairaaloihin.

Vuoden 2002 tietoja koskevaan vertailutoimintaan osallistuu yhteensä 8 sairaanhoitopiiriä (Etelä-Karjalan sairaanhoitopiiri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri, Kymenlaakson sairaanhoitopiiri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri, Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri, Satakunnan sairaanhoitopiiri ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri).

Hankkeessa kerätään potilaskohtaisia verenkäyttöön liittyviä tietoja sairaaloiden jo olemassa olevista tietojärjestelmistä (esim. Musti, MultilabII, Vertti) ja Veripalvelun tietojärjestelmästä. VOK-tietokantaan kerätään esimerkiksi potilaiden kirurgiset toimenpiteet ja diagnoosit, hemoglobiiniarvot, potilaiden saamat verituotteet jne. Potilastiedot eivät sisällä sosiaaliturvatunnusta eivätkä nimeä. VOK-tietokannasta tuotetaan myöhemmin vertailua varten ns. vakioraportteja, jotka on tarkoitus julkaista web-selaimen välityksellä. *Vakio- eli vertailuraportteja tehtäessä käytetään hyväksi VOK-hanketta varten tehtyjä diagnoosi- ja toimenpideryhmyksiä. Ryhmyksissä käytetään hyväksi mm. tyyppitoimenpide-ajatusta tulosten vertailtavuuden mahdollistamiseksi (kuva 1).*

VOK-hankkeessa on kysymys benchmarking-toiminnasta. Benchmarking-toiminnan perusideana on verrata yhden sairaanhoitopiirin verivalmisteiden käyttöä muiden sairaanhoitopiirien käyttöön ja löytää ne kohteet ja erot, joihin kehittämistyöllä voidaan parhaiten vaikuttaa. Toimintaan kuuluu asiantuntijoiden säännölliset tapaamiset, joissa pureudutaan lukujen takana oleviin toimintamalleihin ja opitaan ja saadaan muilta ideoita verenkäyttöön liittyvissä kysymyksissä.

VOK-toiminnasta on tarkoitus tehdä pysyvä palautejärjestelmä ja toimintaa on tarkoitus laajentaa koskemaan mahdollisuuksien mukaan kaikkia sairaanhoitopiirejä.



Kuva 1. Punasolusiirron saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus eri leikkauksissa. Kuvitteellinen esimerkki VOK-hankkeessa tuotettavista vertailuraporteista. Vertailuraporttien muoto ja yksityiskohdat tarkennetaan hankkeen kuluessa.

Lisätietoja hankkeesta saa internetin-sivuilta: www.veripalvelu.fi/vok.

Kirjallisuus

1. Capraro L. Transfusion practices in elective surgical procedures in Finnish hospitals. Academic dissertation, University of Helsinki 2001.
2. Stover EP, Siegel LC, Parks R, ym. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88:327-33.
3. Surgenor DM, Churchill WH, Wallace EL, ym. The specific hospital significantly affects red cell and component transfusion practice in coronary artery bypass graft surgery: a study of five hospitals. *Transfusion* 1998; 38:122-34.

4. Syrjälä MT, Kytöniemi I, Mikkolainen K, Ranimo J, Lauharanta J. Transfusion practice in Helsinki University Central Hospital: an analysis of diagnosis-related groups (DRG). *Transfusion medicine (Oxford, England)* 2001; 11:423-31.

Kirjoittajat

RIIKKA PALO,
anestesiaerikoislääkäri, projektitutkija
TIINA MÄKI,
apulaisylilääkäri

Suomen Punaisen Risti
Veripalvelu
Kivihaantie 7, 00310 Helsinki
puh. 09-5801621, GSM 050-5834220

Miten KliinLabLehteä tulisi kehittää?

KliinLabLehti on tarkoitettu lehdeksi, joka kaikin puolin on hyödyksi lukijoilleen. Tällaisen lehden luomisessa ja ylläpitämisessä onnistumme vain, mikäli Sinä, lukijamme, olet mukana kehittämässä sitä. Auta meitä, vietä hetki aikaa ja vastaa alla oleviin kysymyksiin niin että me vastausten avulla voimme kehittää lehteämme mahdollisimman hyödylliseksi ja vielä paremmaksi.

Vastaukset voi lähettää faksilla numeroon 09-471 74806. Kyselylomake on myös verkossa KliinLabLehden kotisivulla osoitteessa www.kliinlablehti.fi, josta sen voi lähettää suoraan toimituskuntaan. Kiitos ajastasi!

Kuka Sinä olet

Ikä <30 30-40 41-50 51-63 >63

Koulutuksesi (pääaine)

- Kemia
- Biokemia
- Lääketiede
- Farmakologia
- Biologia
- Genetiikka
- Muu/mikä? _____

Työpaikka

- Sairaalaboratorio
- Yksityinen laboratorio
- Terveystieteiden tutkimuskeskuslaboratorio
- Teollisuus
- Muu/mikä? _____

Erikoisosaamisesi _____

Mielenkiintoni kohdistuu seuraaviin aiheisiin

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Allergia | <input type="checkbox"/> Immunokemia | <input type="checkbox"/> Perustutkimus |
| <input type="checkbox"/> Aminohapot | <input type="checkbox"/> Isotoopit | <input type="checkbox"/> Preanalytiikka |
| <input type="checkbox"/> ATK | <input type="checkbox"/> Koestus | <input type="checkbox"/> Proteiinit |
| <input type="checkbox"/> Elektroforeesi | <input type="checkbox"/> Kromatografia | <input type="checkbox"/> Spektrometria |
| <input type="checkbox"/> Elektrolyytit | <input type="checkbox"/> Laatuvarmistusjärjestelmät | <input type="checkbox"/> Tilastotiede |
| <input type="checkbox"/> Ensyymit | <input type="checkbox"/> Lab-lääketiede | <input type="checkbox"/> Toksikologia |
| <input type="checkbox"/> Hematologia | <input type="checkbox"/> Laittevertailu | <input type="checkbox"/> Verikaasut |
| <input type="checkbox"/> Hiilihydraatit | <input type="checkbox"/> Lipidit | <input type="checkbox"/> Vitamiinit |
| <input type="checkbox"/> Hivenaineet | <input type="checkbox"/> Lääkeaineet | <input type="checkbox"/> Välittäjäaineet |
| <input type="checkbox"/> Hormonit | <input type="checkbox"/> Metallit | <input type="checkbox"/> Tutkimusten kliininen käyttö |
| <input type="checkbox"/> Hyytymistekijät | <input type="checkbox"/> Molekyyli- ja geenetiikka | |
| <input type="checkbox"/> Menetelmävertailut ja kuvaukset | <input type="checkbox"/> Laboratoriotöiden järjestäminen ja hallinto | |

Ulkoasu

Onko nykyinen A4 hyvä?
Olisiko koko C5 parempi?
Joku muu koko

Kyllä **Ei**

Ilmestyykö lehti
liian harvoin?
liian usein?
sopivasti?

Onko kirjaisintyyppi hyvä?
Onko kirjaisinkoko hyvä?
Mikäli ei, niin minkä haluaisit tilalle?

Onko lehdessä sivuja
liian vähän?
liikaa?
riittävästi?

Sihteerin palsta

- Onko siinä Sinulle hyödyllistä informaatiota?
Tiedotetaanko siinä tarpeellisessa laajuudessa ajankohtaisista asioista?
Ovatko ilmoitusluontoiset asiat ilmestyessään ajankohtaisia?

<u>Kyllä</u>		<u>Ei</u>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kongressikalenteri

- Saatko tarvitsemasi yhteystiedot nykyisestä sisällöstä?
Löydätkö mieleisiäsi kongresseja kalenterista?
Kuinka moneen tässä kalenterissa olevista kongresseista
voisit kuvitella osallistuvasi, mikäli saisit/voisit vapaasti valita?

<u>Kyllä</u>		<u>Ei</u>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		kpl

Väitöskirjat

- Ovatko väitöskirjayhteenvedot
tarpeellisia?
jäsenneltyjä?
helppotajuisia?
mielenkiintoisia?
liian teoreettisia?
liian lyhyitä?
puuttellisia _____

<u>Kyllä</u>	<u>Ei</u>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Täyspitkät artikkelit

- Ovatko artikkelit keskimäärin
mielenkiintoisia?
ajankohtaisia?
opettavaisia?
helppotajuisia?
liian pitkiä?

<u>Kyllä</u>		<u>Ei</u>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mitä mieltä olet seuraavista vuoden 2003 artikkeleista?



- 1--03 ADVIA 70 - verenkuvaa-analysointikoetus
2--03 Ateroskleroosin tulehdusteoria
3--03 Sydänmerkkiaineiden määritykset ja
3--03 Comparison of Access Troponin I
3--03 Tuotekehitysprojekti - monitaitoisin
4--03 Laaja lääkeaineseulonta
4--03 Over-expression of human prostate-.....
4--03 Atrofinen gastriitti - sairaus, joka jää
5--03 Seerumin holo-transkobalamiinimääritys
5--03 Matka terveystaloustieteeseen
5--03 Oraalinen antikoagulanttihoito
6--03 Spektreistä metaboliaan: Virtsan orgaanisten.....
6--03 Kliininen laboratorio ja akkreditointi
6--03 Verivalmisteiden optimaalinen käyttö

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haluaisitko jonkun seuraavien otsakkeiden alla olevista asiakokonaisuuksista ilmestyvän lehdesämme?

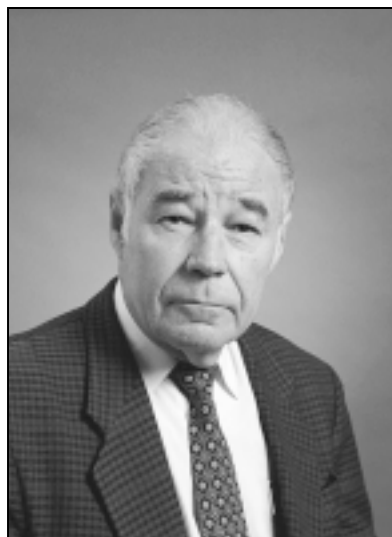
	<u>Kyllä</u>	<u>Ei</u>
Veteraanit esittäytyvät	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saksittua	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50 vuotta sitten (kliinisessä kemiassa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ostetaan - myydään	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mielipiteeni/Keskustelupalsta/"Letters to the editor"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luuletko, että tulisit jossain vaiheessa kirjoittaneeksi keskustelupalstaan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Terveiset toimitukselle

Arto Icen

HYKS:n laboratorion hallinnollinen apulaisylilääkäri Arto Icen kuoli kesämökkillään Puumalassa 67 vuoden ikäisenä 22. päivänä heinäkuuta 2003. Hän syntyi Joensuussa 3.3.1936 ja tuli sieltä ylioppilaaksi v. 1954. Hän valmistui lääketieteen lisensiaatiksi Helsingin yliopistosta v. 1961 ja väitteli lääketieteen ja kirurgian tohtoriksi v. 1967. Helsingin yliopiston lääketieteellisen kemian laitoksella tehty väitöskirja käsitteli ihmisen punasolujen glutationireduktaasientsyymiä, jonka hän onnistui yli 30 000-kertaisen puhdistuksen jälkeen eristämään puhtaana proteiinina ja selvitti sen ominaisuuksia. Korkeatasoinen työ arvioitiin korkeimman laudatur-arvosanan arvoiseksi. Vuonna 1982 Arto Icenistä tuli Helsingin yliopiston kliinisen kemian dosentti.

Lääkäriksi valmistumisensa jälkeen Arto Icen toimi lyhyen aikaa kliinisessä työssä, mm. kunnanlääkärin sijaisena, ja sitten yli 10 vuoden ajan Helsingin yliopiston lääketieteellisen kemian laitoksen assistenttina ja apulaisopettajana. Sen jälkeen hän toimi HYKS:n Meilahden sairaalan laboratorion apulaislääkärinä. Hän sai kliinisen kemian erikoislääkärin pätevyyden v. 1974 ja proteiinikemiallisten laboratoriotutkimusten pätevyyden v. 1979. Vuosina 1975-81 hän hoiti Meilahden sairaalan laboratorion kliinisen kemian erikoislääkärin virkaa ja vuodesta 1982 lähtien saman laboratorion hallinnollisen apulaisylilääkärin virkaa. Vuosien 1977 ja 1992 välillä hän toimi useissa erillisissä jaksoissa, yhteensä yli seitsemän vuoden ajan Helsingin yliopiston kliinisen kemian laitoksen apulaisprofessorin viransijaisena. Vuonna 1993, kun Meilahden sairaalan laboratorion tuli osa perustettua HYKS:n laboratoriota, Arto Icenistä tuli tämän uuden yksikön hallinnollinen apulaisylilääkäri. Tästä virasta hän jäi eläkkeelle v. 1999. Vielä sen jälkeenkin, kuolemaansa asti, hän toimi Yhtyneet Laboratoriot Oy:ssä kliinisen kemian laboratoriotutkimusten asiantuntijalääkärinä.



In Memoriam

Labquality Oy:n monien työryhmien jäsenenä Arto Icen oli keskeisesti rakentamassa suomalaista laboratoriotutkimusten laaduntarkkailuorganisaatiota. Hän toimi 1970-luvun jälkipuoliskolla neljän vuoden ajan Suomen Kliinisen Kemian ja Fysiologian Yhdistyksen johtokunnan jäsenenä, tästä ajasta vuoden varapuheenjohtajana ja vuoden rahastonhoitajana. Kahden vuoden ajan hän oli Suomen edustajana Pohjoismaisessa referenssi-menetelmäkomiteassa ja noin 10 vuotta Pohjoismaisessa entsyymikomiteassa.

Laboratoriolääketieteen alalla Arto Icen oli laajasti perehtynyt kliinisen kemian ja proteiinikemian tutkimuksiin sekä laboratorion hallintoon. Hänen keskeisimmät tutkimusaiheensa liittyivät ihmisen erytrosyyttien ja leukosyyttien entsymologi-

aan. Erityisesti tutkimuskohteina olivat glutationiin, askorbaattiin ja eräisiin muihin hapetus/pelkistysreaktioissa toimiviin yhdisteisiin liittyvät entsyymit.

Eläkeajan tärkeimpiä harrastuksia olivat filateliala, kalastus ja Puumalassa sijaitsevan kesämökin ja sen ympäristön kunnossapito. Arto oli myös taitava huoneistoremonttien tekijä. Nuorempana hän harrasti innokkaasti bridgen pelaamista.

Arto oli sekä laboratoriolääkärinä että tutkijana tarkka, huolellinen ja laajat tiedot omaava kollega. Tutkimustyössä hän piti tärkeänä tarkkaa etukäteissuunnittelua ja tuloksia tarkasteltiin aina kriittisesti. Pedanttisuus tuntui joskus jopa liioitellulta, mitä osoittanee sekin, että melko paljon tutkimustuloksia oli kuoleman tapahtuessa vielä julkaisematta. Ihmisenä muistan Arton hiljaisena, sopeutuvaisena, tunnollisena, sovittelavana ja hienotunteisena henkilönä, joka pyrki aina esiintuomaan kanssaihminen hyviä puolia, mutta piti mahdolliset heikkoudet omana tietonaan.

LASSE UOTILA, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS-Laboratoriodiagnostikka
Meilahden sairaalan laboratorio

Väitöskirja

Ihmisen eturauhasen hapan fosfataasi -geenin transkription säätely: kudosspesifisyys ja androgeeneista riippuva promoterikonstruktioiden säätely solulinjoissa ja siirtogeenisissä hiirissä



Jingdong Shan

Eturauhasessa tapahtuva geenisäätely on vilkkaan tutkimuksen kohteena, sillä se mahdollistaa malignin transformaation mekanismien tutkimisen sekä uusien hoitomuotojen suunnittelun eturauhassyöpään, joka on useimmin miehillä diagnosoitu syöpä läntisissä teollisuusmaissa. Tässä työssä ihmisen eturauhasen hapan fosfataasi (PAP) -geeniä on käytetty mallina eturauhaselle ominaisen geenisäätelyn tutkimuksissa. PAP oli ensimmäinen diagnostiikassa käytetty eturauhassyövän merkkiaine. Puberteetin vaikutus PAP:n ilmentymiseen oli puolestaan ensimmäinen viite tämän geenin androgeeniriippuvuudesta. PAP:n hormonaalisen säätelyn ja yleensä eturauhasrajoitteisen ilmentymisen mekanismit ovat edelleen suurelta osin selvittämättä. Näitä asioita on tässä työssä pyritty tutkimaan solulinjojen transfektioon sekä siirtogeenisten hiirien avulla.

PAP:n promoterikonstruktit, kattaen geenialueen -734/+467, olivat toimivia sekä eturauhassoluissa että

muuta kudoksia edustavissa soluissa. Konstrukteissa oli kaksi mahdollista androgeenivaste-elementtiä, jotka pystyivät sitomaan androgeenireseptoria solun ulkopuolella. Tästä huolimatta androgeeneilla ei ollut juuri merkitystä konstruktioiden aktiivisuuteen transfektoiduissa soluissa. Sen sijaan PAP:n geenialue -734/+467 pystyi ohjaamaan reportterigeenin toiminnan pääasiassa siirtogeenisten hiirien eturauhaseen. Tältä geenialueelta löytyi viisi homologista aluetta GAAAATATGATA elementille, jonka tiedetään osallistuvan probasiini geenin eturauhaseen rajoittuneeseen ja androgeeneista riippuvaan ilmentymiseen. PAP geenin GAAAATATGATA tyyppisistä alueista kaksi sitoi eturauhasessa olevaa säätelyproteiinia. Näiden elementtien poisto aiheutti joko promoterin toiminnan lisääntymisen tai vähenemisen, riippuen solujen hormonaalisesta kasvuympäristöstä.

Tämän työn tärkein löydös on eturauhasessa tapahtuvaan geeni-ilmentymiseen liittyvien DNA-sitomiskohtien löytäminen ja niiden androgeenivaikutukseen liittyvän yhteyden selvittäminen.

Väitöskirja tarkastettiin Oulun yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa 9.8.2002. Väitöskirjan ohjaajana toimi professori Pirkko Vihko ja vastaväittäjänä professori Pirkko Härkönen Turun yliopistosta.

JINGDONG SHAN,

filosofian maisteri

Molekyyliendokrinologian tutkimusyksikkö

Oulun yliopisto

<http://herkules oulu.fi/isbn9514267621/>

Ensimmäiset suomalaiset kliiniset laboratoriot akkreditoitiin vuonna 1995. Alkuun eksoottiseltakin tuntunut termi "akkreditointi" on sittemmin selkiytynyt ja sen edellyttämä laatuajattelu juurtunut käytännön toimintatapoihin jo useassa kliinisessä laboratoriossa. FT Leena Tikkanen astui FINASin johtoon Mittatekniikan keskuksen toimialajohtajaksi 1.1.2002. Kyselimme Leenalta FINASin ja akkreditointitoiminnan kuulumisia.



Kliininen laboratorio ja akkreditointi

Kuinka vanhaa akkreditointitoiminta on Suomessa ja millä laboratorioaloilla sitä on sovellettu?

Mittatekniikan keskus, joka on lainsäädännössä määritelty Suomen akkreditointielimeksi, on perustettu vuonna 1991. Akkreditointipalvelusta käytetään nimitystä FINAS (The Finnish Accreditation Service). Toiminta alkoi kalibrointilaboratorioiden akkreditoinnilla, ja testauslaboratorioiden akkreditoinnin voimakas kasvu ajoittuu 1990-luvun puoliväliin. Akkreditoitujen testauslaboratorioiden ryhmätään FINASissa toimialoittain seuraavasti: ajoneuvot, akustiikka, aseet ja ampumatarvikkeet, elintarvikkeet ja rehut, forensinen testaus, huonekalut ja kalusteet, kliininen analytiikka, laitteet ja koneet, materiaali- ja tuotetestaus, rakennustuotteet, toksikologia ja ekotoksikologia, tuoteturvallisuus, työ- ja tuotantoympäristö, vesi- ja ympäristöanalytiikka sekä testauksen erityisalat. Laboratorioiden kumulatiivinen lukumäärä on nyt runsas 200.

Minkälaisia ovat suomalaiset akkreditoitujen kliiniset laboratoriot ja niiden pätevyysalueet?

Syyskuussa 2003 akkreditoitujen kliinisten laboratorioiden lukumäärä oli 23. Akkreditoitujen laboratorioiden absoluuttinen lukumäärä on pienentynyt, koska isot asiakkaat, joilla on ollut useita akkreditointipäätöksiä, ovat yhdistäneet pätevyysalueitansa yhdeksi päätökseksi. FINASin olemassaolon aikana vain pari laboratoriota on luopunut akkreditoinnista, kliinisistä laboratorioista yksi. Kliiniset laboratoriot vaihtelevat kokonsa puolesta erittäin paljon. Yliopisto- ja keskussairaaloitten sekä suurten yksityisten kliinisten laboratorioiden pätevyysalueet ovat varsin laajoja. Erikoistu-

neiden tutkimuslaboratorioiden pätevyysalueet taas voivat sisältää vain muutaman määrityksen. Ajan tasalla olevat tiedot akkreditoituista laboratorioista ja niiden pätevyysalueista löytyy FINASin verkkosivuilta www.finas.fi. Kliinisen analytiikan akkreditoituja toimialoja ovat kliininen mikrobiologia, kliininen kemia, patologia, hematologia, fysiologia, neurofysiologia, radiologia, genetiikka ja näytteenotto. Akkreditoitu pätevyysalue kattaa kliinisissä laboratorioissa yleensä pääosan laboratorion tarjoamista palveluista ja tavallisimmin akkreditoinnin piirissä ovat ne määritykset, joita suoritetaan lukumääräisesti eniten.

FINAS käyttää arvioinnissa apunaan teknisiä asiantuntijoita. He ovat kliinisen laboratorion ammattilaisia tai laboratorion tukitoimintojen, esim. atk-alan tuntihoitajia. FINAS kouluttaa arvioijia omilla kursseillaan. Onko teknisiä arvioijia jo koulutettu riittävästi?

Hyviä teknisiä arvioijia ei tunnu olevan liikaa millään osa-alueella. Toisaalta tarvitaan suppeiden erityisalojen asiantuntijoita ja toisaalta laaja-alaisia yleisemmän tason asiantuntijoita. Arvioijaryhmän osaaminen ja sen vastaavuus arvioitavaan pätevyysalueeseen punnitaan aina erikseen. Arviointikäyntiä varten pyritään kokoamaan riittävän syvällisen ja kattavan osaamisen takaava ryhmä, jonka koko pyritään pitämään kustannussyistä kohtuullisena. Tietyillä erityisalueilla voidaan myös käyttää ulkomaisia arvioijia, jos alan asiantuntijoita on Suomessa niukasti, sekä myös kilpailu-, jääviys- yms. syistä.

Minkälaisia ovat olleet kokemukset kliinisten laboratorioiden siirtymässä standardiin ISO 17025?

Kliinisillä laboratorioilla ei ole ollut erityisongelmia

siirryttäessä standardiin ISO/IEC 17025 tai sovellettaessa sitä laboratorion toimintaan. Lähtökohtana onnistuneelle arvioinnille kliinisissä laboratorioissa on ja on aina ollut se, että vaatimusstandardia sovelletaan kliinisen alan erityispiirteet huomioiden. Erityispiirteitä on tietysti paljon, kun otetaan huomioon, millä kaikilla toimialoilla akkreditointia käytetään. Avainasemassa ovat FINASin tekniset arvioijat, jotka ovat alansa asiantuntijoita ja tuntevat siten alan käytännöt ja parhaat toimintatavat.

**Standardi ISO 15189,
"Medical laboratories – Particular requirements for
quality and competence", valmistui. Muuttuuko
akkreditointistandardi?**

ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) on yleiskokouksessaan syksyllä 2002 päättänyt, että standardia ISO 15189 voidaan käyttää vaihtoehtona standardille ISO/IEC 17025 ja sama päätös tehty myös Euroopan tasolla EA:ssa (European Co-operation for Accreditation). FINAS toimii asiassa kansainvälisten päätösten mukaisesti. Suomessa FINASilta ei kukaan tähän mennessä ole pyytänyt tai kysynyt akkreditointia standardin ISO 15189 mukaisesti. Syksyllä 2003 FINASin on aikomus järjestää pieni kysely asiakkaille heidän kiinnostuksestaan/aikomuksestaan/tarpeestaan akkreditointiin ko. standardin pohjalta. Euroopan tasolla ja kansainvälisesti FINAS on mukana ISO 15189 mukaisen akkreditoinnin harmonisointikeskustelussa

ja -työssä. Arviointivalmiuksien kehittäminen on työn alla ja olemme samassa vaiheessa muiden maiden akkreditointielinten kanssa.

**Mihin suuntaan henkilökohtaisesti veisit
akkreditointi- ja arviointitoimintaa?**

FINASin akkreditointitoiminnalla ja muulla pätevyyden arvioinnilla pyritään tukemaan elinkeinoelämän kilpailukykyä ja julkisen hallinnon toiminnan luotettavuutta. FINASin toiminta-ajatuksena on pätevyyden arviointipalvelujen tarjoaminen kaikille niitä tarvitseville. Julkisen ja yksityisen sektorin palvelu-, kauppa- ja teollisuustoiminta käyttää yhä enenevässä määrin ulkopuolisia palveluja, joita vaaditaan osoittamaan pätevyytensä ja luotettavuutensa. FINASin toiminnan päämääränä on tarjota laadukkaita ja kansainvälisten vaatimusten mukaisia arviointipalveluja, jotka täyttävät asiakkaiden, pätevyyden arviointitoimintaa hyödyntävien tahojen sekä muiden sidosryhmien tarpeet ja tavoitteet. Tavoitteena on, että FINASin asiakkaat kokevat akkreditoinnin ja muun pätevyyden arvioinnin tarpeelliseksi, toimintaa hyödyttäväksi ja lisäarvoa tuottavaksi. Tämä edellyttää asiakkaiden tarpeiden ymmärtämistä ja entistä joustavampaa, asiakaslähtöistä arviointitoimintaa.

Haastattelija
OUTI MALMINIEMI

Pohjoismaisten viitearvojen käyttöön otosta valmistellaan suositusta

Yhteispohjoismaisen peruskemian viitearvoprojektin NORIPin (www.furst.no/norip/) tulosten hyödyntämistä Suomessa edistetään. Suomen Kliinisen Kemian Yhdistys r.y. ja Labquality Oy ovat kutsuneet koollen NORIP-viiteväilyryhmän. Mainittujen lisäksi mukaan on kutsuttu yliopistollisten keskussairaaloiden laboratorioden ja diagnostiikkateollisuuden järjestöjen (Sai-Lab r.y. ja YTL/Sava r.y. edustajat). Kansallinen NORIP-koordinaattorimme Veli Kairisto on myös jäsen. Ensimmäinen kokous pidettiin 7.10.2003 Helsingissä.

Ryhmä ei analysoi uudelleen Norip-projektin tuloksia, jotka on jo suurelta osin julkaistu. Tavoitteena on käydä eri taustayhteisöissä läpi NORIP-viitearvot, sitouttaa laboratoriot ja klinikot ja mahdollisesti tarkentaa viiteväliä esittämisen yksityiskohtia (esim. sukupuoli- ja ikäryhmäjaottelut) sopimaan suomalaisen

käytäntöön. Merkittävin keskusteltava ja tiedotettava asia on LD:n, Amylaasin ja Afosin "pohjoismaisesta" viitevälistä IFCC-suosituksen mukaiseen tulostasoon siirtyminen. Norjassa tämä muutos on jo tehty ja Ruotsissa pian edessä.

Uusien viiteväliä käyttöön otosta valmistellaan työryhmässä lyhyet tiedottavat suositukset ja ne julkaistaan suomalaisissa lehdissä. Työryhmä ei ole vielä varsinaisesti päättänyt viitevälimuutoksen suosituspäivämäärästä, mutta yleisesti katsotaan kevätalven-kevään 2004 olevan suotavin ajankohta muutokselle.

SKKY:tä ryhmässä edustaa Jarkko Ihalainen (jarkko.ihalainen@medix.fi), joka ottaa vastaan kommentteja ja antaa tarvittaessa lisätietoja. Labqualityn edustaja työryhmässä on dosentti Kari Pulkki.

Lehden toimitusk



Henrik Alfthan, sairaalakemisti, FT. Paljasjalkainen helsinkiläinen. Olen töissä HYKS-Laboratoriodiagnostiikassa, jossa päävastuualueeni on hormonien ja syövän merkkiaineiden immunokemialliset määrittymenetelmät. Tutkimusmielenkiintoni kohdistuu istukagonadotropiiniin ja sen eri molekyylimuotojen puhdistukseen, karakterisointiin, menetelmien kehitykseen ja kliinisen käytön arviointiin. Perheen vaimo, kaksi lasta ja kaksi marsua, valokuvaus, ulkoilu ja urheilu täyttävät hyvin vapaaajan.



Marjaana Ellfolk. Sairaalakemisti, biokemian dosentti, toimitusjohtaja. Perushelsinkiläinen. Työpaikkana Yhtyneet Laboratoriot Oy. Erityisiä kiinnostuksen kohteita uudet laboratoriotekniikat, lukkarinrakkaus vanhastaan proteiinikemiassa ja kromatografisessa analytiikassa. Vapaa-aika kuluu koirankuljetuksen ja aivojumpan (ranska, italia) merkeissä.



Aimo Harmoinen, FT, sairaalakemian dosentti, TAYS, Laboratoriokeskus, Kliinilabin ilmoitushankkija. Olen hankkinut ilmoituksia Kliinlabin yli 20 vuotta, joten tämän lehden tekeminen taitaa olla yksi pitkäikäisimmistä harrastuksistani. Muutoin harrastuksiini kuuluu ulkoilu, lähinnä hiihto ja pyöräily. Pirkan kierros on tullut mukaan viime vuosien ohjelmaani, joten liikuntamuotoihin on täytynyt lisätä soulu ja hölkkä. Veneily on myös mukana kesän kuvioissa, lukeminen jatkuu myös talvella. CRP on lähellä sydäntäni niin kuin läppävika ja laamapaita, samoin munuaisfunktioon liittyvät laboratoriotutkimukset.



Pertti Koskinen. Kliinisen kemian erikoislääkäri, dosentti. Turkulainen n. neljännesvuosisadan. Toimipaikkani on TYKS – LABORATORIOT, vastuualueina mm. immunokemiallinen analytiikka ja päivystyslaboratorion toiminta. Tutkimusintresseissä kliiniskemiallisten, erityisesti endokrinologisten, tutkimusten diagnostisen käyttökelvoinisuuden arviointi.



Timo Kouri, LKT, dosentti, hallinnollinen apulaisylilääkäri, OYS, Laboratorio. Syntynyt Kemissä. Perheessä vaimo ja kolme lasta. Virtsan perustutkimusten asiantuntija, ECLM:n European Urinalysis Guidelines -työryhmän puheenjohtaja 1996-2000. Suomen Kliininen kemisti -tunnustuspalkinto vuonna 2002. Nyt uppoutunut laboratorion toiminnan kehittämiseen Pohjois-Pohjanmaalla. Tekee töitä kutsumuksen näkökulmasta. Harrastukset liittyvät musiikkiin, kuntoiluun ja luontoon.



Päivi Laitinen, sairaalakemisti, dos., TtM. Työskentelen OYS:n laboratoriossa, jossa vastaan endokrinologisista ja lääkeainetutkimuksista. Vapaa-aikanani harrastan yhdistystoimintaa, opiskelua, aerobicia, juoksua, hiihtämistä ja mökkeilyä. Olen syntynyt lappilainen. Oulussa olen viihtynyt opiskeluajoista lähtien. Perheeseeni kuuluu aviomies ja kaksi poikaa.

unta esittelyssä:



Aila Leino, turkulainen biokemisti, dosentti. Työpaikka on TYKS-LABORATORIOT, jossa toimin aluekemistinä. Vastuualueeseeni kuuluvat lisäksi päivystyslaboratorion immunokemialliset määritysmenettelyt. Tutkimusalalla kiinnostukseni kohteena ovat lipidit (erityisosaamisena LDL-alaluokkamääritykset) sekä luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden kliiniset käyttösovellutukset. Vapaa-aikanani nautin mummina olostani, mökkeillen kesäisin ja laskettelen talvisin.



Outi Malminiemi, sairaalakemisti, FT. Työskentelen TAYS:n Laboratoriokeskuksessa laatuasioiden parissa ja eritelaboratorion kemistinä. Perheeseeni kuuluu aviomies, kaksi tyttäätä, kaksi kissaa ja kaksi kesyrottaa. Harrastuksiani ovat lasten harrastukset ja Tiffany-lasityöt.



Tiina Mäki. Olen Kliinisen kemian erikoislääkäri ja dosentti, tällä hetkellä töissä Suomen Punaisen Ristin Veripalvelussa, Veri- ja soluvalmistelinjalla. Aiemmin olen toiminut sairaalalaboratorioissa eri puolilla entistä HYKS:iä sekä viimeksi Jorvin sairaalassa. Sekä työ- että tutkimusaktiiviteettini on hajautunut varsin laajalle, hematologiasta molekyylibiologiaan tai infektio- ja alkuaine-alkoholisoiutuneisiin rottiin. Näytteenottoasioihin tulin perehtyneeksi HYKS:ssä ja siltä osin toimin aika ajoin arviointitehtävissä. Pääosin olen viime vuosina kuitenkin työskennellyt hallinnollisissa tehtävissä eli suomeksi sanottuna lienen tyypillinen ”joka paikan höylä”.



Ilkka Penttilä, LKT, emeritusprofessori, Kuopio. Syntyjään oululainen, opiskellut ja erikoistunut kliiniseen kemiaan Helsingissä ja sen jälkeen toiminut Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen kemian osaston ylilääkärinä 1968-2001 ja KUY:n kliinisen kemian professuurin hoitajana ja professorina 1977-2001. SKKY:n puheenjohtaja vuosina 1987-1989, kunniajäsen 1997. Kliin.Lab lehden päätoimittaja vuosina 1986-1996 ja nyt lehden toimittajajäsen. Tutkimustyö: rasva-aineenvaihdunnan ja sydän- ja verisuonisairauksien diagnostiikka ja liikunnan vaikutukset niissä.



Kari Savolainen. Biokemisti, FT. Kuopiolainen, syntyperäinen helsinkiläinen (1 vuoden ajan), sukujuuret Keski-Suomessa. Työpaikkani on KYSin Kliinisen kemian osasto, ja päävastuualueena on immunokemian analytiikka. Tärkein harrastus on golf, muutenkin liikun mielelläni luonnossa ja harrastan hyötyliikuntaa. Tämän hetken uusi harrastus on lavatanssi.

Ursula Turpeinen, Dos. (biokemia), Sairaalakemisti. Toimin HYKS-Laboratoriodiagnostiikan Naistensairaan laboratoriossa. Päävastuualueinani ovat lääkeainemääritykset, steroidihormonianalytiikka ja Hb-variantianalytiikka. Menetelmällisesti vastaan HPLC- ja massaspektrometria-analytiikasta. Tämänhetkinen mielenkiintoni kohdistuu uusien massaspektrometrinen menetelmien kehittämiseen kliinisesti tärkeille analyteille.

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>.

2004

- 1.1.-6.1.***
30th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Istanbul, Turkey; Information, e-mail: president@semt.org.tr
- 4.1.-8.1.***
Valtakunnalliset Lääkäripäivät, Messukeskus, Helsinki; www.laakaripaivat.fi/lp2004/InfRegistration.jsp
- 15.1.-16.1.***
Cancer, Molecular Insights in Diagnosis and Therapy, Paris, France; Information e-mail: euroconf@pasteur.fr
- 12.2.-13.2.***
Laaduntarkkailupäivät, Marina Congress Center, Helsinki; www.labquality.fi
- 25.2.-28.2.**
48th Annual Meeting of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research, Hamburg, Germany; Information e-mail: hanno.riess@charite.de
- 28.2.-4.3.***
Mast Cells in Physiology, Host Defense and Disease: Beyond IgE, Taos, NM, USA; Information e-mail: info@keystonesymposia.org
- 2.3.-6.3.***
6th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy, Munich, Germany; information, e-mail: faist@gch.med.uni-muenchen.de
- 7.3.-12.3.***
Molecular Biology of Cardiac Disease (X3) Keystone, CO, USA; Information e-mail: info@keystonesymposia.org
- 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>
- 22.3.-23.3.***
Laboratory Automation, Amsterdam, The Netherlands; e-mail: jrhome@aacc.org
- 22.3.-26.3.***
The 19th Annual Interventional Cardiology 2004: The International Symposium, Snowmass Village, CO, USA; Information e-mail: education@promedica-intl.com
- 28.3.-1.4.**
227th Meeting of the American Chemical Society, Anaheim, CA, USA; Information <http://www.acs.org/meetings>
- 12.4.-6.4.***
Clinical Endocrinology 2004, Boston, MA, USA; Information e-mail: hms-cmed@hms.harvard.edu
- 17.4.-21.4.***
74th European Atherosclerosis Congress, Sevilla, Spain; Information <http://www.74congresoeas.org/>
- 14.4.-16.4.***
The 9th IEEE International Conference on Engineering of Complex Computer Systems, Florence, Italy; www.dsi.unifi.it/iceccs04/
- 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.**
36th Annual Oak 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/>
- 2.5.-6.5.***
PBA 2004: 15th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Florence, Italy; Information <http://www.pba2004.com/>
- 9.5.-13.5.***
4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-4), Helsinki, Finland; Information e-mail: isppd-4@congreg.fi, <http://www.congreg.fi/isppd-4/>
- 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; Information e-mail: dcs@dadlnet.dk
- 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; Information <http://www.nordcoag2004.com/>
- 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/>
- 21.5.-22.5.***
3rd Baltic Atherosclerosis Congress, Riga, Latvia; Information e-mail: pirags@latnet.lv
- 5.6.-9.6.***
31st European Symposium on Calcified Tissues, Nice, France; Information e-mail: admin@ectsoc.org
- 10.6.-13.6.***
8th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases, Mainz, Germany; Information <http://www.mps-kongress2004.de/>
- 10.6.-13.6.***
EHA-9: 9th Congress of the European Haematology Association, Geneva, Switzerland; Information <http://www.eurocongres.com/eha2004/>
- 12.6.-16.6.***
XXIII EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) Congress, Amsterdam, The Netherlands; Information e-mail: eaaci.brussels@skynet.be
- 12.6.-18.6.***
HPLC-2004: 28th International Symposium & Exhibit on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Philadelphia, PA, USA; Information e-mail: janetbarr@aol.com
- 13.6.-16.6.***
14th European Meeting on Hypertension – European Society of Hypertension, Paris, France; Information <http://www.eurocongres.com/eha2004/>
- 13.6.-17.6.***
27th European Cystic Fibrosis Confe-

rence, Birmingham, United Kingdom; Information e-mail: hmc@hamptonmedical.com

26.6.-30.6.*

29th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Stockholm International Fairs, Stockholm, Sweden; Information <http://www.hplc2005.com/>

3.7.-6.7.*

18th Meeting of the European Association for Cancer Research, Innsbruck, Austria; Information <http://www.fecs.be/conferences/eacr18/>

3.7.-7.7.*

2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Paris, France; Information e-mail: naspghan@naspghan.org

11.7.-16.7.

10th International Congress of Toxicology, Tampere, Finland; Information e-mail: ictx2004@congreszon.fi, <http://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; Information <http://immuno2004.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 LMPG, Los Angeles, CA, USA; Information <http://www.nacb.org/meetings.stm/>

1.8.-6.8.*

8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane, QLD, Australia; Information <http://www.cpt2004.com/>

22.8.-26.8.

228th Meeting of the American Chemical Society, Philadelphia, PA, USA; Information <http://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

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>

5.9.-9.9.*

40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Munich, Germany; Information e-mail: secretariat@easd.org

19.9.-23.9.*

10th Asian Pacific Congress of Clinical Biochemistry, Perth, Australia; lyn@aacb.asn.au

24.9.-28.9.*

XXXth World Congress of the International Society of Hematology (ISH), Istanbul, Turkey; Information <http://www.isc2004istanbul.org/>

9.10.-13.10.*

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

11.11.-17.11.*

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

29.11.-2.12.*

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

8.5.-12.5.

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

2.6.-5.6.*

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

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; Information <http://www.aacc.org/>; <http://www.ifcc.org/>

5.8.-13.8.*

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

28.8.-1.9.

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

10.9.-15.9.*

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

18.10.-22.10.*

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

2005

13.3.-17.3.

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

18.3.-23.3.*

61st Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, USA; Information <http://www.aaaai.org/>



ISOBM 2004

Helsinki, Finland
19-23 June 2004



Tumor Markers in the Postgenomic Era

INVITATION TO PARTICIPATE

Dear Colleagues

It is my great pleasure to invite you to the 32nd Meeting of the International Society of OncoDevelopmental Biology and Medicine (ISOBM), which will be held in Helsinki on 19-23 June, 2004. ISOBM is the leading society for scientists developing and validating assays for tumor diagnostics and a meeting place for scientists in tumor biology. ISOBM 2004 will be held at Biomedicum Helsinki, the new institute for biomedical research of Helsinki University and Helsinki University Central Hospital.

The scientific program will focus on new approaches in tumor diagnostics and biology with emphasis on tumor profiling, angiogenesis, proteomics, and medical bioinformatics. The program will also cover optimized use of tumor markers for major malignancies like prostatic and colorectal cancer. The TD workshop on epitope mapping on tumor-associated antigens will provide unique information on the immunological characteristics of important markers, which are essential for development of optimized tumor marker assays. The meeting will bring up-to-date information on new assays and methods for diagnosis and monitoring of cancer.

In June the weather in Helsinki is usually warm and sunny, which should make your stay in Helsinki pleasant and comfortable. The social program will give you the opportunity to enjoy the Finnish summer and Finnish culture.

We cordially invite you to participate in this exciting meeting. We promise to do our best to give you a scientifically and socially rewarding experience.

On behalf of the Organizing Committee

Ulf-Håkan Stenman
Congress president
ISOBM 2004

The XXXII Meeting of the International Society for
OncoDevelopmental Biology and Medicine

Vuoden 2003 Kliinlab lehtien sisällysluettelo

Numero 1/2003

Muutoksen aika <i>Marjaana Ellfolk, Henrik Alfthan</i>	3
Uusi vuosi, uudet kasvat? <i>Jarkko Ihalainen</i>	5
ADVIA 70 – verenkuvan analysointikoestus <i>Jukka Saarimies, Riitta Vanharanta ja Allan Rajamäki</i>	6
Väitöskirja Trypsiinin ja trypsiinin estäjän esiintyminen ihmisen virtsa- ja sukuelimissä ja niiden kasvaimissa <i>Annukka Paju</i>	13

Numero 2/2003

Paljonko on paljon? Entä miten paljon on vähän? <i>Marjaana Ellfolk, Henrik Alfthan</i>	27
Ihan vain standardihommaako? <i>Jarkko Ihalainen</i>	28
Ateroskleroosin tulehdusteoria <i>Terho Lehtimäki, Nina Airla ja Mari Kalijärvi</i>	29
Väitöskirja. Kliinisten laboratoriodien laadunvarmistuksen mittaustyökalut, <i>Solveig Linko</i>	37

Numero 3/2003

Sydänlihaskasvun diagnostiikka kehittyä jatkuvasti! <i>Kari Pulkki</i>	43
Riskien aikaan, <i>Jarkko Ihalainen</i>	45
Sydänmerkkiaineiden määritykset ja laadunvariointi <i>Ilkka Penttilä, Ulla Tiikkainen ja Tero Hongisto</i>	46
Väitöskirja Flavonoidien kversetiini, hesperetiini ja naringeniini määrittäminen ja farmakokinetiikka ihmisellä <i>Iris Erlund</i>	52
Comparison of Access Troponin I and Elecsys Troponin T Assays in Patients Suspected with Myocardial Injury <i>Karri Penttilä, Elina Porkkala-Sarataho, Pirkko Lammi, Kari Savolainen</i>	53
Laboratoriolääketieteen oppikirjasta uusi painos <i>Esa Hämäläinen</i>	57
Tuotekehitysprojekti – monitaitoisin työryhmän laitesuunnittelun ongelmien kimppuun <i>Kalevi Ekman</i>	58

Numero 4/2004

Ajankohtainen katsaus lääkeaineseulantaan <i>Ursula Turpeinen</i>	67
Laaja lääkeaineseulonta <i>Ilkka Ojanperä ja Anna Pelander</i>	68
Väitöskirja Syklo-oksigenaasi-2 keuhkon ja mahan kasvaimissa <i>Kirsi Saukkonen</i>	77

Atrofinen gastriittisairaus, joka jää usein vähälle huomiolle <i>Frank Laxén, Pentti Sipponen ja Reijo Tilvis</i>	78
--	----

Over-expression of human prostate-specific glandular kallikrein 2 in malignant prostate tissue <i>Pirkko Vihko and Annakaisa Herrala</i>	82
---	----

Sirkka-Liisa Karonen 30 vuotta radiokemiaa sairaalalaboratoriossa <i>Tessa Lehtinen</i>	84
---	----

Numero 5/2003

Barcelonan terveisiä <i>Marjaana Ellfolk ja Päivi Laitinen</i>	91
---	----

Seerumin holotranskobalamiinimääritys B12-vitamiinin puutteen diagnostiikassa <i>Saila Loikas, Tarja-Terttu Pelliniemi ja Pertti Koskinen</i>	93
--	----

Matka terveystaloustieteeseen – näkökulma laboratorioväelle, <i>Timo Kouri</i>	98
--	----

Oraalinen antikoagulanttihoito on tasapainoilua <i>Juha Horsti</i>	102
---	-----

Väitöskirja Luuta hajottavan entsyymien kolmiulotteinen rakenne ja toiminnan tutkiminen <i>Helena Kaija</i>	107
---	-----

Kemisti Hannu Huhtala In Memoriam <i>Kari Åkerman</i>	110
--	-----

Jan Jägerroos In Memoriam <i>Kai Rantanen ja Timo Tuovinen</i>	111
---	-----

Numero 6/2003

Kliinlab – kaksikymmentä vuotta <i>Aimo Harmoinen</i>	119
--	-----

Laboratoriotutkimuksen nimi ja yksikkö – yksinkertaista perusasiaako? <i>Jarkko Ihalainen</i>	121
--	-----

Spektreistä metaboliaan: Virtsan orgaanisten happojen massaspektrometrinen analyysi <i>Ulla Karjalainen</i>	122
--	-----

Verivalmisteiden optimaalinen käyttö (VOK) <i>Riikka Palo ja Tiina Mäki</i>	130
--	-----

Arto Icen In Memoriam <i>Lasse Uotila</i>	134
--	-----

Väitöskirja Ihmisen eturauhasen hapan fosfataasi -geenin transkription säätely: kudosspesifisyys ja androgeeneista riippuva promoterikonstruktion säätely solulinjoissa ja siirtogeenisissä hiirissä <i>Jingdong Shan</i>	135
---	-----

Kliininen laboratorio ja akkreditointi <i>Outi Malminiemi</i>	136
--	-----

Lehden toimituskunta esittelyssä	138
--	-----

Makroprolaktiinin määrittäminen on tarpeellinen lisätutkimus kun prolaktiinipitoisuus on koholla

Koholla oleva prolaktiinin kokonaispitoisuus voi johtua siitä, että prolaktiinin erityis on koholla esim. prolaktiinia erittävän aivolisäkkeen kasvaimen vuoksi. Tällöin kyseessä on todellinen hyperprolaktinemia. Prolaktiini voi muodostaa IgG:n kanssa suurimolekyylisen kompleksin, jonka eliminoituminen on hitaampaa kuin monomeerisen prolaktiinin, jolloin kompleksia kertyy verenkiertoon. Tilannetta nimitetään makroprolaktinemiaksi. Kompleksia pidetään biologisesti inaktiivisena mutta immunomääritykset voivat tunnistaa sen kuten monomeerisen prolaktiinin. Tämä voi aiheuttaa sekaannusta hyperprolaktinemian diagnostiikassa ja hoitopäätöksiä tehtäessä. Asiaa mutkistaa vielä se, että osalla potilaista voi olla todellinen hyperprolaktinemia makroprolaktinemian ohella.

Suliman työtovereineen tutkivat 110 tervettä verrokkia ja pakastettuja seeruminäytteitä 63 sellaiselta naispotilaalta, jotka oli lähetetty jatkotutkimuksiin todetun kohonneen prolaktiinipitoisuuden (>1000 mIU/L) vuoksi. Verrokkien ja potilaiden seerumien prolaktiinipitoisuus tutkittiin ennen PEG-saostusta ja sen jälkeen. Verrokeilla pitoisuudet vaihtelivat ennen saostusta välillä 78-564 mIU/L ja saostuksen jälkeen välillä 70-403 mIU/L. PEG-saostuksen jälkeinen pitoisuus 403 mIU/L määriteltiin viitealueen ylärajaksi. Potilaiden seerumit tutkittiin samoin ennen PEG-saostusta ja sen jälkeen. Todettiin, että 63 potilaasta 21 oli sellaisia, joiden koholla oleva prolaktiinipitoisuus johtui makroprolaktinemiasta (PEG-saostuksen jälkeinen prolaktiinipitoisuus

alle 403 mIU/L), ja vain 42 potilaalla oli todellinen hyperprolaktinemia (prolaktiinipitoisuus oli 2096 ± 233 mIU/L ennen PEG-saostusta ja 1705 ± 190 sen jälkeen, keskiarvo \pm SD). Niistä 21 potilaasta, joilla oli kyse makroprolaktinemiasta, osa oli sellaisia, joilla makroprolaktinemia ei ollut tiedossa siinä vaiheessa kun jatkotutkimuksista ja hoitotoimenpiteistä oli päätettävä. Näistä potilaista 93 %:lle tehtiin aivolisäkkeen magneettikuvantaminen tai tietokonetomografia ja 87 %:lle aloitettiin dopamiiniagonistilääkitys.

Kirjoittajat esittivät johtopäätöksensä, että makroprolaktiini johtaa huomattavan usein virheelliseen diagnoosiin sekä aiheuttomiin jatkotutkimuksiin ja hoitotoimiin. Kirjoittajat suosittelevat makroprolaktiinin seulontamäärittäystä tehtäväksi jokaisesta näytteestä, jossa todetaan koholla oleva prolaktiinipitoisuus. Jos PEG-saostusta käytetään tähän tarkoitukseen, viitealueena tulisi käyttää terveiden viitehenkilöiden näytteistä samanlaisen käsittelyn jälkeen määritettyä prolaktiinipitoisuutta. (PK)

Alkuperäisjulkaisut: Fahie-Wilsons M. In Hyperprolactinemia, Testing for Macroprolactin is Essential. Clin Chem 2003;49:1434-6; Suliman AM et al. Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of Hyperprolactinemic Patients before the Introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory definition of Macroprolactinemia. Clin Chem 2003; 49:1504-9.

Peptidi YY₃₋₃₆, mahdollinen uusi lääke lihavuuden hoitoon?

Lihavuuden yleistymisen länsimaisissa oloissa on suuri kansanterveydellinen ongelma lihavuuteen liittyvien terveyshaittojen, kuten aikuistyypin diabeteksen vuoksi. Lihavuuden yleistymisen takana ovat pitkälti väestön niukkaan ravinnonsaantiin sopeutunut perimä, suuret muutokset ravinnon laadussa ja syömistottumuksissa sekä ruumiillisen työn väheneminen. Lihavuuden hoito on vaativaa ja pysyviä tuloksia on vaikea saavuttaa. Elimistön energiatasapainoa ylläpitää mutkikas hormonaalisen säätelyn verkosto. Rasvakudoksen erittämästä, ruokahalua hillitsevästä leptiinistä toivottiin taannoin

lääkettä lihavuuden hoitoon, mutta tähän ei ollut edellytyksiä koska ihmisellä lihavuuteen liittyy leptiiniresistenssi. Distaalisessa ruoansulatuskanavassa sijaitsevien endokriinisten L-solujen erittämän peptidin YY₃₋₃₆ (PYY) on todettu erittyvän aterian jälkeen ja vaikuttavan normaalipainoisilla henkilöillä ruokahalua vähentävästi. Batterham työtovereineen tutki miten suonensisäisenä infuusiona annettu peptidi vaikuttaa syömiseen lihavilla koehenkilöillä ja normaalipainoisilla verrokeilla.

jatkuu seuraavalle sivulle

Tutkimukseen valittiin 12 lihavaa koehenkilöä (painoindeksi $33 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$, keskiarvo \pm SE) ja 12 normaalipainoista verrokkia (painoindeksi $20.5 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$). Kaikilta koehenkilöiltä mitattiin mm. PYY:n perustaso plasmasta. Koejärjestely tehtiin plasebokontrolloituna kaksoissokkotutkimuksena, jossa jokainen koehenkilö tutkittiin kahdesti. Koehenkilöille annettiin toisella tutkimuskerralla keittosuolainfuusio, ja toisella kerralla he saivat infuusion mukana annoksen PYY:ä. PYY:n perustaso oli lihavilla merkitsevästi matalampi kuin verrokeilla. PYY-infuusion jälkeen vapaasti syödyn aterian energiasältö oli lihavilla $29.9 \pm 4.4 \%$ alempi kuin keittosuolainfuusion jälkeisen, ja verrokeilla $31.1 \pm 4.5 \%$ alempi. Merkitsevä ero vapaasti nautitun ravinnon energiasäällössä oli todettavissa myös 12 tunnin seuranta-aikana PYY-infuusion jälkeen molemmilla ryhmillä. PYY-infuusioon ei todettu liittyvän sivuvaikutuksia, kuten huonovointisuutta tai vastenmielisyyttä ruokaa kohtaan.

Kirjoittajat toteavat varovasti, että PYY:n pitoisuus on alentunut lihavilla, mikä viittaa siihen että peptidin poikkeava erityys voi olla osatekijä lihavuuteen johtavassa energiatasapainon säätelyn häiriytymisessä. Lihavilla koehenkilöillä todettu eksogeenisen PYY:n vaikutus vapaasti nautitun aterian energiasältöön voisi mahdollisesti tehdä peptidistä houkuttelevan ehdokkaan yhdeksi lääkkeeksi lihavuuden hoidossa. (PK)

Alkuperäisjulkaisut: Batterham RL et al. Inhibition of Food Intake in Obese Subjects by Peptide YY₃₋₃₆. *N Engl J Med* 2003;349:941-8; Korner J. To Eat or Not to Eat – How the Gut Talks to the Brain. *N Engl J Med* 2003;349:926-8; Pincock S. Peptide shows potential as an appetite suppressant. *The Lancet* 2003;362:883.

Kliinisen kemian yhdistys kiittää toimintansa tukemisesta seuraavia yritys-kannattajajäseniä:

Abbott Oy
Algol Oy
Bayer Oy
Bio Rad Laboratories Ab
Dade Behring Oy
DPC Finland Oy
Hemocue Oy
ILS Laboratories Scandinavia Oy
Medinor Finland Oy
Olympus Finland Oy

Ordior Oy
Orion Diagnostica
Oriola Oy Prolab
Oulun Diakonissalaitos
Pharmacia Oy
Reaction Lab Oy
Roche Diagnostic
Tamro MedLab Oy
VWR International Oy
Wallac Finland Oy

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
Åkandevvej 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 

KLIINISEN LABORATORIOALAN JULKAISU

Suomen Kliinisen Kemian
Yhdistyksen jäsenlehti

Elektroninen osoite:
www.kliiniblehti.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 Alftan
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

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@tekstitalo.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:

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

Pankkiyhteys: NORDEA, 114730-204830.