Kliinlab

5 • 2012

QuikRead go® CRP+Hb

Yksi testi – kaksi tulosta

Pian saatavana uusi tuote!

ORION DIAGNOSTICA

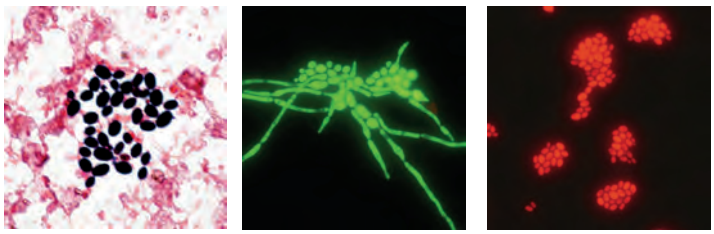
AdvanDx

Veriviljelyn patogeenit 20 minuutissa

QuickFISH™
Powered by PNA Technology

Markkinoiden nopein ja yksinkertaisin menetelmä patogeenien identifioimiseksi suoraan veriviljelystä ilman lisäkasvatuksia

- sepsis-patogeenien lajitunnistus Gram-värjäyksen yhteydessä
- pieni investointi mahdollistaa mittavat kustannussäästöt
- ei kontaminaatioherkkää PCR-monistusta
- hands-on-time vain 5 minuuttia



20 min

QuickFISH® -testeillä voidaan tunnistaa valtaosa sepsis-patogeeneistä.
Testivalikoimassa mm:
- *S. aureus* / koagulaasinegatiiviset stafylokokit
- *E. faecalis* / *E. faecium* ja muut enterokokit
- *E. coli* / *K. pneumoniae* / *P. aeruginosa*
- *C. albicans* / *C. parapsilosis* / *C. glabrata*

TRIOLAB

Triolab Oy • Lemminkäisenkatu 20 B • 20520 Turku • Puh: 0201 226 600 • Fax: 0201 226 601 • www.triolab.fi

kliin·lab

Suomen Kliinisen Kemian Yhdistyksen jäsenlehti
Medlemstidning för Föreningen för Klinisk Kemi i Finland r.f
Journal of The Finnish Society of Clinical Chemistry

Numero 5/2012 29. vuosikerta

Sisältö

Näkökohtia dopingista 2012 ja Lontoon kisoista
Ilkka Penttilä 99

Diabeteksen nykyinen laboratoriodiagnostiikka
Ilkka Penttilä ja Toivo Halonen 100

Väitöskirja
Moniulotteista ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulontaa
Jenni Ranta-Ylikulju 104

Sihteerin palsta 105

SKKY:n ja Sairaalakemistit ry:n syyskoulutuspäivät 106

Kongressikalenteri 108

Matkakertomus: XXXIII Pohjoismainen kliinisen kemian kongressi
Anu Olkku, Ulla Ristonmaa ja Sari Väisänen 110

Kansi: Orion Diagnostica Oy
Lisätiedot: puh. 010 426 2709, www.oriondiagnostica.fi, e-mail: suomi@oriondiagnostica.fi
Tilaukset: p. 010 426 4040, tilaukset@oriondiagnostica.fi

Sofia™
ANALYZER

Quidel® SoFia™ -analysaattori

Uuden sukupolven pieni laite kasetti-muotoisten pikatestien analysointiin

- FIA-tekniikalla erinomainen sensitiivisyys ja spesifisyys
- Objektiivinen tulkinta
- Vapauttaa käyttäjänsä
- Liitettävissä LIS-järjestelmään
- Tallentaa ja tulostaa
- Sisäinen menetelmäkontrolli

Saatavilla
Influenza A+B FIA, Strep A
Tulossa
RSV, Legionella, S.Pneumoniae

MEDINOR

Medinor Finland Oy Ab
Rajatorpantie 41 C, 01640 VANTAA
Puh. (09) 8520 2400, Fax (09) 8520 2410
email: contact@medinor.com
www.medinor.fi

Näkökohtia dopingista 2012 ja Lontoon kisoista

Vuoden 2012 heinäkuun loppuun mennessä oli jo yhdeksän kilpapyöräilijän osoitettu kiistatta käyttäneen dopingia urheilusuorituksissaan ja he menettivät oikeuden osallistua kilpailuihin, epäiltyjä oli toki paljon enemmän. Kiinni jääneiden joukossa oli sekä eri kisojen etappivoittajia että myös tunnettuja nimiä, esim. Alberto Contanor sai 2 v kilpailukierron aikaisempien vuosien tutkimusten osalta (2010, klenbuteroli), ja naispyöräilijä Rasa Leleivyté vuorostaan EPO-hormonin toistuvasta käytöstä sekä Frank Schleck xipamidin käytöstä. Näistä vahvistetuista tapauksista osa liittyi siis aikaisempien vuosien kisoihin. Tämä on sikäli valitettavaa, koska juuri kilpapyöräilyyn on liittynyt vuosikymmenien ajan monia muita urheilulajeja enemmän vakavia sairastumia ja jopa kuolemia.

Toisaalta juuri päättyneissä Lontoon olympiakisoissa todettiin varsin vähän dopingrikkomuksia. Ennen kilpailuja joutui ainakin viisi henkilöä luopumaan suorituksistaan dopingin vuoksi (kreikkalainen korkeushyppääjä Dimitris Chondrokoukis, sisäratojen maailmanmestari, turkkilaiset painonnostajat Fatih Baydar ja Ibrahim Arat jäivät kiinni testissä ja St. Kitts ja Nevisiä edustava Tameka Williams myönsi dopingin ja unkarilainen kiekonheittäjä Zoltan Kovago kieltäydyttyään dopingtestistä). Varsinaisissa kilpailuissa tunnetuimpia dopingista kiinni jääneitä olivat mm. valkovenäläinen Nadzeja Ostapshuk menettäen naisten kuulantyönnön olympiakullan (metenolone-steroidi), syyrialainen 400 m naisaituri Ghfran Almouhamad (methylhexaneamiini), ja kreikkalainen korkeushyppääjä Dimitri Chondroukis. Näiden lisäksi vahvistettiin jo Pekingin olympiakisoissa epäilty EPO-hormonin käyttö ja ratapyöräilijä Alex Schwarzer menetti taannehtivasti saamansa vuoden 2008 olympiakullan. Muitakin saattaa toki vielä ilmaantua.

Lontoon olympiakisojen yhteydessä dopingtehtailija Victor Conti, joka aikaisemmin välitti mm. designsteroidi THG:sa USA:n ja Englannin poikajuoksijoille, väitti julkisesti, että Lontoon kisoissa urheilijoista 60 % käyttää dopingia. Tässä yhteydessä tulee mieleen kiintoisa tuore tutkimus jätevesien sisältämistä farmaseuttisista yhdisteistä (Lahti M, Brozinski JM, Segner H, Kronberg L, Oikari A. Diclofenac, naproxen, and ibuprofen were found in rainbow trout, and their concentrations in bile were 10 to 400 times higher than in plasma. Environ Toxicol Chem 2012;31:1831-7). Jos tätä tapaa tutkia yhdisteitä kalojen sapesta voitaisiin soveltaa huippu-urheiluun, niin voitaisiinhan tutkia jätevesistä kalat ja analysoida yhdisteet ja verrata tuloksia ennen kisoja ja kisojen aikana saatuihin löydöksiin. Näin voisi olla mahdollista joko kiistää tai vahvistaa V. Contin väite, mutta yksilöön ei tällaisia tuloksia voi liittää.

Aika näyttää, kumpi kilpailun voittaa, dopingtehtailu vai testaus? Toisaalta Lontoon järjestäjät ilmoittivat varastoivansa otetut dopingnäytteet 8 vuotta, jotta analytiikan kehittyessä ja monipuolistuessa voitaisiin nykyistä paremmin ja taannehtivasti päättää dopingrikkomuksista ja vaikuttaa taannehtivasti mitalien jakoon.

Ilkka Penttilä
emeritusprofessori
Kuopion Liikuntalääketieteen Tutkimuslaitos

Diabeteksen nykyinen laboratoriodiagnostiikka

Ilkka Penttilä ja Toivo Halonen

Diabetes on ryhmä hiilihydraattiaineenvaihdunnan häiriöitä, joiden seurauksena glukoosia alikäytetään ja ylituotetaan, mikä johtaa epänormaalin korkeisiin glukoosipitoisuuksiin elimistössä, hyperglykemiaan. Varhaisista ajoista lähtien diabeteksen diagnostiikka on kehittynyt valtavasti tähän päivään mennessä. Aluksi potilaan oireet (väsyminen, jano, polyuria) johtivat epäilyyn tästä sairaudesta. Virtsan maku oli eräs ensimmäisistä tavoista diabeteksen toteamisessa. Myöhemmin ryhdyttiin osoittamaan ja määrittämään virtsan pelkistäviä yhdisteitä tai sokereita ja lopulta itse glukoosia (1). Virtsan glukoosin määritys diabeteksen diagnostiikassa on jäänyt lähes kokonaan pois, kun havaittiin glukoosin erityksen epäluotettavuus munuaisten toiminnan häiriöissä (2).

Merkittävimmäksi diagnostiseksi tutkimukseksi onkin jäänyt kokoveren, sittemmin plasman glukoosin määritys pikakokeena akuutissa tilanteessa, paastonäytteestä tai oraalisen toimintakokeen (Pt-Glukoosi-R1/R2) yhteydessä. 1960-luvulta lähtien siirryttiin asteittain määrittämään veren glukoosia entsymaattisesti veren ”sokerin” sijasta spesifistä glukoosidehydrogenaasi-, heksokinaasi- tai glukoosioksidaasi-reaktiota hyväksikäyttäen. Näitä menetelmiä käytetään myös vakioiduissa glukoosikokeissa (2).

Diabetesdiagnostiikan kehittämiseksi on Suomessa sovittu veren glukoosiarvoille ja glukoosin toimintakokeille kansainvälisten suositusten mukaisesti yhteiset rajat, jotka löytyvät mm. Käypä Hoito Suosituksen diabetes-osasta (2-4). Diabeteksen diagnostiseksi rajaarvoksi on sovittu, että laskimoveren plasman paastonäytteen glukoosipitoisuuden tulee olla vähintään 7,0 mmol/l. Jos fP-Glukoosi-pitoisuus on 6,1 - 6,9 mmol/l, puhutaan suurentuneesta paastoarvosta (impaired fasting glucose, IFG) (3,4). Vastaavasti glukoosikokeessa (Pt-Gluk-R1) (oral glucose tolerance test, OGTT, 50 g glukoosia per os) diabeteksen diagnoosi perustuu oireettomalla henkilöllä plasman glukoosin suurentuneeseen arvoon 2 tuntia glukoosin nauttimisesta (yli 11,0 mmol/l). Jos 2 tunnin P-Glukoosipitoisuus on välillä 7,8 - 11,0 mmol/l, puhutaan heikentyneestä glukoosin sietokyvystä (IGT). Terveen henkilön glukoosiarvo 2 h kohdalla jää alle 7,8 mmol/l (3,4).

Glukoosimääritysten rinnalle tuli 1960-luvun lopussa glykoituneen hemoglobiinin (HbA1c) määritys, jolle Trivelli ym. ensimmäisinä kehittivät tarkan nestekromatografisen menetelmän (5). Sittemmin 2000-luvulta alkaen immunologiset menetelmät ovat syrjäyttäneet lähes kokonaan nestekromatografiset analyysit päivittäisessä rutiinianalytiikassa (6). HbA1c menetelmää on käytetty diabeteksen hoidon seurannan tutkimuksena ja näiden menetelmien tulosten peräkkäisten analyysien toistettavuusvaatimuksena on yleensä pidetty, että tulos saa poiketa korkeintaan 0,5 %-yksikköä oikeasta arvosta(6). Terveiden henkilöiden HbA1c-arvot ovat 4,0 - 6,0% (2).

Glykoituneen hemoglobiinin (HbA1c) määritys on otettu viime vuosina myös osaksi diabeteksen diagnostiikkaa (7). Tämän mahdollistivat HbA1c:n analytiikan kansainvälisten vakioiden (8) ja referenssimenetelmän julkistamiset (9). USA:ssa *American Diabetes Association (ADA)* esitti (10), että HbA1c-arvoa voidaan hyvin käyttää tyyppi 2:n eli aikuistyypin diabeteksen diagnostisena kriteerinä raja-arvolla 6,5%. Sen sijaan tyyppi 1 diabeteksen diagnostiikkaan HbA1c-määritys ei sovellu yhtä hyvin, mutta sitä voidaan käyttää tyyppi 1 diabeteksen hoidon seurantaan (10). Samalla kun referenssimenetelmään vakioidut menetelmät yleistyivät, otettiin vähitellen käyttöön %-tulostusyksikön rinnalle tai jopa yksinomaiseen käyttöön mmol/mol-yksikkö, joka on kansainvälisen SI-järjestelmän mukainen yksikkö (11,12). Maassamme HbA1c:n kaksoisvastausten (% ja mmol/mol) tulostus hoitoyksiköille aloitettiin 3.3.2009. SKKY suosittelee, että 1.1.2013 lähtien HbA1c-tulokset annetaan vain mmol/mol-yksikköisenä, jolloin HbA1c:n viitearvot ovat 20 - 42 mmol/mol ja diabeteksen rajaarvo on 48 mmol/mol (13).

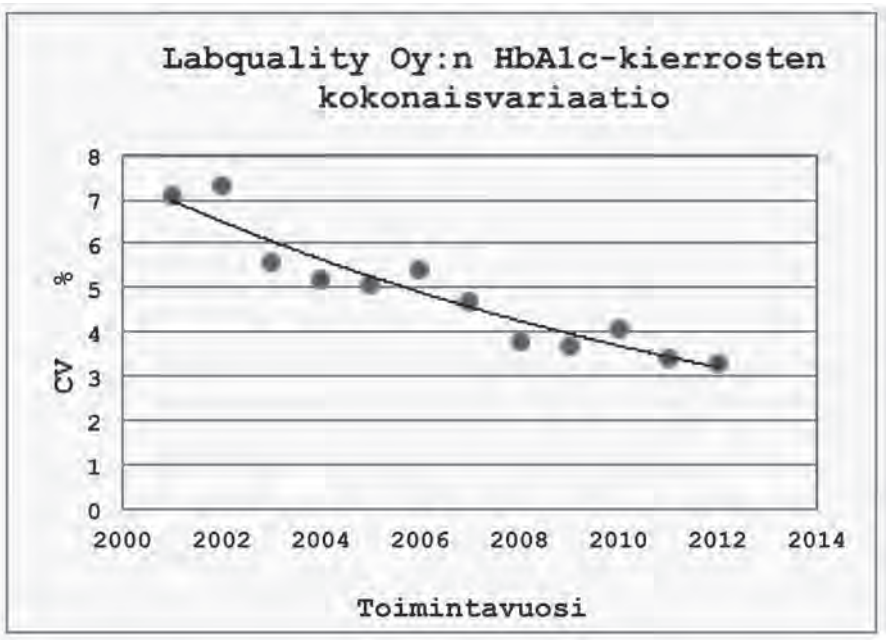
Kuten aina uudistuksissa, on tässäkin kyseessä varsin selkeä muutos vallitsevaan käytäntöön, minkä vuoksi vastustusta on perusteltu sillä, että sekä hoitohenkilökunta ja potilaat ovat tottuneet käyttämään HbA1c:n %-yksikköisiä vastauksia (11). Suoritettujen kyselyjen perusteella 2008/2009 ja 2010/2011 käy ilmi, että 2012 syksyyn mennessä vain seitsemän maata on ottanut tai ottaa käyttöön HbA1c:n mmol/mol tulostuksen yksinomaisena tapana (Englanti, Hollanti, Italia, Ruotsi, Saksa, Serbia ja Tsekinmaa) ja että 11 muuta maata on aloittanut kaksoisvastastausten tulostamisen, viimeksi mainittujen joukossa Suomi. Vuodesta 2013 yksinomaan mmol/mol-yksikön käyttäjien määrä lisääntyy hiljalleen, mm. Japani, Ranska, Suomi jne. Sen sijaan USA ja Kanada eivät aio siirtyä %-yksiköistä mmol/mol järjestelmään ainakaan lähitulevaisuudessa (taulukko 1).

Yhtenä tärkeänä asiana diabeteksen diagnostiikassa on edellytetty, että plasman glukoosiarvot ja veren

Taulukko 1.
Kyselytutkimus (sähköposti tai telefax) tehtiin 47 Euroopan kliinisen kemian yhdistykselle ja 7 Euroopan ulkopuoliselle yhdistykselle vv. 2009-2011.
Yhteenveto 3.2.2012 mennessä saadusta 32 vastauksesta. Vastausprosentti 59.

Yksikkö ja tulostus	Toimintavuosi				
	2008	2009	2011	2012	2013
Vain % tulostus	32	21	17	12	10
Rinnakkaistulostus % ja mmol/mol	0	8	10	13	11
Vain mmol/mol tulostus	0	3	5	7	11

HbA1c-arvot ovat tuloksiltaan riittävän hyvin yhteensopivia keskenään sekä maan sisällä että kansainvälisesti (11). Esim. kaikkien laboratorioiden yhteinen variaatio on pienentynyt Labquality Oy:n kierroksilla plasman glukoosin ja myös veren HbA1c-määrityksen osalta alle puoleen 1990-luvulta (13). Prosenttiyksikköisten HbA1c-tulosten osalta ollaan kriittisellä alueella 6,5 - 7,0% jo lähellä ideaalista tavoitetta: CV ≤3,0 % (Kuva 1) (11,13). Kun HbA1c-tulokset muutetaan mmol/mol-yksikköisiksi, CV%:t ovat suurempia (15). Tulevina vuosina selviää, mille tasolle mmol/mol-järjestelmässä kokonaisvariaatiossa tulisi päästä (kuva 1).



Kuva 1. Prosentti-yksikköisten HbA1c-tulosten parantuminen CV%-arvoina mitattuna Labquality Oy:n kierroksilta vuosina 2000-2012.

Labqualityn kierrosten keskiarvot (sekä % että mmol/l) ovat 2010 lähtien olleet hieman Euroopan referenssilaboratorion (ERL) arvoja korkeampia, mutta vuoden 2011 ja erikoisesti 2012 aikana Labqualityn Oy:n kierroksilla keskiarvot ovat lähestyneet referenssilaboratorion tuloksia ilmeisesti menetelmien parantuneen vakioinnin ansiosta. Samoin useimmat immunokemialliset menetelmät lähestyvät ERL-arvoja, sen sijaan monien nestekromatografioiden osalle on vielä paljon toivomisen varaa.

Glukoosi- ja HbA1c-analytiikan uudet laatuvaatimukset

Potilasta hoitavan lääkärin kannalta on olennaisen tärkeää, että hän voi luottaa saamiinsa laboratoriovastauksiin niin glukoosiarvojen kuin myös HbA1c-arvojen osalta. Labquality Oy:n laatuvaatimukset glukoosin osalta ovat kierroksen keskiarvo ± 6% ja HbA1c:n prosenttiyksikköisille tuloksille kierroksen keskiarvo ± 10%. Nykyisin sallittuja rajoja tulisi mieluummin kiristää kuin pitää ennallaan, kun pyritään siihen, että hoitava lääkäri voisi potilaan hoitoa suunnitellessaan luottaa glukoosi- ja HbA1c-arvoihin niin, että ne ovat pysyneet joko vakaina tai muutos on todellinen. Tähän olisi hyvä mahdollisuus viime vuosien tulosten perusteella, sillä esim. lyhytjaksoisen kierroksen 12/2011 glukoositulosten keskiarvo ja hajonta (SD) oli 3,83 mmol/l ± 0,13 mmol/l (n = 192) ja CV 3,4%. Tältä pohjalta 95% kaikista tuloksista mahtuu Labquality Oy:n nykyisiin rajoihin ± 6% (3,83, 3,38 - 4,092 mmol/l) ja samalla vastaa hyvin kansainvälistä tavoitetta: CV < 6,9% (14).

HbA1c:n osalta on prosenttiyksikköisten vastausten osalta tasolla noin 6,5% päästy 2010-luvulla jo hyvään kansainväliseen laboratorioiden väliseen vertailtavuuteen (CV 3 - 4%) (13). Jotta tulokset pysyisivät edelleen hyvinä, olemme ehdottaneet SKKY:lle ja Labquality Oy:lle, että HbA1c:n tuoreiden EDTA-näytteiden osalta tavoiterajoja tiukennettaisiin prosenttiyksikköisten

tulosten osalta nykyisestä: keskiarvo ± 10% arvoon keskiarvo ± 6%. Sen sijaan mmol/mol-yksikköisten tulosten osalta tulee käyttää laajempia tavoiterajoja tulostustavan muuttumisen vuoksi, kuten Weykamp ym. artikkelissaan osoittavat (15). Niinpä olemme esittäneet SKKY:lle ja Labquality Oy:lle, että mmol/mol-yksikköisten tulosten tavoiterajat tulisi olla keskiarvo ± 9% (13). Näin menetellen suomalainen HbA1c-analytiikka olisi jatkossakin korkeaa kansainvälistä tasoa.

Sen sijaan glukoosianalyysien tavoiterajat ± 6% pysyisivät ennallaan.

Virtsan albumiini (dU-Alb, cU-Alb, U -AlbKre)

Tämä tutkimus on varsin tarpeellinen todettaessa diabeetikon alkavaa munuaisvauriota keskimäärin noin viiden vuoden kuluttua taudin toteamisesta. Vuorokausivirtsan (dU-Albumiini) viitearvo on < 30 mg/vrk, keräysvirtsan (cU-Albumiini) < 20 mg/min ja albumiinin ja kreatiniinin suhteen (U –AlbKre) miehillä < 2.5 mg/mmol ja naisilla < 3,5 mg/mmol. Diabeettinen nefropatia alkaa selektiivisenä proteinuriana, jolloin aluksi virtsaan erittyy pääasiassa albumiinia. Myöhemmin munuaisvaurion edetessä kehittyy vähitellen yleinen ja jopa massiivinen proteinuria munuaisten glomerulusten päästäessä läpi useimpia plasman proteiineja lukuunottamatta suuria makroglobuliineja. dU-Alb määrityksen suurimpana sallittuna kokonaisvirheenä kliinisessä laboratoriotyössä on suositeltu < 15% variaatiota (CV%) (14).

Insuliini, C-peptidi

Insuliinin määrityksillä on varsin vähän käyttöä tämän päivän diabeteksen laboratoriodiagnostiikassa ja hoidon seurannassa lukuun ottamatta eräitä harvinaisia kasvaimia, jotka erittävät suuria määriä insuliinia verenkiertoon, esim. insulomat. Sen sijaan tutkimustyössä on insuliinin määrityksillä huomattavaa merkitystä diabeteksen synnyn mekanismeja selvitettäessä esim. osana OGTT-tutkimusta (16).

Samanlainen tilanne liittyy myös C–peptidin käyttöön diabeteksen tutkimuksena, esim. tyyppi 1 ja 2 diabeteksen erotusdiagnostiikassa ja potilaan oman insuliinierityksen arvioinnissa insuliinihoidon aikana ja insuliinivarastojen arvioinnissa glukoosi- tai glukagonikokeessa, sekä erilaisten hypoglykemiatilojen selvittelyssä. C-peptidiarvon määritystä käytetään myös insuliinimäärityksen korvaajana esim. oraalisen glukoosikokeen yhteydessä.

Insuliinin vasta-ainemääritykset (S –Insu-Ab)

Osalle insuliinihoitoa saaville potilaille kehittyy insuliinivasta-aineita, jotka voivat estää insuliinin vaikutuksen lähes kokonaan. Insuliinivasta-aineet voidaan määrittää immunokemiallisesti tai määrittää kokonaisinsuliinin ja vapaan insuliinin suhde: mitä suurempi ero näillä on, sitä todennäköisemmin osa insuliinista on vasta-aineeseen sitoutuneena potilaan tarvitessa suuren määrän eksogeenista insuliinia päivittäin hoitotasapainon saavuttamiseksi(2).

GAD-vasta-aineet (S –GadAb)

GAD-vasta-aineiden esiintyminen viittaa autoimmuunidiabetekseen. Määritystä käytetään tyypin 1 diabeteksen, varsinkin vanhemmalla iällä alkavan insuliinidiabeteksen sekä prediabeteksen diagnostiikassa. Gad-vasta-aineita esiintyy 65 - 80%:lla potilaista taudin puhkeamisen aikaan. Vasta-aineet edeltävät kliinisen taudin puhkeamista joskus vuosilla. Valtaosalla insuliinidiabetes-potilaista on GAD65 ja IA-2A vasta-aineita taudin diagnoosihetkellä, mutta osalla potilaista tavataan vain jompaa kumpaa vasta-ainetta (14).

Geenianalyysit

Diabetekseen liittyviä geenivirheitä on innokkaasti tutkittu viime vuosikymmeninä, mutta selvää läpimurtoa ei niissä ole saavutettu ajatellen diabeteksen diagnostiikkaa ja hoidon suunnittelua. Vaikka monet geenivirheet liittyvät selvästi diabetekseen (16), ei niistä yksikään ole noussut tyypin 1 tai 2 diabeteksen osalta ratkaisevaksi diagnostiseksi tekijäksi.

Yhteenveto

Diabeteksen nykyinen laboratoriodiagnostiikka perustuu edelleen plasman glukoosin määrityksiin joko paastonäytteestä tai osana glukoosikoetta. Toisena tärkeänä tutkimuksena tulee kyseeseen glykoityneen hemoglobiinin eli HbA1c:n määritys tyyppi 2 diabeteksen diagnostiikassa ja yleensä diabeetikkojen hoitotasapainon seurannassa. Kolmantena tutkimuksena on syytä mainita virtsan albumiinin määritys epäiltäessä diabeettista nefropatiaa. Kaikille näille tutkimuksille on esitetty ja hyväksytty kansainväliset tarkkuusvaatimukset kokonaisvirheenä, jotta potilaan hoidossa päästäisiin mahdollisimman hyvään lopputulokseen.

Labquality Oy:n kierrosten valossa glukoosin, HbA1c:n ja virtsan albumiinin analytiikka on tällä hetkellä maassamme hyvällä kansainvälisellä tasolla. Tutkimustyössä käytettävään analytiikkaan ei tässä katsauksessa puututa.

Kirjallisuus

1. Hyvärinen A. Glukoosi. Kirjassa Kliinisen Kemian Laboratorio-opas. WSOY 1965: 152-61.
2. Ilkka Penttilä. Hiilihydraattien aineenvaihdunta. Kirjassa Kliiniset Laboratoriotutkimukset, WSOY, 2004, 123-5.
3. Duodecim. Käypä Hoito suosituspäivitys 2012; www.kaypahoito.fi/Diabetes
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33: S62-9
5. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Engl J

Med 1971;284:353-7.
6. Jørgensen LG, Brandslund I, Stahl M, Hyltoft Petersen P, Iversen S, Klitgaard N, et al. Upper reference limit, analytical quality specifications and clinical use of haemoglobin A1C. Scand J Clin Lab Invest 2002;62:609-22.
7. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327-34.
8. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JO. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardization of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.
9. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. ClinChem Lab Med 2002;40:78-89.
10. Penttilä I, Halonen T, Moilanen L, Tiikkainen U. Glykoituneen hemoglobiinin (HaA1c) yksikön muutos kansainvälisen suosituksen mukaiseksi. Kliin Lab 2009;26;25-31.
11. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; for the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) steering committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14.
12. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for ”HbA1c”. Clin Chem 2005; 45:1081-2.
13. Penttilä I, Halonen T. HbA1c:n rinnakkaistulostuksesta luopuminen ja uudet laadunvalvonnan tavoiterajat. Kliin Lab 2011; 28: 117.
14. Sachs DB, Arnold M, Barkis GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Executive summary: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011;57:793-8.
15. Weykamp CW, Mosca A, Gillery P, Panteghini M. The analytical goals for hemoglobin A1c measurement in IFCC units and national glycohemoglobin standardization program units are different. Clin Chem 2011;57:1204-6.
16. Hribal ML, Presta I, Procopio T, Marini MA, Stancáková A, Kuusisto J, et al. EUGENE2 Consortium. Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin release in European non-diabetic carriers of a polymorphism upstream of CDKN2A and CDKN2B. Diabetologia 2011;54:795-802.

Kirjoittajat

Ilkka Penttilä, *LKT, emeritusprofesssori*
Kuopion liikuntalääketieteen tutkimuslaitos
70100 Kuopio
ilkka.penttila@pp.inet.fi

Toivo Halonen, *FT, dosentti*
ISLAB, Kuopion aluelaboratorio
70210 Kuopio
toivo.halonen@islab.fi

Kuva Henrik Alfthan

Väitöskirja

Moniulotteista ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulontaa

Jenni Ranta-Ylikulju

Downin oireyhtymän seerumiseulonta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on yli 35-vuotiailla tarkempi kuin nuoremmilla. Matala raskaudenaikaisen plasmaproteiini A:n taso ennustaa Downin oireyhtymän lisäksi normaalikromosomisten raskauksien raskausmyrkytystä, ennenaikaista synnytystä ja sikiön kasvuhäiriötä, osoitti lääketieteen lisensiaatti Jenni Ranta-Ylikuljun Itä-Suomen yliopistossa tarkastettava väitöstutkimus.

Tutkimuksessa selvitettiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana Downin oireyhtymän seulonnassa käytettävien laboratoriotestien toimivuutta. Testeissä käytettävät merkkiaineet ovat istukkahormonin vapaa beeta-alayksikkö eli vapaa b-hCG ja raskaudenaikainen plasmaproteiini A eli PAPP-A.

Tulosten mukaan verikokeen merkkiaineet toimivat yli 35-vuotiailla naisilla merkittävästi paremmin kuin nuoremmilla. Matalan PAPP-A:n todettiin ennakoivan merkkiaineista luotettavimmin Down-raskauksien lisäksi normaalikromosomisia raskauksia, joihin kehittyy raskausmyrkytys, ennenaikainen syntymä tai sikiön kasvuhäiriö. PAPP-A:n pitoisuus oli matala myös keinohedelmöitysraskauksissa sekä spontaanialkuisissa raskauksissa, joissa äidin hedelmällisyyden katsottiin olevan madaltunut ja raskauden alkamisen viiveen pidentynyt.

Kunnat tarjoavat valtioneuvoston seulonta-asetuksen mukaisesti sikiön kromosomipoikkeavuuksien ja vaikeiden rakennepoikkeavuuksien seulontaa kaikille raskaana oleville naisille. Seulonta pyritään toteuttamaan mahdollisimman varhaisessa raskauden vaiheessa, joten ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonta on ensisijainen menetelmä. Seulontamenetelmässä mitataan vapaan b-hCG:n ja PAPP-A:n pitoisuudet sekä sikiön niskaturvotuksen paksuus ultraäänellä. Näistä tuloksista lasketaan tilastollinen riski Downin oireyhtymälle. Raskaana olevista naisista arviolta 90 prosenttia osallistuu nykyään ensimmäisen raskauskolmanneksen seulontaan. Mikäli seulonnassa riski arvioidaan kohonneeksi, voidaan diagnoosi varmistaa istukka- tai lapsivesinäytteestä tehtävästä sikiön kromosomitutkimuksesta.

Tutkimuksessa tarkasteltiin kansallisella tasolla aiempaa laajemmassa aineistossa seulonnan seerumimerkkiaineisiin vaikuttavia äidin, istukan ja sikiön ominaisuuksia. Raskausviiveen vaikutusta merkkiaineisiin verrattiin kromosomeiltaan normaaleissa spontaanialkuisissa ja keinoalkuisissa raskauksissa. Merkkiaineiden pitoisuuksia normaaliraskauksissa verrattiin raskauksiin, joissa oli poikkeava lopputulos: raskausmyrkytys, ennenaikainen synnytys, sikiön kasvuhäiriö tai istukan ennenaikainen irtoaminen. Lisäksi vertailtiin seulonnan kykyä havaita Downin syndrooma sekä yhden Down-raskauden varmistamiseksi tarvittavien kromosomitutkimusten määriä odottavien äitien eri ikäryhmien välillä sekä eri raskausviikoilla.

Mitä matalammat vapaan b-hCG:n ja PAPP-A:n pitoisuudet normaalikromosomisissa raskauksissa todettiin, sitä korkeampi oli ennenaikaisen synnytyksen ja sikiön kasvuhäiriön riski. Istukan ennenaikaista irtoamista ei voitu ennustaa merkkiaineista. Tutkimustulosten perusteella arvioitiin myös, että koska raskaaksi tulemisen viive laskee PAPP-A-tasoa hedelmöityshoitojen tavoin, voi PAPP-A:n lasku liittyä alentuneeseen hedelmällisyyteen ennemmin kuin raskauden keinoalkuisuuteen.

Tutkimuksessa todettiin, että seerumimerkkiaineiden perusteella Downin oireyhtymän voi havaita parhaiten raskausviikoilla 9–10. Lisäksi seerumiseulonnan tarkkuus oli vanhemmilla naisilla merkittävästi parempi kuin nuoremmilla naisilla. Nuorille naisille tarvittiin myös enemmän kromosomitutkimuksia lapsivesi- ja istukkanäytteestä Down-raskauksien diagnosoimiseksi.

Tulokset osoittavat, että seulonnan luotettavuutta voidaan parantaa ottamalla huomioon raskaana olevan äidin ikä sekä raskauden kesto seulontahetkellä. Lisäksi tuloksia voidaan hyödyntää riskinlaskentamenetelmien kehittämisessä poikkeavien raskaustulosten seulomiseksi jo varhaisraskaudessa.

Lääketieteen lisensiaatti Jenni Ranta-Ylikuljun lääketieteen alaan kuuluva väitöskirja First trimester Down's syndrome screening - the role of biochemistry (Ensimmäisen raskauskolmanneksen Downin syndrooman seulonta - biokemiallisten merkkiaineiden rooli) tarkastettiin Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden tiedekunnassa 11.5.2012. Väitöskirjan ohjaajina olivat professori, LT Kari Pulkki, professori, LT Seppo Heinonen ja LT Jarkko Romppanen Itä-Suomen yliopistosta. Vastaväittäjänä toimi professori, LKT Ulf-Håkan Stenman Helsingin yliopistosta.

Jenni Ranta-Ylikulju
jenni.ranta@fimnet.fi
Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta ja ISLAB, Kliinisen kemian osasto

Sihteerin palsta

Syyskoulutuspäivät 2012

Vuoden 2012 syyskoulutuspäivät järjestetään yhdessä Sairaalakemistit ry:n kanssa Helsingissä 15.-16.11.2012. Ohjelma ja ilmoittautumisohjeet on julkaistu toisaalla tässä lehdessä. Koulutuspäivien yhteydessä järjestetään myös SKKY:n sääntömääräinen syyskokous.

SKKY:n sääntömääräinen syyskokous

SKKY:n sääntömääräinen syyskokous pidetään Helsingissä 16.11.2012 SKKY:n ja Sairaalakemistit ry:n syyskoulutuspäivien yhteydessä.

Aika: 16.11.2012 klo 8.30
Paikka: Helsinki Congress Paasitorni, Helsinki

Esityslista:
1. Kokouksen avaus
2. Kokouksen laillisuus ja päätösvaltaisuus
3. Esityslistan hyväksyminen
4. Kokouksen puheenjohtajan ja sihteerin valinta
5. Pöytäkirjan tarkastajien (2) valinta
6. Toimintasuunnitelman ja talousarvion hyväksyminen sekä jäsenmaksun suuruudesta päättäminen
7. Johtokunnan puheenjohtajan ja muiden jäsenten valinta. Valituista jäsenistä määrätään varapuheenjohtaja, sihteeri ja rahastonhoitaja
8. Tilintarkastajien valinta
9. Muut johtokunnan ja jäsenten esittämät asiat

Tervetuloa!

Uusia jäseniä

Johtokunnan kokouksessa 23.8.2012 on hyväksytty yhdistyksen uusiksi jäseniksi Maija Lehtikangas ja Kirsi Vaali.

Apurahat

SKKY myöntää matka-apurahoja kokouksiin ja koulutuspäiville osallistumista varten. SKKY myöntää apurahoja myös kliinisen kemian ja laboratoriolääketieteen tutkimustyöhön ja jäsenistön oman ammattitaidon ylläpitoon ja kehittämiseen. Apurahan saaminen edellyttää täysipäiväistä työskentelyä ja tulosten raportointia johtokunnalle. Vapaamuotoiset SKKY:n johtokunnalle osoitetut hakemukset, joissa on esitetty hanke ja kuluerittely, lähetetään sihteerille.

Olethan muistanut maksaa tämän vuoden jäsenmaksun!

SKKY:n jäsenmaksu henkilöjäseniltä vuodelle 2012 on 30 euroa. Jäsenmaksun eräpäivä oli maaliskuun lopussa (jäsenkirje 1/2012). Mikäli maksusi on vielä suorittamatta, maksathan sen ensi tilassa tilille Sampo Pankki FI77 8000 1801 2731 79. Maksusta tulee käydä ilmi viitenumero tai ainakin jäsenen nimi.

Osoitteenmuutokset ja eläkkeelle jäämiset

Muistattehan ilmoittaa sihteerille mikäli nimenne/osoitteenne muuttuu tai jäätte eläkkeelle (eläkkeellä olevat ovat vapautettuja jäsenmaksusta).

Mukavaa loppusyksyä toivottaen

sihteeri ***KRISTIINA KAINULAINEN***
s-posti
kristiina.kainulainen@jamsa.fi

Päätoimittajat
Henrik Alfthan
HUSLAB, Naistenklinikan laboratorio
Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki
P. 050-427 1457
henrik.alfthan@hus.fi

Kristina Hotakainen
Helsingin yliopisto
PL 63 (Haartmanink. 8), 00014 HY
P. 09-4717 1734, 050-428 6392
kristina.hotakainen@hus.fi

Toimituskunta
Inga Hjelm, p. 040-723 4756
Tomi Koski, p. 03-3117 5477
Päivi Laitinen, p. 050-427 9208
Anna Lempiäinen, p. 050-427 9064
Britt-Marie Loo, p. 020-610 6761
Ilkka Penttilä, p. 040-582 5564
Sari Väisänen, p. 044-717 8742

Ilmoitukset
Aimo Harmoinen
P. 040-533 5315
sähköposti: aimo.harmoinen@gmail.com

Tilaukset ja osoitteenmuutokset
Kristiina Kainulainen
P. 020-638 3486, 040-712 2577
Fax 020 638 3488
sähköposti: kristiina.kainulainen@jamsa.fi
Tilaushinta: 30 €

Kongressikalenteri
Ilkka Penttilä
P. 040-582 5564, fax 017-288 4488
sähköposti: ilkka.penttila@pp.sonera.net

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

Kirjapaino
Tammerprint Oy, Tampere
P. 050-523 7253

Taitto
Tmi Lehtiapu / Marja Rissanen

SKKY

Tampere 2012

ISSN 0782-1549

SKKY:n ja Sairaalakemistit ry:n

15.-16.11.2012 Helsinki Congress Paasitorni

Ohjelma

Torstai 15.11. 2012

9.00-9.45	Ilmoittautuminen ja kahvi
9.45-11.00	**HbA1c**
9.45-10.00	Avaus, Harri Laitinen ja Kari Åkerman
10.00-10.15	HbA1c, tilannekatsaus ja SKKY:n suositus, emeritusprofessori Ilkka Penttilä, Kuopio
10.15-11.00	HbA1c ja hemoglobiinivariantit, LT, sisätautien erikoislääkäri, apulaisylilääkäri Jorma Lahtela, TAYS
11.00-12.30	Lounas ja näyttely
12.30-13.30	**Tietojärjestelmät laboratorion toiminnan tukena nyt ja tulevaisuudessa** puheenjohtaja Harri Laitinen
12.30-13.00	Tietojärjestelmäintegraatiot yksityisessä laboratoriossa, FM; palvelujohtaja Maarit Orava, Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy
13.00-13.30	Otsikko ilmoitetaan myöhemmin, Head of eHealth Business Unit Taavi Einaste, Nortal AS
13.30-14.00	Kahvi ja näyttely
14.00-16.30	**Automatisoidun kliinisen kemian laboratorion tietojärjestelmien kehitysnäkymät** puheenjohtaja Elina Porkkala-Sarataho
14.00-14.40	Kohti laboratorioautomaation seuraavaa sukupolvea, TkT, tuotantojohtaja Samuli Niiranen, Mylab Oy
14.40-15.20	Tietojärjestelmän tuki kokonaisvaltaiseen laadunhallintaan, FM, tuotepäällikkö Jarmo Savolainen,Tieto Healthcare & Welfare Oy
15.20-16.00	Ruotsissa kaikki on aina paremmin? FM, toimialajohtaja Jouko Kuisma, Software Point Oy
16.00-16.30	Paneelikeskustelu (S. Niiranen, J. Savolainen, J. Kuisma, puheenjohtaja. E. Porkkala-Sarataho)
	Rinnakkaissessiot
14.00-16.30	**Tietojärjestelmät genetiikan ja hematologian laboratorioissa: näyteprosessoinnin, analyysitiedostojen ja lausuntojen hallinta** puheenjohtaja Veli Kairisto
14.00-14.40	Tietojärjestelmän tuki hematologian ja genetiikan toimintaprosesseille, kehitysjohtaja Aila Töyrylä,Tieto Healthcare & Welfare Oy
14.40-15.20	Genetiikka ja hematologia integroituna osana laboratorion kokonaisjärjestelmää, FM, tiimipäällikkö Juha Hinkula, Software Point Oy
15.20-16.00	Tietopalvelu genetiikan laboratorioiden ehdoilla, FT, sairaalageneetikko, sovellusasiantuntija, datanomi Annika Rökman, Mylab Oy
16.00-16.30	Paneelikeskustelu (A. Töyrylä, J. Hinkula, A. Rökman, puheenjohtaja. V. Kairisto)
16.45-17.30	Sairaalakemistit ry:n sääntömääräinen syyskokous
18.00-	Iltatilaisuus Helsinki Congress Paasitorni

syyskoulutuspäivät

Perjantai 16.11. 2012

8.30-9.15	SKKY ry:n sääntömääräinen syyskokous
9.15-9.30	Kahvi & näyttely
9.30-16.15	**Laboratoriodiagnostiikkaa ylhäältä alas**
	puheenjohtaja Lasse Uotila
9.30-10.15	Akuutin munuaisvaurion uudet merkkiaineet, LL, erikoislääkäri Mikko Haapio, HYKS
10.15-11.00	Subaraknoidaalivuodon diagnostiikka likvorin spektri –tutkimuksella, dosentti Lasse Uotila, HUSLAB
11.00-12.00	Lounas & näyttely
	puheenjohtaja Heidi Nousiainen
12.00-12.45	Mitä uutta DNA:sta - koko perimän laajuiset analyysimenetelmät ja niiden sovellukset, FT, erikoistuva kemisti Heidi Nousiainen, HUSLAB
12.45-13.30	Geenitestit ja yksilöllinen lääkehoito, professori Mikko Niemi, Helsingin yliopisto
13.30-14.00	Kahvi & näyttely
	puheenjohtaja Päivi Lakkisto
14.00-14.45	Alzheimerin taudin biomerkkiaineet, LL, FT Sanna-Kaisa Herukka, Itä-Suomen yliopisto
14.45-15.15	Kalprotektiinin analytiikka tulehduksellisissa suolistosairauksissa, FM, erikoistuva kemisti Maija Lehtikangas, ISLAB
15.15-16.00	Ulosteen kalprotektiinimääritys - kliinikon näkemys, LT, erikoislääkäri Taina Sipponen, HYKS
16.00-16.15	Koulutuspäivät päättyvät

Sitovat ilmoittautumiset 26.10.2012 mennessä s-postilla osoitteeseen kristiina.kainulainen@jamsa.fi. Myöhemmin ilmoittautuneilta peritään osallistumismaksu 1.5-kertaisena. Kerro erikoisruokavaliotoivomukset ilmoittautumisen yhteydessä. Ilmoita myös mikäli ET aio osallistua iltatilaisuuteen.

Osallistumismaksut
180 €/1.päivä, 140 €/2.päivä, 280 €/molemmat päivät. Koulutettavat/eläkeläiset/työttömät: 180 €/molemmat päivät. Osallistumismaksu sisältää kokouslounaat ja kahvit sekä 1. päivän maksu lisäksi illallisen. Osallistumismaksu maksetaan ilmoittautumisen yhteydessä 26.10.2012 mennessä SKKY:n tilille Sampo Pankki FI77 8000 1801 2731 79. Maksusta tulee käydä ilmi osallistujan nimi!

Majoitus
Jokainen varaa majoituksensa itse. Koulutuspäiviä varten varattu huonekiintiö Scandic Paasi-hotellista (Paasivuorenkatu 5, 00530 Helsinki) on voimassa 1.11.2012 asti. Huonehinnat ovat 144 €/1hh/yö ja 154 €/2hh/yö. Varaus tapahtuu Scandicin internetsivuilta www.scandichotels.fi, varaustunnus BHUS151112.

Kuva: Mikko Reinikainen

Paasitorni ja Scandic Paasi, sisäänkäynti.

Talon rakennustyömaa. Perustuksia louhitaan. (1906-1907)

KONGRESSIKALENTERI

Koulutus- ja kongressikalenterin ylläpidosta vastaa emeritusprofessori Ilkka Penttilä. Tiedot uusista tai puuttuvista kliinisen kemian alaan liittyvistä ja sivuavista kongresseista ja koulutustilaisuuksista ovat tervetulleita sähköpostiosoitteeseen ilkka.penttila@pp.sonera.net tai telefaksiin (017)2884488. * = uusi tieto tai muutos edelliseen numeroon nähden. Kongressitiedossa on yleensä myös maininta, jos ryhmämatka on järjestetty. Kalenterin alussa ovat tärkeimmät vahvistetut Pohjoismaiset ja kansainväliset kliinisen kemian alan kongressit. Kalenteri kokonaisuudessaan on luettavissa elektronisessa muodossa SKKY:n kotisivulta www.skky.fi/Ajankohtaista tai SKKY:n linkistä Kongressikalenteri. Tämäkalenteri on päivitetty 12.9.2012.

Congress calendar

The contents of the calendar for congresses and meetings in the field of clinical chemistry and the related disciplines are collected by professor Ilkka Penttilä, MD, PhD (ilkka.penttila@pp.sonera.net). I kindly ask for information about new meetings and congresses which are not present in the calendar. The calendar is readable in the Finnish Journal Kliin.Lab/www.skky.fi/Kongressikalenteri as the www-document.
The first congresses on the list are the future International and Nordic Congresses of Clinical Chemistry/Clinical Biochemistry.
Updated on 2012-10-12. *sign means new or changed information.

10.10.-13.10. 2012
2nd EFCC-UEMS European Joint Congress - Laboratory Medicine at the Clinical Interface, Dubrovnik, Croatia (Abstract Submission: 15.5. 2012);www.dubrovnik2012.com

19.5.-23.5. 2013
Euromedlab Milano 2013& 20th IFCC-EFCC Congress of Clinical Chemistry, Milano Convention Centre, Milan, Italy(Poster abstract submission 15.11.2012); www.milan2013.org

22.6. – 27.6. 2014
Wordlab 2014: 22nd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Istanbul Convention & Exhibition Center, Istanbul, Turkey; www.istanbul2014.org

7.6.-11.6. 2015*
EuroMedLab 2015 - 21th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Paris, France; www.ifcc.org

WorldLab 2017 - 23rd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicin, Durban, South Africa; www.ifcc.org

2012

18.10.
Equalis anvärdarmöte. Patientnära analyzer, Uppsala Konsert & Kongress, Uppsala, Sverige;www.equalis.se

19.10.-20.10.
Vitamin D, Minimum and Maximum, Optimum, Warsaw, Poland; www.ifcc.org/media/145727/Programme.pdf

20.10.-22.10.
Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease.The 8th APSAVD Congress "Translating Basic Science to Clinical Atherosclerosis" (Hosted by the Thai Atherosclerosis Society), Phuket, Thailand;
E-mail apsavd@meetingsfirst.com.au

20.10.-24.10.
20th UEGW Amsterdam 2012 (Gastroenterology), Amsterdam, The Netherlands; www.uegf.org/uegw/upcoming_congress.php?navId=62

23.10.-24.10.*
Tyyppi 2 diabetes 2012, Messukeskus, Helsinki, Finland; www.professio.fi

24.10.
Equalis användarmöte. Transfusionsmedicin,Svenska Läkaresällskapet, Stockholm, Sverige; www.equalis.se

24.10.
Endopäivien presymposium 2012: mitä uutta neuroendokriinistä kasvaimista? Scandic Continental hotelli, Helsinki, Finland; www.terveysportti.fi/endokrinologiyhdistys

24.10.-26.10.
GTC's8th Modern Drug Discovery and Development Summit (M3D), Philadelphia, PA, USA; www.gtcbio.com/newsletter/M3D8-w.htmZS

24.10.-27.10.*
11th EFIM Congress 2012, The European Federation of Internal Medicine, Madrid, Spain; www.efim.org/

25.10.-26.10.
Endopäivät 2012, Scandic Continental hotelli, Helsinki, Finland; www.terveysportti.fi/endokrinologiyhdistys

25.10.*
International Conference on Laboratory Medicine "Diagnostic Errors and Quality Indicators in Laboratory Medicine", Padova, Italy; www.ifcc.org

5.11.-6.11.*
New perspectives in molecular sciences education, Istanbul, Turkey; www.ifcc.org, E-mail info@turkbiyokimyadernegi.org.tr

5.11.-7.11.
44° CONGRESSO NAZIONALE SIBIOC, Roma, Italia; www.sibioc.it/show/calendariocompleto/

6.11.-10.11.
4.Jahrestagung, ÖGLMKC, Salzburg, Austria; www.kongress.oeglmkc.at/

7.11.-8.11.
Equalis användarmöte.Molekular Diagnostik, Plats: Quality Hotel Ekoxen, Linköping, Sverige: www.equalis.se

7.11.-8.11.
Turun XXVIII Lääketiedepäivät, SOKOS HOTEL CARIBIA, Turku, Finland; www.turunlaaketiedepaivat.info/

7.11.-9.11.*
Journées Internationales de Biologie (JIB), Paris, France; www.jib-sdbio.fr

8.11.-9.11.*
2nd Healthcare Centers of Excellence Summit, Boston, MA, USA; www.gtcbio.com/component/conference/?file=home&cn=2nd+Healthcare+Centers+of+Excellence+Summit&cid=74

10.11.-11.11.
12th EFCC Continuous Postgraduate Course in Clinical Chemistry: New trends in Classification, Diagnosis and Management of Gastrointestinal Diseases, Dubrovnik, Croatia; www.dubrovnik-course.org/

11.11.-15.11.
XXXI Internal Medicine World Congress - WCIM 2012, Santiago, Chile; http://www2.kenes.com/wcim/Pages/Home.aspx

12.11.-14.11.
Conference on Instrumentations & Biotechnologies 2012 (CIB 2012), International Society for Translational Medicine and Chinese Medical Doctor Association, Everbright International Hotel,Shanghai,China; http://biotech-intstrument.org

14.11.-16.11.
Protein Quality and Ubiquitin Systems in Health and Disease, Kusadasi, Aydin, Turkey; www.febs.org

15.11-16.11.*
SKKY:n sääntömääräinen syyskokous yhdessä Sairaalakemistit ry;n kanssa, Hotelli Congress Paasitorni, Helsinki, Finland; www.skky.fi

17.11.-20.11.
IFCC General Conference 2012, Kuala Lumpur; www.ifcc.org

27.11.*
6th International Scientific CIRME Meeting "New biological and analytical issues on Hemoglobin A2 and other minor Hemoglobins", Milano, Italia; www.ifcc.org

28.11.-30.11.
Medicinska Rikstämman 2012, Stockholm, Sverige; www.sls.se/Riksstamman/

30.11.*
Second European Forum on Diabetes: "more tools, more challenges", Amsterdam, The Netherlands; E-mail Maria_Cacchiotti@bio-rad.com

6.12.-7.12.*
Laboratory Automation: Smart Strategies, Successful Outcomes, Tampa, FL, USA; www.aacc.org

5.12.-8.12.*
22nd World Congress of IASGO – The 22 nd World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Bangkok, Thailand; www.iasgo2012.org/

8.12.-11.12.
ASH 2012 Annual Meeting and Exposition, American Society of Hematology, Atlanta, USA; http://hematology.org/Meetings/Annual-Meeting/7077.aspx

2013

8.1.-11.1.
Lääkäripäivät 2013, Helsingin Messukeskus, Helsinki, Finland; www.laakariliitto.fi

24.1.-25.1.*
Equalis användarmöte. Koagulation, www.equalis.se

30.1.-1.2.*
2nd Novel Immunotherapeutics Summit, San Diego, CA, USA; www.gtcbio.com/newsletter/NITS13-w.htm ZSWU-474

7.2.-8.2.
Labquality-päivät 2013 Labquality Days, Helsinki, Finland; www.labquality.fi

22.2.-26.2.*
AAAAI 2013--The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Congress, San Antonio, TX, USA, www.aaaai.org

1.3.-2.3.*
2nd EFLM-BD European Conference on Preanalytical Phase, Zagreb, Croatia; www.preanalytical-phase.org/

6.3.-10.3.*
AD/PD 2013 - 11th International Conference on Alzheimers and Parkinsons diseases, Florence, Italy, www.kenes.com/ADPD/

7.3.-8.3.*
Equalis användarmöte. Hematologi, Täby Park Hotell, Täby, Sverige; www.equalis.se

13.3.-15.3.*
NKK-møte 2013, Stavanger, Norge; http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-medisinsk-biokjemi/Kurs-og-moter/

21.3.-22.3.
Equalis användarmöte. Läkemedel och toxikologi; www.equalis.se

7.4.-10.4.*
EBMT 2012 – 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation Hematology, London, United Kingdom; www.ebmt.org/

10.4.-11.4.
Equalis användarmöte.Proteinalyser; www.equalis.se

15.4.-18.3.
Focus 2013, York, UK; www.acb.org.uk/site/meetings.asp

18.4.-19.4.
Equalis användarmöte. Klinisk ímmunologi; www.equalis.se

18.4.-19.4.*
Emerging Technologies for 21st Century Clinical Diagnostics, Baltimore, MD, USA; www.aacc.org

22.4.-25.4.*
3rd Cancer Immunotherapy and Immunomonitoring (CITIM 2013), Krakow, Poland; www.gtcbio.com/component/conference/?file=home&cn=Bariatric+Centers+Executive+Leadership+Conference&cid=77

23.4.-25.4.*
SFKK, Vårmöte 2013, Skövde, Sverige; www.kliniskkemi.org/

27.4.-1.5.*
ECE 2013 - European Society of Endocrinology Congress, Copenhagen, Denmark; www.ice-ece2013.com/

28.4.-2.5.*
Professional Practice in Clinical Chemistry, Essential Knowledge and Tools for Working in Today's Lab, La Jolla, CA, USA; www.aacc.org

30.4.-2.5.*
11. danske kongres i klinisk biokemi, Ringsted, Danmark; www.dskb.dk/

8.5.-11.5.*
MDS 2013 - The Myelodysplastic Syndromes Foundation, 12th international meeting on MDS, Berlin, Germany; www.kenes-group.com

10.5.-12.5.*
ISLH 2013 (International Soc Lab Hematology), Toronto, Canada; www.islh.org/web/index.php

16.5.-18.5.*
Metabolic and Infectious Mediterranean Endemia, Marseille, France; http://efcclm.eu/events-and-meetings/2013

19.5.-23.5.
Euromedlab Milano2013 & 20th IFCC-EFCC Congress of Clinical Chemistry, Milano Convention Centre, Milan, Italy(Poster abstract abstract submission 15.11.2012); www.milan2013.org

22.5.-24.5.
5éme symposium international sur les éléments trace à Avignon, France; www.sfbc.asso.fr/

Matkakertomus: XXXIII Pohjoismainen kliinisen kemian kongressi

Anu Olkku, Ulla Ristonmaa ja Sari Väisänen

Kongressi (XXXIII Nordic Congress in Clinical Chemistry) järjestettiin Islannissa, Reykjavikissa 12.-15.6.2012 ja siihen osallistui noin 390 asiantuntijaa pohjoismaiden lisäksi 27 maasta. Ohjelma koostui perinteiseen tyyliin plenary-luennoista, ajankohtaisten aiheiden ympärille kootuista symposiumeista ja workshop-tilaisuuksista sekä poster-esityksistä ja näyttelystä. SKKY myönsi kolmelle ISLABissa työskentelevälle kemistijäsenelleen matka-apurahan kongressiin, josta kirjoitimme yhteisen matkakertomuksen.

Uusien antikoagulanttien vaikutuksista perinteisiin hyytymisanalyyseihin

Anu Olkku

Hyytymisenestolääkkeillä on pitkä historia sekä hyytymien hoidossa että niiden ennaltaehkäisyssä. Perinteisiä hyytymisen estoon käytettyjä lääkkeitä ovat mm. K-vitamiiniantagonistit, kuten varfariini, sekä erilaiset hepariinit. Kuitenkin viime vuosina on ilmaantunut tarvetta myös spesifisimmille lääkkeille eli ns. uusille oraalisille antikoagulanteille. Niiden etuna on selektiivisempi vaikutusmekanismi, laajempi terapeuttinen ikkuna, vähäiset ruoka- ja lääkeaineinteraktiot, nopeampi vaikutuksen alku, parempi ennustettavuus ja vakioitu lääkeannos. Vaikkakaan nämä uudet antikoagulantit eivät sinällään vaadi vastaavaa laboratorioseurantaa kuten esimerkiksi varfariini, tietyissä tilanteissa tieto lääkevasteesta olisi kuitenkin tarpeen. Tällaisia ovat esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta, yliannostus, akuutit toimenpiteet sekä vuotavat potilaat, varsinkin koska spesifistä vasta-ainetta näille uusille lääkkeille ei ole käytettävissä ja niiden puoliintumisaika on pitkähkö. Vaikka joitakin näistä uusista lääkkeistä käytetäänkin jo kliinisesti, niiden vaikutukset perinteisiin hyytymisanalyyseihin ovat kuitenkin vielä osin epäselviä vilkkaasta tutkimusaktiivisuudesta huolimatta. Näiden spesifisempien lääkkeiden käyttö tulee kuitenkin tulevaisuudessa mitä todennäköisimmin reilusti lisääntymään.

Uusien antikoagulanttien vaikutusta eri hyytymisanalyyseihin esiteltiin tässä pohjoismaisessa kokouksessa sekä suoran trombiini-inhibiittorin dapigatraanin (Tomas J. Lindahl (1), EQUALIS, Ruotsi) että suoran Xa-inhibiittorin rivaroksapaanin (Andreas Hillarp (2), EQUALIS, Ruotsi) osalta. Molempien lääkkeiden kohdalla tutkimusasetelma oli samanlainen: terveiltä henkilöiltä kerättyyn plasmaan lisättiin tutkittavaa lääkeainetta 0 - 1000 µg/l ja niiden vaikutusta arvioitiin eri reagensseihin eri menetelmissä (APTT, INR (PT), fibrinogeeni, antitrombiini III sekä aktivoitu proteiini C (APC) resistenssi). Käytetyt reagenssit olivat yhtä poikkeusta lukuunottamatta samat molemmissa tutkimuksissa.

Dabigatraanin vaikutuksesta APTT-tulokset pidentyivät kaikkien tutkittujen reagenssien osalta. INR-analyysiin dabigatraanilla oli puolestaan huomattavasti vähemmän vaikutusta reagenssista riippumatta, eroa vain vasta korkeilla pitoisuuksilla. Ns. pikamenetelmät (Quick PT) havaittiin pohjoismaissa suositumpaa PT Owren -menetelmää herkemmiksi johtuen todennäköisesti näytteen pienemmästä lopullisesta laimentumisesta. Tästä johtopäätöksenä voitiinkin arvioida INR-pikamittareiden mittaustulosten olevan erityisen herkkiä dabigatraanille, mutta pikamittareiden kohdalla saattaa olla valmistajakohtaisia eroja herkkyyksille. Fibrinogeenireagensseissa oli selkeitä eroja eri valmistajien välillä eräiden reagenssien antaessa matalampia tuloksia, kun taas toisiin ei ollut merkittävää vaikutusta. Myös antitrombiinimäärityksissä oli huomattavia eroja riippuen määritysmenetelmästä: trombiinipohjaiset odotetusti yliarvioivat tuloksen, kun taas Xa-pohjaisissa vain korkeilla pitoisuuksilla havaittiin pientä madaltumista.

APC-resistenssimenetelmät yliarvioivat APC-suhteen johtaen näin helposti väärään luokitteluun. Useat laboratoriot tekevätkin tämän määrityksen DNA-analyysinä.

Rivaroksabaanin kohdalla tulokset olivat hyvin samankaltaisia dabigatraanin kanssa APTT:n sekä INR:n suhteen. INR-menetelmien herkkyyksissä oli kuitenkin enemmän hajontaa rivaroksabaanin läsnäollessa. Kaikki tutkitut fibrinogeenimenetelmät puolestaan havaittiin melko luotettaviksi, koska ne perustuvat trombiinin käyttöön. Aivan korkeimmilla pitoisuuksilla tosin ilmeni madaltumista näissäkin reagensseissa, mutta terapeuttisella tasolla ei kliinisesti merkittäviä muutoksia ollut nähtävissä. Antitrombiinimenetelmissä saatiin päinvastaiset tulokset verrattuna dabigatraaniin, mikä on luonnollista tuntien näiden lääkkeiden vaikutusmekanismit. APC-resistenssianalyyseistä APTT-pohjainen oli herkkä rivaroksabaanille, mutta protrombinaasin aktivaatioon perustuvaan menetelmään ei ollut vaikutusta. Tarkemmat tiedot näistä tutkimuksista löytyvät oheisista viitteistä.

Esitettyjen tutkimustulosten perusteella havaittiin siis eri menetelmillä ja jopa saman menetelmän eri reagensseilla vaihtelevia tuloksia molempien lääkkeiden kohdalla. Kaiken kaikkiaan vaikutukset olivat pitkälti annosriippuvaisia, mutta vasteet eivät läheskään aina olleet lineaarisia. Huomioiden lisäksi potilaiden välisen variaation (kliininen tilanne, hemostaasiin vaikuttavat osatekijät, lääkevaikutuksen aste) ja preanalytiikan analyysien tulkinnasta tulee vielä monimutkaisempaa. Turvallisinta tulosten tulkinnan arvioitiinkin olevan silloin, kun hyytymisajat ovat lääkkeen käytöstä huolimatta normaaleja eli antikoagulantin pitoisuuden veressä voidaan tällöin olettaa olevan matala. Esitettyjen tutkimustulosten heikkoutena luennoitsijat pitivät niiden in vitro -asetelmaa, mutta in vivo -töitä ihmisillä on eettisesti mahdotonta näillä yhdisteillä tehdä. Tutkitut lääkeaineet oli kuitenkin lisätty plasmanäytteisiin niiden aktiivisessa muodossa eli simuloiden mahdollisimman pitkälle tilannetta potilaan näytteessä.

Hyytymäsession kolmannessa esityksessä Peter J Svensson (Lundin yliopisto, Ruotsi) pohti varfariinin tilannetta uusiin antikoagulantteihin nähden. Hän kävi läpi esityksessään maailmalla tehtyjä tutkimuksia puolesta ja vastaan. Keskeisenä asiana hän piti sitä, että tyypillisillä varfariinihoitoa saavilla potilailla munuaisfunktio on selvästi alentunut ja tämä on suorassa yhteydessä komplikaatioihin. Erityishuomio pitäisikin olla munuaistoiminnassa niin uusien kuin vanhojenkin antikoagulanttien käytön yhteydessä.

Hyytymäsessio herätti vilkasta keskustelua. Erityisesti mieleen jäi puheenvuoro, jossa edelleen kuitenkin puolustettiin myös varfariinin käyttöä: lääke on hyvin tunnettu, sitä voidaan monitoroida ja sen vaikutus voidaan kumota. Keskustelussa tuotiin esille myös näkökulma tähän mennessä tehtyjen varfariinitutkimusten tasoeroista. Uskallettiin jopa ehdottaa, että tulokset olisivat yhtenevämpiä ja helpommin tulkittavia, jos tarkasteltaisiin pelkästään Pohjoismaissa tehtyjä tutkimuksia, koska täällä varfariinihoito on hyvässä hallinnassa.

Yhteenvetona voi sanoa, että uusien oraalisten antikoagulanttien osalta ollaan optimistisia, mutta niiden kanssa on edettävä hitaasti. Oikein suunnatuille potilaille niiden arvo on suuri. Uusien antikoagulanttien vaikutusten ymmärtäminen nykyisiin hyytymisanalyyseihin ja mahdollisesti uusien, paremmin näille lääkkeille soveltuvien testien kehittäminen on välttämätöntä turvallisen ja tehokkaan lääkehoidon kannalta. Ongelmaksi voi ilmaantua, että spesifisemmät hyytymisanalyysit ovat saatavilla vain yliopistosairaaloissa. Mielenkiintoista olisi myös määrittää lääkeaineen pitoisuutta suoraan verestä esimerkiksi massaspektrometrisesti. Uusille antikoagulanteille on kuitenkin selvästi tilausta ja paljon tutkimustyötä asian eteen on käynnissä. Arvioitiin, että viisi seuraavaa vuotta selventävät asiaa. Lisäksi kokouksessa oli esillä muutama hyytymismaailmaan liittyvä posteri, ja näyttelyn puolella oli esitteillä uusi pöytäkoon hyytymisanalysaattori, jolle on tulossa myös suurempia, ratamalleihin soveltuvia kokoonpanoja.

Sama sairaus – sama lääke – sama annos?

Ulla Ristonmaa

Ruotsalainen Marja-Liisa Dahl (Karoliininen instituutti) luennoi kliinisen farmakogenetiikan ja terapeuttisen lääkeaineseulonnan mahdollisuuksista ja käytöstä Ruotsissa yksilöllisen lääkehoidon työkaluna. Iällä, sukupuolella, sairauksilla, ympäristötekijöillä, fysiologisilla ja patologisilla tekijöillä sekä erityisesti geneettisillä tekijöillä on suuri vaikutus siihen, miten lääkehoito tehoaa samaa sairautta sairastaviin potilaisiin. Kaikki nämä tekijät voivat vaikuttaa vaihtelevasti lääkkeen kinetiikkaan (imeytyminen, jakautuminen elimistössä, metabolia ja eritys) ja lääkkeen vaikutukseen kohdeelimessä. Farmakogenetiikka tutkii lääkeainevasteeseen vaikuttavia perinnöllisiä tekijöitä. 20 – 30% lääkkeistä eliminoituu sytokromi P450 (CYP) -entsyymien välityksellä. Kaikissa tärkeimmissä lääkeaineme-taboliaan osallistuvissa CYP-entsyymeissä esiintyy geneettistä vaihtelua eli ne ovat polymorfisia. Geenissä sijaitsevasta mutaatiosta riippuen entsyymin aktiivisuus vaihtelee

hitaasta ultranopeaan. Polymorfioista johtuen potilaalla voi olla yliannostuksesta johtuvia sivuvaikutuksia tai lääkkeellä ei ole toivottavaa vaikutusta.

Tukholman Karoliinisessa yliopistosairaalassa lääkäri, laboratorio ja apteekki tekevät yhteistyötä potilaan sopivan lääkeannoksen löytämiseksi. Kun potilaalle saadaan diagnoosi ja mietitään sopivaa lääkitystä, tehdään tarvittava geneettinen testi polymorfioiden selvittämiseksi ja tarvittaessa mitataan myös lääkkeen pitoisuus plasmassa, jotta saadaan selville potilaalle parhaiten soveltuva lääke ja annos. Geenitestejä käytetään tunnistamaan potilaat, joilla on riski saada vakavia sivuvaikutuksia tai jotka tarvitsevat selvästi suuremman annoksen lääkettä tai kokonaan toisen lääkkeen.

Ruotsissa ovat käytössä mm. seuraavat geenitutkimukset: CYP2D6 ja CYP2C19 (useat lääkkeet, erityisesti masennus- ja psykoosilääkkeet), CYP2C9, VKORC1 (varfariinin annoksen määrittely), TPMT (atsatiopriini), HLAB*5701 (abakaviiri, HIV-lääke), NAT (sulfonamidit, isoniatsidi ja sulfasalatsiini).

Trisyklisten masennuslääkkeiden farmakokinetiikassa on isoja yksilöiden välisiä eroja, jotka johtuvat maksan CYP2D6-entsyymin aktiivisuuden vaihtelusta. CYP2D6-geenitestiä voidaan käyttää hyväksi trisyklisten masennuslääkkeiden annoksen määrittämisessä ja selvitettäessä lääkityksen heikkoa tehoa tai poikkeavan voimakkaita haittavaikutuksia eli sitä, onko potilas CYP2D6:n suhteen ultranopea tai hidas metaboloija. Ruotsalaisista noin 1% on ultranopeita metaboloijia. Vaikka potilaan CYP2D6-genotyyppi on tiedossa, haittavaikutukset ovat siedettäviä ja vaste on hyvä, trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä tulee herkästi varmistaa pitoisuusmittauksin plasmasta tai seerumista, ettei terapeuttinen pitoisuusalue ylity. CYP2D6-välitteinen lääkemetabolia voi hidastua myös lääkkeiden yhteisvaikutusten seurauksena ja siksi osa potilaista saa herkästi haittavaikutuksia riippumatta CYP2D6-aktiivisuudesta.

CYP2C9- ja VKORC1-geenitestejä käytetään oikean varfariiniannoksen määrittelyyn. Varfariinin metabolianopeudessa on todettu kymmenkertaisia eroja eri henkilöiden välillä ja ne johtuvat CYP2C9- ja VKORC1-geenien polymorfioista.

TPMT (tiopuriinimetyylitransferasssi) –genotyypin määrittäminen on hyödyllistä ennen atsatiopriinilääkityksen ja muiden tiopuriinilääkkeiden aloittamista. Atsatiopriinia käytetään mm. autoimmuunitautien, tulehduksellisten suolistosairauksien, elinsiirtojen hyljinnän, leukemioiden ja lymfooman hoidossa. TPMT on hematopoieettisten solujen tiopuriineja inaktivoiva entsyymi ja sen aktiivisuus puuttuu geneettisistä syistä noin 0,5%:lta väestöstä ja sen aktiivisuus on heikentynyt noin 10%:lla. TPMT:n aktiivisuuden puutos aiheuttaa suuren luuydinlaman riskin jos atsatiopriinia käytetään tavanomaisena annoksena, koska entsyymin aktiivisuuden puuttuessa toksisia metaboliatuotteita kertyy hematopoieettisiin soluihin. Myös niillä, joilla entsyymin aktiivisuus on heikentynyt, on keskimääräistä suurempi toksisuuden riski. Tutkimalla yleiset TPMT-polymorfiat ennen atsatiopriinilääkityksen aloitusta, vältetään suurin osa TPMT-entsyymin inaktiivisuudesta aiheutuvista luuydinlamoista.

Abakaviiri on HIV-infektion hoitoon käytetty lääke. HLA-B*5701 alleelia kantavilla henkilöillä on huomattavasti lisääntynyt vaara saada abakaviirista yliherkkyysreaktio, joka voi olla vakava, jopa hengenvaarallinen. Geenitestiä suositellaan kaikille ennen abakaviiri-lääkityksen aloittamista.

Sulfonamidien (bakteeri-infektiolääkkeitä), isoniatsidin (tuberkuloosilääke) ja sulfasalatsiinin (reumalääke) tärkein metaboliatie on asetyyliryhmän liittyminen substraattiin. Reaktiota katalysoi N- asetyylitransferaasi (NAT), joita on ihmisellä kaksi eri tyyppiä. Asetylointikyky on geneettisesti määräytynyt ja eurooppalaisesta väestöstä 50 - 60% on perimältään hitaita asetyloijia. Hitaat asetyloijat saavat muita herkemmin oireita yllä mainituista lääkkeistä (kuume, iho-oireet, maksatoksisuus, luuytimen toiminnan häiriöt).

Potilas ja laboratorio

Ulla Ristonmaa

Eva Björk Gudmundsdottir ei ole tieteellisesti ansioitunut kliinisen laboratoriolääketieteen alueella, vaan antoi ajattelemisen aihetta laboratoriotulosten ja numeroiden takana olevasta elämästä. Eva on syksyllä kolme vuotta täyttävän, MCAD:ta sairastavan Saran äiti. MCAD on harvinainen, keskipituisten rasvahappojen asyylikoentsyymi-A-dehydrogenaasipuutos. Potilaiden beetaoksidaatio ei sairauden vuoksi kykene pilkkomaan kunnolla keskipituisia rasvahappoja ja rasvaa ei voida käyttää energiaksi. MCAD on peittyvästi periytyvä sairaus, eli molemmat vanhemmat ovat sairauden oireettomia kantajia. Tällaisessa perheessä jokaisella syntyvällä lapsella on 25% riski saada sairaus.

MCAD ilmenee tavallisesti imeväisiässä äkillisinä, yleensä infektioon tai paastoon liittyvinä aineenvaihdunnan ongelmina, joihin liittyy matala verensokeri, rasvamaksa, sydänlihaksen heikkous ja lihasheikkoutta. Vastasyntyneillä on ohimenevästi todettavissa matala verensokeri, mutta yleensä vastasyntynyt on terve ja oireeton. Laboratoriokokeissa todetaan usein veren happamoituminen, matala sokeripitoisuus ja matala tai puuttuva ketoainepitoisuus ja maksa-arvojen kohoaminen.

Islannissa vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seulonta aloitettiin fenyyliketonurian (PKU) seulonnalla vuonna 1972. Massaspektrometrisiin menetelmiin siirryttiin vuonna 2008. Saraltakin otettiin verinäyte kantapäästä kahden päivän ikäisenä seulontaa varten ja kätilö oli maininnut, että eivät nämä koskaan ole positiivisia. Vanhemmat olivat jo ennen tulosten saamista huomanneet, että vastasyntynyt nukkui paljon, oli rauhallinen ja söi melko vähän. Saralla todettiin ACADM-geenin valtamutaatio c.985A>G, jonka tytär on perinyt sekä äidiltä että tuntemattomalta isältä, joka luovutti sperman.

Sairaalasta annettiin hoito-ohjeeksi syöttää vauvaa neljän tunnin välein. Perheellä on oma kaavio, jonka mukaan Saran huonovointisuuteen reagoidaan ja tarvittaessa lähdetään seitsemän minuutin matkan päässä sijaitsevaan sairaalaan. Sairaalakäyntejä kertyi ensimmäisen vuoden aikana yli 20. Sara elää muuten normaalia elämää, mutta ruokavaliossa on alle 30 % rasvaa ja sairastuminen esim. flunssaan tietää yleensä käyntiä sairaalassa. Mikäli MCAD-geenivirhettä ei diagnosoida, voi lapsi elää normaalia elämää vuosia, mutta sairastuminen esim. vatsatautiin tai flunssaan voi johtaa nopeasti kuolemaan johtuen aineenvaihdunnan ongelmista.

Plasman DNA:n sekvensointi diagnostiikan apuna

Ulla Ristonmaa

Dennis Lo Hong Kongin yliopistosta on tutkinut raskaana olevien naisten plasman DNA:ta. Lo tutkimusryhmineen löysi ensimmäisen kerran sikiön DNA:ta raskaana olevan naisen plasmasta vuonna 1997. Sikiön DNA:ta pääsee istukan läpi äidin verenkiertoon ja raskaana olevan naisen veressä on raskauden kestosta riippuen 3-10 % sikiön DNA:ta.

Isältä perityt sikiön alleelit, joita ei ole äidillä (esim. Y-kromosomi), voidaan tunnistaa sikiön alleeleiksi äidin plasmasta ja siten määrittää esim. sikiön sukupuoli. Äidiltä perityt sikiön alleelit ovat genotyypiltään identtiset äidin alleeleiden kanssa ja siten vaikeammin tunnistettavia. Samoin, jos äidillä ja isällä on identtiset mutaatiot ja sikiön täytyy periä mutaatio molemmilta vanhemmilta saadakseen taudin, niin pelkkä mutaation osoitus äidin plasmanäytteessä ei riitä.

Sikiön DNA:n löytyminen on mahdollistanut raskaudenaikaisen sikiön Downin syndrooman testauksen äidin verinäytteestä. Menetelmänä käytetään seuraavan sukupolven sekvensointia (next generation sequencing, NGS). Tila eri NGS-menetelmien selvittämiseen tässä raportissa ei riitä ja niitä voi tutkailla osoitteesta: http://eebweb.arizona.edu/nachman/Further%20Interest/Metzker_2009.pdf

Nykyisin käytössä oleva raskauden seerumiseula tunnistaa sikiön poikkeavuuden sijasta mahdollisen poikkeavuuden seurannaisilmiöitä (merkkiaineiden pitoisuus). Seerumiseulonnassa havaituista korkean riskin äideistä voidaan ottaa joko lapsivesi- tai istukkanäyte ja tehdä sikiön kromosomitutkimus. Lapsivesi- ja istukkanäytteenottoon liittyy noin 1% keskenmenoriski ja siksi äidin plasmanäytteen tutkiminen on huomattavasti riskittömämpi vaihtoehto kun tutkimus tehdään äidin verinäytteestä. Verinäyte voidaan ottaa missä vaiheessa raskautta tahansa eikä tietyillä viikoilla kuten seerumiseulassa ja yksinkertainen verikoe helpottaisi huomattavasti raskausajan seulontoja.

Dennis Lo yhteistyökumppaneineen on kehittänyt menetelmän, jolla voidaan tunnistaa trisomia 21 lisäksi myös muita kromosomiluvun poikkeamia, mm. trisomia 13 ja 18.

Uudet DNA:n sekvensointitavat ovat mullistamassa koko yhteiskuntaa ja tulevaisuudessa koko sikiön genomin selvittäminen ennen syntymää on mahdollista, mutta teknisesti haastavaa. Dennis Lo sivusi esityksessään myös mahdollisuuksia käyttää plasman DNA:n sekvensointia elinsiirtopotilailla ja syöpäpotilailla. Bioinformatiikan rooli on merkittävä uuden sukupolven sekvensoinnissa, sillä tiedon määrä on valtava.

MikroRNA:t biomarkkereina haimasyövässä ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa

Ulla Ristonmaa

Gregory Tsongalis (Dartmouth-Hitchcock Medical Centre, Lebaonon, USA) luennoi mahdollisuuksista käyttää mikroRNA:ta (miRNA) biomarkkerina haimasyövän ja kroonisen lymfaattisen leukemian diagnostiikassa ja taudin kulun ennustamisessa. MikroRNA:t ovat endogeenisiä, pieniä, ei-koodaavia RNA-molekyylejä, pituudeltaan 15-23 nukleotidia. MikroRNA:t löydettiin vuonna 1993 ja niiden merkitys geenin ilmentymisen säätelyssä tunnistettiin 2000-luvun alussa. MikroRNA:t ilmentyvät kudosspesifisesti ja muutokset miRNA:n ilmentymisessä kudoksessa korreloivat sairauden statukseen. MikroRNA:t säätelevät geenien ilmentymistä säätelemällä lähetti-RNA:n translaatiota ja degradaatiota ja sitä kautta proteiineja, joita tarvitaan solun toimintoihin.

MikroRNA:n detektioon ja profiilin määrittämiseen on olemassa useita menetelmiä, esim. mikroarrayt, kvantitatiivinen reaaliaikainen PCR ja ns. bead-based arrayt. Tsongalis työtovereineen on tutkinut miRNA:ta sekä diagnostisina että taudin kulkua ennustavina biomarkkereina haimasyövässä ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa (KLL). Kokonais-RNA eristettiin haimakudoksesta tai B-soluista. MiRNA:n ekspressiota määritettiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR-menetelmällä.

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on aikuisten yleisin leukemia ja taudin oireet ovat moninaisia. Keskimääräinen elinikä on noin 10 vuotta. Taudinkulku vaihtelee kuitenkin suuresti johtuen ilmeisesti leukemiasolujen erilaisista ominaisuuksista ja tämän vuoksi on tarve löytää markkereita, joilla taudin kulkua voidaan ennustaa. Noin 50 - 60%:lla KLL-potilaista on deleetio kromosomialueella 13q14.3 ja tällä alueella sijaitsevat myös mikroRNA:t miR-15a ja miR-16-1, joiden ekspression avulla voidaan mahdollisesti ennustaa kroonisen lymfaattisen leukemian kulkua.

Mikro-RNA:t säätelevät satojen tai tuhansien proteiinimolekyylien toimintaa. MikroRNA:n muutoksien on havaittu vaikuttavan muidenkin syöpien syntyyn tuntemattomilla mekanismeilla. MikroRNA on mielenkiintoinen, melko uusi biomarkkeri ja sitä voitaneen hyödyntää myös muiden syöpien hoidossa ja diagnostiikassa.

Herkkä TnT/TnI -menetelmä kongressin ykkösaiheita

Sari Väisänen

Sydäninfarktin työdiagnoosi perustuu oireisiin, kliiniseen taudinkuvaan ja EKG-löydöksiin. Käypä hoito suosituksen (2009) määritelmän mukaan potilaalla on sydäninfarkti, kun spesifinen merkkiainetesti (troponiini) osoittaa sepelvaltimotautikohtaukseen sopivan taudinkuvan yhteydessä sydänlihaskudoksen tuhoutumisen eikä muu ilmeinen syy selitä merkkiainepitoisuuden kasvua. Suomessa, kuten muuallakin, on siirrytty käyttämään ns. herkkää Troponiini T/I -menetelmää. Menetelmävaihdokseen liittyi useita pohdittavia asioita, jotka vaikuttivat myös tutkimustuloksen kliiniseen tulkintaan. Täydellistä yksimielisyyttä viitearvosta ja peräkkäisten tulosten tulkinnasta ei ole vieläkään saavutettu. Abbottin järjestämän workshopin otsake "High sensitivity troponin: the good, the great and the complicated" kuvaa hyvin menetelmävaihdokseen liittyviä tunteita. Aihe oli esillä kokouksessa monipuolisesti sekä luennoissa että poster-esityksissä.

Paul Collinson (St George's Hospital, Lontoo) piti erinomaisen luennon otsakkeella "Analytical and clinical issues related to the high sensitivity troponin assays". Luennossa kerrattiin selkeästi menetelmävaihtoon liittyviä asioita. Minulle selvisi myös perusteltu syy tulosyksikön vaihtoon menetelmävaihdon yhteydessä (µg/l → ng/l). Jotkut atk-järjestelmät eivät voi käsitellä kolmea desimaalia vaan muuttavat tuloksen nollaksi. ISLABissa yksikkömuutos viivästytti menetelmän käyttöönottoa, koska samalla haluttiin muuttaa alueellamme laajasti käytössä olevien vieritestilaitteiden TnT-tulosten yksiköksi ng/l.

"Herkkä" TnT/TnI –menetelmä ei mittaa troponiinin eri muotoa, mutta menetelmällä pystytään analysoimaan luotettavasti pienempiä pitoisuuksia. TnI-menetelmillä on useita valmistajia, joten menetelmien standardisointiin on kiinnitettävä erityistä huomiota. Apple (3) on määritellyt herkän menetelmän vaatimukset siten, että menetelmän variaation on oltava alle CV 10% sillä tasolla, jossa on normaaliväestön troponiinitulosten 99. persentiilin yläraja. Lisäksi menetelmän on pystyttävä antamaan mitattava arvo 50% normaaliväestöstä. Nyt siis pystytään mittaamaan troponiinipitoisuuksia myös terveistä henkilöistä, mikä on aiheuttanut hämmennystä tulosten tulkinnassa.

Millaisesta populaatiosta viitearvo sitten tulisi määrittää? Viitearvona käytetty 99 persentiilin raja vaihtelee sukupuolen ja iän mukana (Ola Hammarsten, Sahlg-

AQUAFLOW ELGA

Vedenpuhdistuksen edelläkävijä

Aquaflow'n ja ELGA LabWaterin laajasta tuotevalikoimasta löytyvät helppokäyttöiset, taloudelliset ja luotettavat ioninvaihtajat, käänteisosmoosilaitteet sekä laitteistot, joissa käytetään useita eri puhdistustekniikoita. Vedenpuhdistuslaitteisto valitaan asiakkaan käyttäjävaatimusten mukaan.

Lisätietoja Aquaflow Oy:n vedenpuhdistus-laitteista: www.aquaflow.fi ja elgalabwater@aquaflow.fi

www.purelabflex.com

VEOLIA WATER
Solutions & Technologies

renska University Hospital, Göteborg, Ruotsi). Munuaispotilaiden mitattavissa oleva troponiinitaso ei ole ”väärä positiivinen” tulos, vaan se johtuu potilaiden sydänsairauksista, mutta ei välttämättä sydäninfarktista (Kristin Aakre, Haukeland University Hospital, Bergen, Norja). Kroonisen munuaistaudin 5. vaiheessa olevien potilaiden TnT vaihteli 18 - 227 ng/l, mutta välinen vaihtelu oli aika vähäistä (CVi 7.6 - 8.4%). Kaikki potilaat olivat hemodialyysihoidossa, mikä alensi potilaiden TnT-tasoja. Tulosten tulkinnassa onkin parempi käyttää päätöksentekorajoja ja seurata troponiinitason muutosta kuin viitearvoja (Collinson). Troponiinia tulisi mitata ainakin kaksi kertaa oireisella potilaalla ja tulkinnassa tulee ottaa huomioon troponiinipitoisuuden muutos. Matalan riskin potilailla troponiinipitoisuus tulisi mitata 0 ja 3 tunnin kohdalla; korkean riskin potilailla lisäksi 6 tunnin mittaustulos. Troponiinin biologisesta variaatiosta ja viitemuutosrajasta on vielä rajallisesti tietoa. Collinsonin mielestä troponiinin muutoksen on oltava vähintään 33%, mahdollisesti enemmänkin, ennen kuin troponiinipitoisuuden muutosta voidaan pitää merkittävänä.

Onko suositus troponiinimuutoksen seurannasta sydäninfarktin erotteludiagnostiikassa tavoittanut hoitavat lääkärit? Uusi-Seelantilaisen tutkimuksen (Geoff Smith ja Sian Horan, Dunedin Hospital) mukaan rinnakkaisten TnT-pyyntöjen osuus nousi 8 % herkän menetelmän käyttöönoton jälkeen (46.1% vs. 53.8%) ja pyyntöjen väli lyheni 10.6 tunnista 5.9 tuntiin. Samalla ajanjaksolla (164 päivää menetelmän käyttöönotosta) herkällä 5. sukupolven menetelmällä saatiin 99. persentiilin ylittävä tulos 52.9% potilaista (n=3333), kun se 12 kuukautta aiemmin oli 4. sukupolven menetelmällä 28.7% (n=3715).

Seurataanko suositusta troponiinista ensisijaisena infarktin merkkiaineena? Päivi Laitinen (HUSLAB) esitteli EFCC:n (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) sydänmarkkereiden työryhmän keräämiä tuloksia. Kysely lähetettiin EFCC:n jäsenille ja siihen vastasi 303 laboratoriota 28 maasta. Troponiinia käytti ensisijaisena infarktin merkkiaineena 95% vastaajista, mutta suurin osa laboratorioista tarjoaa lisäksi muita merkkiaineita (CK-MB, CK, myoglobiini).

Yhteenvetona voisi sanoa, että herkän troponiinimenetelmän käyttöönotto on tuonut paljon etuja, mutta suositeltuja toimintamalleja (vähintään kaksi troponiininäytettä, muiden merkkiaineiden käytön vähentäminen infarktidiagnostiikassa) ei ole vielä otettu käyttöön toivotulla tavalla. Tulosten tulkintaa vaikeuttavat epätietoisuus viitearvon alarajasta (ikä, sukupuoli, muut sairaudet) eikä merkitsevästä troponiinimuutoksesta ole vielä yksimielisyyttä.

Prokalsitoniini infektiopotilaan hoidossa

Sari Väisänen

ISLABissa on otettu prokalsitoniini (PCT) menetelmävalikoimaan vuoden 2012 alussa. Tutkimuksen tilaajilta on tullut hyvää palautetta testin käyttökelpoisuudesta vaikeasti sairaiden infektiopotilaiden hoidossa. Kokouksessa oli yksi luento aiheeseen liittyen. Jens-Ulrik Jensen Kööpenhaminan yliopistosta esitteli tuloksia tutkimuksesta, johon osallistui 1200 tehohoidon potilasta. Heidät randomisoitiin kahteen ryhmään ja toisen ryhmän potilaista mitattiin PCT päivittäin. PCT-ryhmän potilaille aloitettiin antibioottihoito bakteeri-infektioon keskimäärin 1.1 päivää aikaisemmin kuin toiselle ryhmälle ja he olivat tehohoidossa yhden päivän kauemmin. Kuolleisuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä tässä tutkimusasetelmassa, joten Jensen ei suositellut PCT-analyysin käyttöönottoa.

Prokalsitoniini oli mukana kahdessa poster-esityksessä. Toisessa esityksessä oli tehty yhteenvetoa PCT:n käyttökelpoisuudesta käyttämällä tietoja 10 tutkimuksesta, joissa tutkittavat olivat sepsis-potilaita. Toinen esitys käsitteli PCT:n käyttökelpoisuutta leikkauksen jälkeisessä hoidossa (tilastollinen voima ei tosin riittänyt johtopäätöksen tekemiseen). Molempien postereiden yhteenvetona PCT ei tuottanut lisäarvoa eikä sen käyttöönottoa siten suositeltu. Lisätutkimukset ovat selvästi tarpeellisia prokalsitoniinin optimaalisen käytön selvittämiseen vaikeasti sairaiden infektiopotilaiden hoidossa.

Kongressiin osallistuneet kiittävät lämpimästi Suomen Kliinisen Kemian Seuraa saamistaan matka-avustuksista!

Viitteet:

1. Lindahl TL, et.al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dapigatran on five common coagulation assays. Thromb Haemost 2011;105:371-8.
2. Hillarp A, et.al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J Thromb Haemost 2011;9:133-9.
3. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it’s time to keep a scorecard. Clin Chem 2009;55:1303-6.

Anu Olkku
ISLAB, Kuopion aluelaboratorio
Erikoistuva kemisti

Ulla Ristonmaa
ISLAB, Kuopion aluelaboratorio
Sairaalakemisti

Sari Väisänen
ISLAB, Kuopion aluelaboratorio
Sairaalakemisti

MYLAB
HEALTHCARE INFORMATION SERVICES

Järjestelmien integroiminen on vain tahdosta kiinni.

Myönteisellä asenteella ja 25 vuoden kokemuksella tälläkin hetkellä käytössä 1200 analysaattoriliitäntää ja 300 järjestelmäintegraatioita.

www.mylab.fi:
puheenvuoroja, uutisia

ENTISTÄKIN LAADUKKAAMPI

i-STAT®-vieritestaus-analysaattori

MEDIQ

I-STAT JA AQF – VIERITESTAUKSEN LAADUN-VALVONNAN ELIITTIÄ

Jo entuudestaan laadukkaan i-STAT-vieritestaus-analysaattorin laadunhallinta parani vielä lisää. Uuden **A**dvanced **Q**uality **F**eatures -ohjelman avulla voit luoda laitteelle haluamasi laadun-tarkkailuohjelman. Laite myös kertoo käyttäjälle suoritettiinko kontrollointi hyväksytysti. Ohjelman ansiosta laadunvalvonta tulee aina suoritettua hyväksytysti, myös osastokäytössä.

Lisätietoja:
Marko Niironen, tuotepäällikkö
puh. 020 112 1695, marko.niironen@mediq.com

i-STAT®

Mediq Suomi Oy, PL 115, 02201 Espoo. Puh. 020 112 1500, Faksi 020 112 1501, www.mediq.fi

Abbott Point of Care