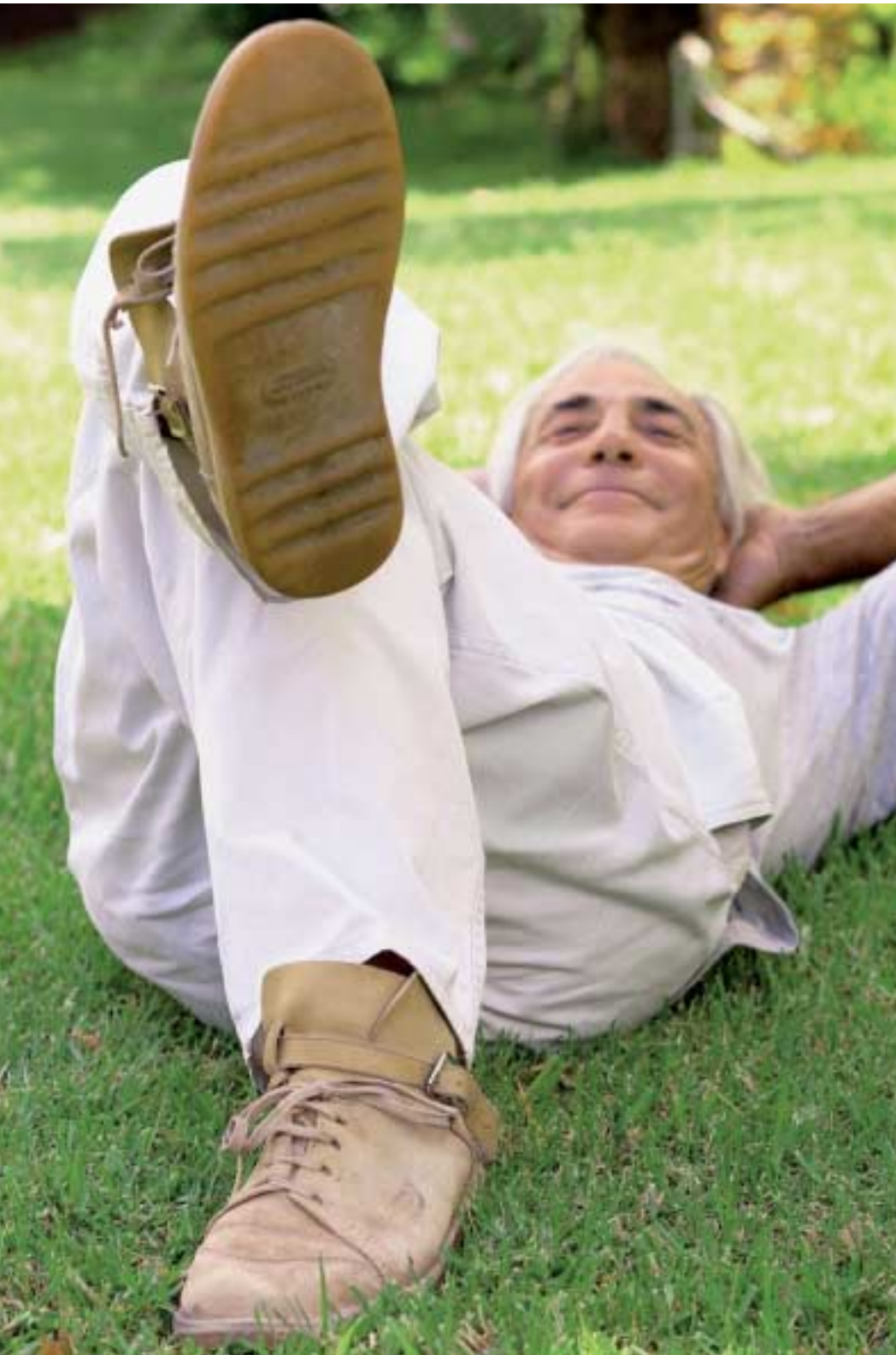


Kliin1ab

1 • 2006



**Luotettavat testit
ulosteen piilevän
veren osoittamiseen**

QuikRead® FOB

- laitelukuinen immuno-
turbidimetrisen testi

Hemolex® LA

- lateksitesti

Care™ FOB

- immunokromatografinen
testi

Uutuus!



Orion Diagnostica



HEMOSENSE™

INR-tulokset nopeasti ja luotettavasti

Yksinkertainen 3-vaiheinen testaus



- *Kevyt, pienikokoinen mittari on helppo kuljettaa mukana*
- *Laboratoriolaatuiset testitulokset alle kahdessa minuutissa*
- *Jokaisessa testiliuskassa sisäänrakennettu matala ja korkea kontrolli*
- *Selkeä ja suurikokoinen suomenkielinen näyttö*
- *Mittari soveltuu sekä ammatti- että kotikäyttöön*

INRATIO™

 TRIOLAB

KLIINISEN LABORATORIOALAN JULKAISU

Suomen Kliinisen Kemian
Yhdistyksen jäsenlehtiMedlemstidning för Föreningen
för klinisk kemi i Finland r.f.Journal of The Finnish
Society of Clinical ChemistryLehti sähköisessä muodossa
osoitteessa www.skky.fi**Kansi:**Orion Diagnostica Oy
Lisätietoja tuotteista:
puh. 010 429 2709
e-mail: suomi@oriondiagnostica.fi**Päätoimittajat:**Henrik Alfthan
HUSLAB, Naistenklinikan laboratorio
Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki
puh. (09) 471 74901
henrik.alfthan@hus.fiTiina Mäki
Suomen Punainen Risti
Veripalvelu
Kivihaantie 7, 00310 Helsinki
puh. (09) 5801581
tiina.maki@veripalvelu.fi**Toimituskunta:**Kristina Hotakainen, puh. (09) 4717 1725
Tomi Koski, puh. (03) 3117 5477
Pertti Koskinen, puh. (02) 313 1890
Timo Kouri, puh. (08) 315 4640
Päivi Laitinen, puh. (08) 3154430
Jari Leinonen, puh. 050-427 0591
Britt-Marie Loo, puh. 050-599 2249
Outi Malminiemi, puh. (03) 247 5619
Ilkka Penttilä, puh. 040-5825564**Ilmoitukset:**Aimo Harmoinen
(015) 581 3172, 040-533 5315,
fax (015) 581 3287
sähköposti: aimo.harmoinen@isshp.fi**Tilaukset ja osoitteenmuutokset:**Virva Huotari,
puh (08) 315 4416, fax (08) 315 4409
sähköposti: virva.huotari@ppshp.fi**Kongressikalenteri:**Ilkka Penttilä
040-582 5564, fax (017) 288 4488
sähköposti: ilkka.penttila@pp.inet.fi**Tilaushinta:** 30 €**Julkaisija:**Suomen kliinisen kemian
yhdistys r.y., Föreningen för
klinisk kemi i Finland r.f.**Kirjapaino:**Esa Print, Tampere
Puh: (03) 31400 900, Fax: (03) 31400 950**Sisältö***Uudet tuulet puhaltavat*

Tiina Mäki ja Henrik Alfthan 3

*Sydänmerkkiaineiden laatu Labquality Oy:n
tulosten valossa*Ilkka Penttilä, Tero Hongisto,
Kari Savolainen ja Ulla Tiikkainen 4*Inaktiivisten hyytymistekijöiden vaikutus
oraaliseen antikoagulanttihoitoon (Marevan®)*

Juha Horsti ja Helena Uppa 10

Medix-palkinto astmageenin löytäjille

Juha Kere ja Kaj Lybeck 14

*Väitöskirja**Uusilla troponiinimäärityksillä nopeampaa ja
luotettavampaa sydäninfarktin diagnostiikkaa*

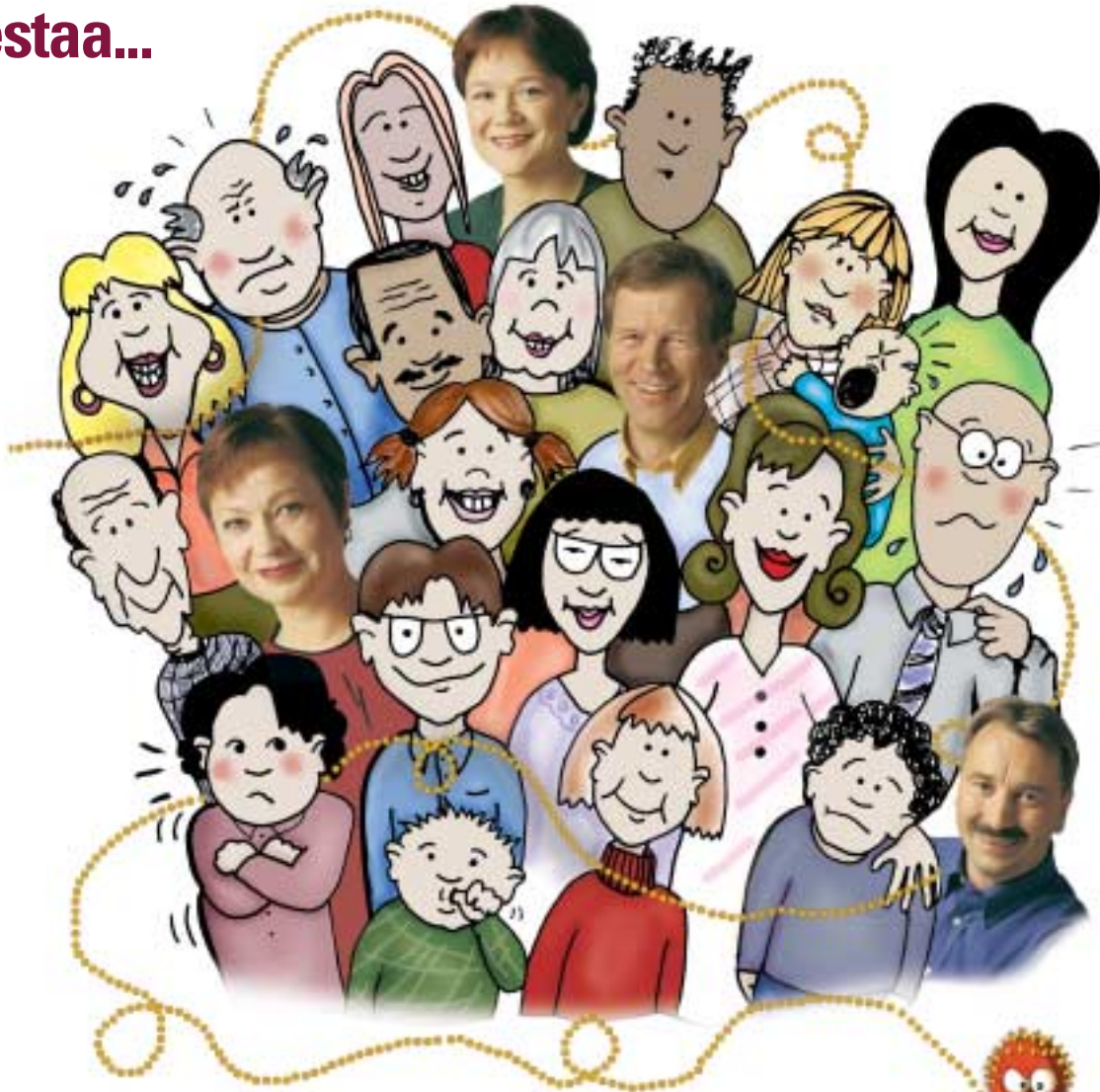
Susann Eriksson 15

Sihteerin palsta 16*Kongressikalenteri* 17*Mediakortti 2006* 19*”Errata” Korjaus viime lehden artikkeliin* 20

QUICKVUE®

 *Influenza test kit*

Testaa...



hoida ajoissa...

...pysyt työkykyisenä



MEDINOR
AXIS-SHIELD yhtymä

Medinor Finland Oy Ab, Rajatorpantie 41 B, 01640 Vantaa
Puh. (09) 8520 2400, fax (09) 8520 2410,
email: contact@medinorfinland.fi

Uudet tuulet puhaltavat

Oiken Hyvää Uutta Vuotta 2006!

Kolme vuotta (2003-2006) teimme tiiviisti samalla "henkilökunnalla" töitä lehden eteen. Vuodenvaihteessa tapahtui suuri, mutta hillitty vaihtuvuus: Marjaana Ellfolk, Aila Leino, Ursula Turpeinen ja Kari Savolainen astuivat askeleen taaksepäin. Suurkiitos teille kaikille panoksestanne!

Menneen kauden kahden päätoimittajan konsepti KliinLabLehdessä oli sen verran stimuloiva, toimiva ja töitä helpottava, että sitä päätettiin jatkaa. Uusi päätoimittaja Marjaanan tilalla on Tiina Mäki.

Samalla toivotamme lämpimästi tervetulleiksi Kristina Hotakaisen (H:ki), Jari Leinon (H:ki), Britt-Marie Loon (T:ku) ja Tomi Kosken (T:re) jatkamaan töitä toimituskunnassa. He kertovat omin sanoin itsestään:

Nimeni on **Britt-Marie Loo**, olen syntynyt Vaasassa ja kasvanut Mustasaaren kunnassa, pikkukylässä nimeltään Iskmo. Puolet elämästäni olen kuitenkin viettänyt Turussa, jonne tulin opiskelemaan. Olen lukenut pääaineena biokemia Åbo Akademiassa, mistä valmistuin filosofian maisteriksi 1994 ja tohtoriksi 2003. Väitöstyöni tein Turun Biotekniikan keskuksessa, tutkin proteoglykaanien ja fibroblastikasvutekijöiden vuorovaikutusta. Kliininen kemia on aina kiinnostanut ja onnekkana pääsin TYKSLA-Biin erikoistumaan sairaalakemistiksi. Erikoistumisaikani päättyi tämän kevään aikana. Mitä tulevaisuus tuo tullessaan, jää nähtäväksi.

Kristina Hotakainen: jotakin menneestä ja hiukan tulevasta

Synnyin 1970-luvulla kolmannen polven helsinkiläiseksi ja vartuin kaupungin pohjois-osan lintukodossa. Oppivelvollisuuttani suoritin alkujaan Kottby lågstadieskolassa; ylioppilaslakin ansaitsin Helsingin Gymnasiet Svenska Normallyceumissä vuonna 1990 ja lääketieteen lisensiaatiksi valmistuin Helsingin yliopistosta vuonna 1996. Käytännön lääkärin työkokemusta kartutin sittemmin pääasiassa Selkämeren aluesairaalan ja Helsingin kaupungin palveluksessa mm. anestesiologian, psykiatrian, yleislääketieteen, neurologian ja sisätautien aloilla. Vauhtia ja vaarallisia tilanteita pääsin kokemaan ambulanssilentojen muodossa sekä vapaaehtoisissa ensihoitotehtävissä erilaisissa massatapahtumissa, kuten urheilu- ja autokilpailuissa. Tätä nykyä vauhtia arkeen tuovat 3- ja 6-vuotiaat pojat (aviomiehen osuutta väheksymättä) sekä omat ja perheen yhteiset urheiluharrastukset.

Kliinisen kemian pariin ajautuin opiskeluaikana tullessani professori Ulf-Håkan Stenmanin tutkimusryhmään Helsingin Yliopiston kliinisen kemian yksikköön syventäviä opintoja tekemään. Syöpämerkkiainetutkimuksiin perustuva väitöskirjani valmistui vuonna 2002 samaisella laitoksella, jossa myös äitiyslomani jälkeen aloitin tutkimus- ja opetustehtävissä. Lähitulevaisuuden tavoitteisiini kuuluu kliinisen kemian erikoislääkärin pätevyys, eikä toki vuotuista maratonin juoksemistakaan sovi unohtaa...

Jari Leinosen "CV": Olen syntynyt Helsingistä. Kirjoitin ylioppilaaksi Munkkivuoren lukiosta, josta matka jatkui Helsingin yliopistoon biokemiaa opiskelemaan. FK-tutkinnon (v. 1990) suorittamisen jälkeen perehdyin tutkimusmaailmaan prof. U-H Stenmanin ryhmässä Helsingin yliopiston kliinisen kemian laitoksella, jossa pääasiassa kehitin uusia immunokemiallisia määrittymenetelmiä. Näiden tutkimusten tuloksena valmistui väitöskirja PSA:n eri molekyyliimuodoista ja niiden määrittymenetelmistä v. 1999. Tällä hetkellä olen erikoistumassa sairaalakemistiksi HUSLABissa, jossa toimin Meilahden sairaalan laboratorion hyytymisosaston kemistinä. Harrasteisiin kuuluvat musisointi ja urheilu, mutta pääosin vapaa-aika kuluu kolmen lapsen kanssa puuhailuun.

Olen **Tomi Koski** ja varsinais-suomalainen laboratoriohematologi, joka on jo liki vuosikymmenen ajan kieltäytynyt uskomasta, että asuu Tampereella. Tästä huolimatta viihdyn laboratorioliikelaitosten kantaäidiksi kutsutussa Laboratoriokeskuksessa. Päivät kuluvat mikroskoopin ja verikeskuksen väliä kulkiessa. Yleensä olen lähdössä lomamatkalle ellen ole juuri menossa jonnekin.

Tästä on hyvä jatkaa!

TIINA MÄKI JA HENRIK ALFTHAN

Sydänmerkkiaineiden laatu Labquality Oy:n tulosten valossa

Ilkka Penttilä, Tero Hongisto, Kari Savolainen ja Ulla Tiikkainen

Tiivistelmä

Labquality Oy:n sydänmerkkiainekierrosten tulokset 2002-2005 osoittavat, että käytettäviä menetelmiä olisi olennaisesti parannettava, jotta niitä käyttäen päästäisiin edes lähemmäs kansainvälisen suosituksen mukaista 99. persentiilin rajaa. Kunkin analyysimenetelmän yhteinen variaatioprosentti on sekä myoglobiinin, CK-MBmassan että troponiini I:n suhteen selvästi yli 10 % ja esim. laboratorioden välinen CV arvo 10% troponiini T:lle saavutetaan arvolla 0.10 µg/l, joka on huomattavasti korkeampi kuin suositeltu 99. persentiilin raja. Tilanteen parantuminen vaatii varmasti vielä vuosia. Ensisijaisesti tulisi kunkin valmistajan menetelmän omaa variaatiota saada pienemmäksi ja sen jälkeen kansainvälisiä vakioita käyttäen saada eri valmistajien analyysitasot vastaamaan paremmin toisiaan. Ennen kuin yhdenmukaisiin ja hyväksytyihin suosituksiin päästään, tulisi jokaisen laboratorion, joka suorittaa sydänmerkkianalyysijä, määrittää käytettävälle järjestelmälle omat viitearvot ja sopia kliinikkojen kanssa käytettävät päätöksentekorajat sydäninfarktia diagnosoitaessa ja hoidettaessa.

Summary

The surveys of Labquality Ltd. from 2002 to 2005 showed that all methods for cardiac markers should be further developed so that they would reach the recommended limit of 99th percentile with the coefficient of variation below 10%. The mean overall CV% for myoglobin, CK-MBmass and troponin I are clearly higher than 10% at the low troponin T levels and the CV of 10% between laboratories for troponin T was achieved at the troponin T level of about 0.10 µg/l being clearly higher than the recommended 99th percentile limit. It is quite certain that a lot of time will pass before the methods fulfill the stated international criteria. Before that each laboratory should measure the reference values for the method system they use and discuss with the physicians to state the cut-off limits for the diagnosis and management of the myocardial infarction.

Johdanto

Ensimmäiset kansainväliset suositukset sydäninfarktin

diagnostisiksi kriteereiksi annettiin vuonna 1971 WHO:n (1) toimesta. Mutta jo tätä ennen aloitettiin Pohjoismaissa silloisten kliiniskemiallisten menetelmien, nimenomaan entsyymaattisten menetelmien, vakiointi tulosten hajonnan pienentämiseksi Otaniemessä vuonna 1969 pidetyn Pohjoismaisen laboratoriolääketieteen kongressin pohjalta (2). Sitten on tätä WHO:n suositusta tarkennettu ja viimeisin huomattavampi muutos julkaistiin vuoden 1994 (3) aikana, jolloin jo uudet sydänlihasperäiset proteiinimääritykset tekivät tuloaan sydäninfarktin diagnostiikkaan mm. entsyymaattisen CK-MB:n aktiivisuusmäärityksen asteittain korvautuessa CK-MB:n proteiinin massan määrityksellä (CK-MBm) (5,6).

Varsinaisesti 1990-luvun aikana spesifisten sydänlihasperäisten proteiinien analytiikka olennaisesti kehittyi ja monipuolistui ja näin saatiin käyttöön ns. sydänspesifiset sydänmerkkiaineet troponiini I ja troponiini T täydentämään CK-MBm määritystä (4-6). Samalla myös myoglobiinin määrittäminen hiljalleen yleistyi nopeana lihasvaurion merkkiaineena edellä mainittujen rinnalle (7). Mutta menetelmien kehittyessä ja niiden valmistajien lisääntyessä havaittiin, että CK:n kokonaisaktiivisuutta lukuun ottamatta kaikkien muiden menetelmien käytössä olevien analyysien osalta laboratorioden välisessä vertailussa ja jopa saman menetelmän sisälläkin (8) ei päästä siihen tarkkuuteen, jonka Amerikan ja Euroopan kardiologiset yhdistykset sopivat sydänmerkkiaineiden menetelmien tavoitteeksi (9): sydäninfarktin rajana tulisi käyttää terveen väestön 99. persentiilin rajaa niin, että tällä tasolla suurin hyväksyttävä variaatio saa olla korkeintaan 10 %.

Tämän katsauksen tarkoituksena on selvittää, missä määrin tähän uuteen tavoitteeseen on päästy suosituksen antamisen jälkeen vuosina 2002 – 2005 Labquality Oy:n kierrosten perusteella ja miten yksittäinen laboratorio voi parantaa suorituskykyään sydänmerkkianalyysien osalta kliinistä päätöksentekoa varten.

Materiaali ja menetelmät

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) kerätään jatkuvasti ylijäämäseerumia potilaista, jotka ovat antaneet suostumuksen käyttää heidän näytteitä anonyy-

meina Labquality Oy:n kierroksilla. Sydänmerkkiaineiden kierroksia varten ylijäämäseerumit kerätään kahteen pakasteastiaan, toiseen normaalin ja matalan arvon omaavat ja toiseen selvästi kohonneet ylijäämäseerumit. Vuosittain Labquality Oy järjestää neljä kierrosta ja kutakin varten nämä näytteet sulatetaan ja niistä muodostetaan kaksi poolia troponiini T (TnT) arvon perusteella: toinen näyte on matala TnT arvo (alle 0,40 µg/l) ja toinen selvästi kohonnut TnT arvo (yli 0,60 µg/l). Kumpikin pooli sekoitetaan huolellisesti ja jaetaan jatkuvasti sekoittaen 1,0 ml eriin, pakastetaan -80°C lämpötilaan ja lähetetään kylmälahetyksenä Labquality Oy:öön, joka sitten postittaa näytteet edelleen kierrokseen osallistuville laboratorioille. Keskimääräinen saapumisaika osallistujille Suomessa ja Pohjoismaissa on ollut 3 vrk.

CK-aktiivisuusmäärittystä on käytetty näytteiden säilyvyyden seurannassa ja kaikki nämä analyysit on suoritettu IFCC:n suositusmenetelmän mukaisesti.

Myoglobiinin, CK-MBm:n ja TnT:n määrykset sydänmerkkiaineina on KYS:ssä suoritettu Elecsys® 2010 laitteistoa ja elektrokemiluminisessianalyysiä käyttäen valmistajan ohjeiden mukaan (Roche Diagnostics, Mannheim, Saksa). Troponiini I (TnI) analyysit on suoritettu sekä Abbott AxSYM® analysaattorilla AxSYM® TnI mikropartikkeli entsyymi-inmunomäärityksellä (Abbott Diagnostics Inc., Abbott Park, IL, USA) että toisena määryksenä Immulite® 2000 analysaattorilla Troponin I kemiluminisenssimenetelmällä (Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA, USA) valmistajien ohjeita noudattaen.

Kuopion yliopistollisen sairaalan viitearvot (95 %) tutkituille parametreille ja rutiinikäytössä oleville menetelmille ovat: CK < 210 U/l (nainen) ja < 280 (mies), myoglobiini < 55 µg/l (nainen) ja < 65 µg/l (mies), CK-MBm < 5,0 µg/l, TnT < 0,10 µg/l (päättökentekoraja), ja tutkimuskäytössä olevien menetelmien viitearvot (95 %) TnI/AxSYM® < 0,50 µg/l ja TnI/Immulite® < 0,43 µg/l.

Taulukko 1. Sydänmerkkiaineiden säilyvyys huoneenlämmössä ja jääkaapissa viikon ajan näytteenotosta. Kaikki komponentit säilyivät pidempään pakastettuina (-20/70°C).

Aika/vrk		0	1	2	3	4	5	7
Myoglobiini, µg/l	Huoneenlämpö	112	122	109	109	106	105	114
	Jääkaappi	112	111	113	114	112	114	113
CK-MBm, µg/l	Huoneenlämpö	6,8	6,8	6,5	6,1	6,1	6,7	6,4
	Jääkaappi	6,8	7,5	7,4	6,7	6,7	6,9	6,8
TnT, µg/l	Huoneenlämpö	0,29	0,29	0,28	0,28	0,28	0,28	0,27
	Jääkaappi	0,29	0,29	0,28	0,28	0,28	0,27	0,28
TnI/AxSYM®, µg/l	Huoneenlämpö	9,80	9,60	8,7	8,5	9,4	8,3	8,6
	Jääkaappi	9,80	10,3	8,4	8,1	9,5	9,4	9,8
TnI/Immulite®, µg/l	Huoneenlämpö	3,09	3,05	2,98	2,85	2,54	2,72	2,35
	Jääkaappi	3,09	3,09	3,07	3,15	2,88	3,01	2,99

Taulukko 2. Sydänmerkkiainekierrokset 2002-2005 ja niihin osallistuvien laboratoritoiden ja menetelmien lukumäärät näillä kierroksilla.

Analyysi	Kierros 1/2002		Kierros 1/2003		Kierros 1/2004		Kierros 1/2005	
	Osallistujien lukumäärä	Menetelmien lukumäärä	Osallistujien lukumäärä	Menetelmien lukumäärä	Osallistujien lukumäärä	Menetelmien lukumäärä	Osallistujien lukumäärä	Menetelmien lukumäärä
CK aktiivisuus	161	1	175	1	165	1	169	1
Myoglobiini	44	8	41	9	43	13	43	14
CK-MBm	127	11	129	11	133	14	142	14
Troponiini T	71	1	81	1	92	1	102	1
Troponiini I	77	10	82	11	78	12	71	14

Taulukko 3. Numeeriset yhteenvedot sydänmerkkiainekierroksilta vuosina 2002 ja 2005.
Tulokset on esitetty keskiarvoina ja variaatioprosenttien keskiarvoina (CV%).

Analyysi	Menetelmä	Kierros 1/näyte 001/2002				Kierros 1/näyte 001/2005				
		Menetelmien lukumäärä	Osallistujien lukumäärä	Keskiarvo	CV%	Menetelmien lukumäärä	Osallistujien lukumäärä	Keskiarvo	CV%	
CK (U/l)	IFCC menetelmä*	1	161	169	6,2	1	169	156	4,7	
Myoglobiini (µg/l)	Immunomääritys*	8	44	119	32,9	14	42	75,0	17,0	
CK-MBm (µg/l)	Abbott Architect					1	2	3,7	1,9	
	Abbott AxSYM	1	35	5,2	10,9	1	16	5,2	6,3	
	Abbott IMx	1	4	4,2	22,3	1	1	3,6		
	Beckman Access	1	7	3,3	20,7	1	5	5,4	6,6	
	Bayer Advia/ACS	1	2	4,5	1,6	1	7	4,1	8,0	
	Bayer Immuno 1	1	6	3,2	5,5					
	Biosite Triage	1	6	4,3	45,0	1	7	2,3	20,7	
	Dade Dimension	1	3	4,2	48,1	1	8	3,2	19,6	
	Dade Stratus					1	1	3,2		
	DPC Immulite	1	7	4,3	11,2	1	8	4,3	12,7	
	Innotrac AiO					1	4	5,0	8,5	
	Ortho Vitros	1	3	3,4	11,0	1	2	3,4	0,0	
	Roche Elecsys	1	50	4,5	7,5	1	67	5,1	9,5	
	Roche Modular					1	12	5,5	5,0	
	Tosoh					1	2	5,2	6,9	
	Muu	1(4)	4	4,3	30,6					
		Kaikki CK-MBm analyysit*	11	127	4,5	19,7	14	142	4,7	19,7
	Troponin T (µg/l)	Elecsys, Roche	1	71	0,36	6,7	1	86	0,14	8,5
Modular, Roche						1	15	0,14	5,7	
Kaikki TnT analyysit*		1	71	0,36	6,7	1	101	0,14	8,1	
Troponin I (µg/l)	Abbott Architect					1	4	1,14	4,3	
	Abbott IMx					1	1	1,00		
	Abbott AxSYM	1	32	7,48	9,5	1	1	2,60		
	Abbott AxSYM ADV					1	14	1,06	8,2	
	Bayer ACS									
	180/Centaur	1	5	2,03	12,2	1	6	0,63	14,2	
	Bayer Immuno 1	1	3	2,22	13,8					
	Beckman Access	1	8	2,12	10,1	1	8	0,83	13,6	
	bioMerieux Vidas					1	2	1,09	1,9	
	Biosite Triage	1	6	0,58	20,1	1	7	0,08	33,8	
	Dade Dimension	1	4	2,18	5,1	1	9	0,71	13,7	
	Dade Opus Magnum	1	2	2,54	36,7					
	Dade Stratus					1	2	0,94	0,0	
	DPC Immulite	1	9	3,80	13,7	1	8	1,11	16,7	
	AiO Innotrac					1	4	0,14	35,5	
	Ortho, Vitros	1	4	1,77	12,5	1	3	0,65	7,5	
	Tosoh, AIA					1	1	0,84		
	Muu	1 (4)	4	3,33	82,6					
		Kaikki TnI analyysit*	10	77	4,48	61,6	14	70	0,81	51,5

*Kaikkien tulosten keskiarvot on laskettu alkuperäisistä tuloksista kunkin analyysin osalta.

Statistiikka

Alkuperäiset tulokset ovat Labquality Oy:n kierrosraporttien arvoja laskettuna Labquality Oy:n kehittämällä menetelmillä. Tulosten statistiseen käsittelyyn on käytetty Microsoft Excel® 2002 ohjelmaa ja SPSS® 11.5 for Windows ohjelmistoa.

Tulokset

Labquality Oy:n kierroksia varten tutkittiin Kuopiossa näytteiden säilyvyys eri menetelmille ja saatiin seuraavat havainnot: CK-aktiivisuus, myoglobiini, CK-MBm ja TnT säilyvät huoneen lämmössä vähintään 5 vrk. Sen sijaan Tnl säilyy huonommin, AxSYM® analyysille vain 1-2 vrk ja Immulite® analyysille 2-3 vrk. Kaikki edellä mainitut säilyvät analyysikelpoisina jääkaapissa viikon ja pidempään pakastettuna (taulukko 1).

Kerättyjen näytteiden homogeenisuutta ja säilyvyyttä kaikilla tutkimuskierroksilla arvioitiin CK-aktiivisuuden perusteella keskimääräisten variaatiokerrointen perusteella: keskimääräinen variaatiokerroin kaikkien vastanneiden laboratorioden perusteella vuosina 2002 – 2005 oli $5,31 \pm 0,48$ %.

Verrattaessa kierroksia 1/2002 ja 1/2005 toisiinsa todettiin, että myoglobiinimenetelmien lukumäärä lisääntyi 75 %, CK-MBm:n 27 % ja Tnl:n 40 %n (taulukko 2). Sen sijaan TnT:n varsinaiselle kvantitatiiviselle analyysille on käytössä vain yksi periaate eli elektrokemiluminisenssiin perustuva menetelmä joko Rochen Elecsys® tai Modular® analysaattorille.

Taulukossa 3 on kerätty yhteen tulokset sydänmerkkiaineiden kierrokselta 1/2002 ja 1/2005 yhdistämällä yhteen kaikki myoglobiinimenetelmät taulukon pienentämiseksi. Taulukko 3 osoittaa selvästi sen kirjavuuden, mikä vallitsee myoglobiini-, CK-MBm- ja troponiini I- menetelmien osalta Labquality Oy:n kierroksilla vuosina 2002 ja 2005. Toisaalta taulukosta havaitaan, että vuoden 2005 näytteestä, jonka TnT-pitoisuus oli matala (alle $0,30 \mu\text{g/l}$), viiden menetelmän osalta Tnl:n CV% jäi alle 10 omassa ryhmässään, vaikka kokonaisvariaatio Tnl:n osalta olikin huomattavan suuri (51,5 %).

Kuvasta 1 selviävät keskimääräiset sydänmerkkiaineiden variaatioprosentit suosituksen antamisen jälkeisinä vuosina. Tulosten mukaan CK-aktiivisuuden, myoglobiinin ja AxSYM® Tnl analyysin CV%:t pienentyivät merkittävästi ($p < 0,05$) ja CK-MBm CV% alentui lievästi ($p > 0,05$). Sen sijaan Immulite® Tnl analyysin CV% ei alentunut merkittävästi ja TnT:n variaatioprosentti säilyi jatkuvasti 10 % tasolla juurikaan muuttumatta.

Pohdinta

Sydänmerkkiaineiden laadunvalvontakierrosten CK:n aktiivisuusmäärittysten perusteella voidaan todeta, että näytteet ovat olleet homogeenisia ja että ne ainakin CK:n aktiivisuusmäärittysten (ja myös TnT-arvon) perusteella säilyvät analyysikelpoisina kuljetusajan huomioiden. Erillisessä selvityksestämme (taulukko 1) il-

menee, että Tnl ei ainakaan perinteiselle AxSYM® menetelmälle säily riittävän hyvin huoneenlämmössä, joka seikka on osaltaan voinut lisätä sekä AxSYM® että myös Immulite® Tnl menetelmän variaatiota matalilla merkkiainepitoisuuksilla varsinaisissa kierroksissa. Toisaalta immunokemiallisten menetelmien kirjon, kuten myoglobiinin, CK-MBm:n ja Tnl:n osalla tapahtuu (taulukot 2 ja 3), jatkuvasti suurentuessa ei voi myöskään olettaa näiden menetelmien CV%-arvojen pienentyvän. Tnl menetelmien CV%:n pienentymiseen v. 2005 vaikuttaa selvästi Abbottin uuden ADV® menetelmän käyttöönotto (taulukko 3, kuva 1).

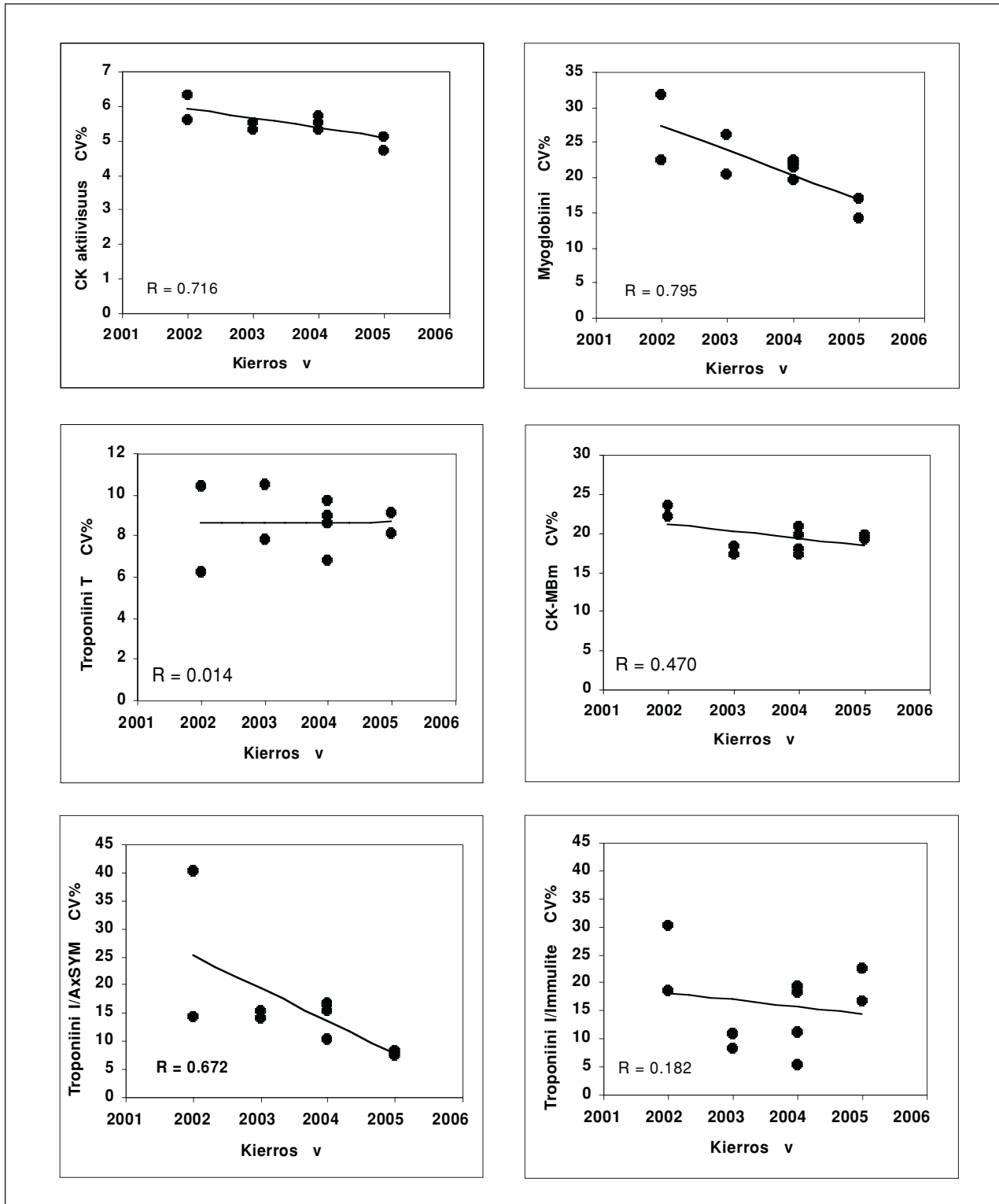
Taulukosta 3 ilmenee varsin selvästi yleinen immunokemiallisten menetelmien välinen analyysitasojen ongelma (10). Tämä ilmenee niin myoglobiinin, CK-MBm:n kuin myös Tnl:n osalla kokonaisvariaation ollessa yli 10 %. Esim. myoglobiinimenetelmien välinen huomattava variaatio vastaa hyvin tilannetta, joka vastikään on julkaistu Italiasta (11): näytteen 2003/6 alimman menetelmäryhmän tulos oli $214,5 \mu\text{g/l}$ ja korkeimman tulos $687,5 \mu\text{g/l}$. Labquality Oy:n kierroksissa vain CK:n aktiivisuusmäärittys ja TnT omaavat alle 10 % variaation, mutta molempien osaltahan on kyseessä yhden analyysiperiaatteen tilanne. Kansainvälisellä tasolla onkin perustettu työryhmät vakioimaan myoglobiini- (12), CK-MBm- (13) ja Tnl-menetelmiä (14), mutta toistaiseksi ei mainittavampaa edistystä ole saavutettu. Tilanne troponiinin osalta on vaikeampi kuin myoglobiinin ja CK-MBm:n osalta, koska troponiinianalyysissä 99. persenttiiliraja on menetelmän herkkyysrajan tuntumassa ja jälkimmäisissä vielä menetelmien mittausalueella. Lienee ilmeistä, että vakiointi tulee olemaan todella vaikeaa, koska kutakin analyysiä varten tulisi määritellä ja puhdistaa mitattava osa proteiinin molekyylistä (15), vakioitava käytettävät vasta-aineet ja vielä vakioitava käytettävät laadunvalvontamateriaalit nykyistä yhdenmukaisemman tulostason saavuttamiseksi sekä huomioitava menetelmän spesifisyyssnäkökohdat (16). Niinpä Panteghini ym. (8) toteavatkin, ettei yksikään sydänmerkkiaineita mittaava menetelmä ole toistaiseksi riittävän hyvä täyttämään kansainvälistä suositusta (9). Vaikein tilanne liittyy Tnl-määrittysiin, joissa tasoero eri menetelmien tulosten välillä on jopa 40-kertainen (6).

KYS:n laboratoriokeskuksen käyttämä viitearvoraja CK-MBm:lla $5,0 \mu\text{g/l}$ vastaa hyvin Rochen ilmoittamaa rajaa samoin kuin mittaamamme Tnl raja $0,50 \mu\text{g/l}$ AxSYM® systeemille. Sen sijaan toteamamme viitearvoraja $0,43 \mu\text{g/l}$ Immulite® 2000 menetelmälle on valmistajan ilmoittamaa matalampi. KYS:n laboratoriokeskuksessa käytetään sydäninfarktin diagnostiikassa rutiinimäärittämisinä Rochen TnT määrittystä, jolla määritettyinä 95 % viitearvoraja on $0,043 \mu\text{g/l}$ ja kliininen päätöksentekoraja $0,10 \mu\text{g/l}$. Tämä $0,10 \mu\text{g/l}$ päätöksentekoraja, joka on selvästi korkeampi kuin 99. persenttiiliraja (8), tuottaa huomattavasti enemmän sydäninfarkteja kuin aikaisemmat suositukset juuri ilmestyneen selvityksen mukaan (17). Toisaalta valmistaja Roche esittää, että TnT:n variaatiolla 10 % viiteraja olisi $0,03 \mu\text{g/l}$, jota toisaalta pidetään liian korkeana (9)! Miten paljon sydäninfarkttien määrä lisääntyäkään, jos

käyttämämme TnT:n päätöksentekoraja 0,10 µg/l alennetaan esim. arvoon 0,03 µg/l tai vielä pienemmäksi? Mikä on sitten lopullinen totuus kunkin sydänmerkkiaineen osalla, on selvitettävä erikseen omien analyysien ja kliinikoiden kanssa käytyjen neuvottelujen pohjalta.

Johtopäätökset

Labquality Oy:n sydänmerkkiainekierrosten tulokset osoittavat, että käytettäviä menetelmiä olisi olennaisesti parannettava, jotta niitä käyttäen päästäisiin edes lähemmäs kansainvälisen suosituksen 99. persenttiin



Kuva 1. Sydänmerkkiaineanalyysien variaatioprosentit Labquality Oy:n kierroksilla 2002-2005 matalista TnT-näytteistä (<0,30µg/l). CK, Myoglobiini, CK-MBm ja TnT varaatioprosentit ovat kaikista tuloksista, TnI variaatioprosentit AxSYM ja Immulite 2000.

rajaa (9) käytössä olevien sydänmerkkiaineiden osalta. Tilanteen korjaantuminen vaatii varmasti vielä vuosia. Ensisijaisesti tulisi kunkin valmistajan menetelmän oma variaatio saada pienemmäksi ja sen jälkeen kansainvälisiä vakioita käyttäen saada eri valmistajien analyysitasot vastaamaan paremmin toisiaan. Sitä ennen tulisi jokaisen laboratorion (tai sairaanhoitopiirin), joka suorittavat sydänmerkkianalyysyjä, määrittää käytettävälle järjestelmälle omat viitearvot ja sopia kliinikkojen kanssa toimivat päätöksentekorajat sydäninfarktia diagnosoitaessa ja hoidettaessa.

Kirjallisuus

1. World Health Organization. Report of the fifth working group on the establishment of ischemic heart disease registers. WHO, Copenhagen; 1971.
2. Strömme JH, Eldjarn L. Surveys of the routine work of clinical chemical laboratories in 116 Scandinavian hospitals. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 25: 213-22.
3. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Annouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. *Circulation* 1994;90:588-12.
4. Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK. Troponin-T and CK MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg Study, 1992. *Clin Biochem*. 1993;26:231-40.
5. Penttilä I, Helin M, Julkunen A, Miettinen M, Rantanen T. Uudet merkkiaineet sydäninfarktin diagnostiikassa. *Suom. Lääk.l.* 1993; 48: 2763-2767.
6. Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:187-97.
7. Vuori J, Syrjälä H, Väänänen HK. Myoglobin/carbonic anhydrase III ratio: highly specific and sensitive early indicator for myocardial damage in acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1996;42:107-9.
8. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327-32.
9. Alpert J, Thygesen K for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.

10. Stenman UH. Immunoassay standardization: is it possible, who is responsible, who is capable? *Clin Chem*. 2001 ;47:815-20.
11. Zaninotto M, Sciacovelli L, Pagani F, Panteghini M, Plebani M. External quality assessment for biological markers of myocardial damage: an Italian experience. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1434-41.
12. Panteghini M, Linsinger T, Wu AH et al. Standardization of immunoassays for measurement of myoglobin in serum. Phase I: evaluation of candidate secondary reference materials. *Clin Chim Acta*. 2004;341:65-72.
13. Christenson RH, Vaidya H, Landt Y et al. Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clin Chem*. 1999;45:1414-23.
14. Christenson RH, Duh SH, Apple FS et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round Robin of ten candidate reference materials. *Clin Chem* 2001;47:431-7.
15. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin Chem* 1998;44:2433-40.
16. Eriksson S, Pettersson K. Beliefs in cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2005;51:1755-6.
17. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M et al. for the FINAMI Study Group. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J* 2005; 26: 1719-25.

Kirjoittajat

ILKKA PENTTILÄ

Kuopion liikuntalääketieteen tutkimuslaitos

TERO HONGISTO

KARI SAVOLAINEN

Laboratoriokeskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

ULLA TIIKKAINEN

Labquality Oy, Helsinki

Kirjeenvaihto-osoite:

Ilkka Penttilä

Kuopion liikuntalääketieteen tutkimuslaitos

Haapaniemenkatu 16, 70100 Kuopio

sähköposti: ilkka.penttila@pp.inet.fi

Inaktiivisten hyytymistekijöiden vaikutus oraaliseen antikoagulanttihoitoon (Marevan®)

Juba Horsti ja Helena Uppa

Yhteenveto

Varfariini on maailmassa eniten käytetty lääkeaine oraalisen antikoagulanttihoitoon (oral anticoagulant treatment, OAT). Suomessa varfariini (Marevan®) lääkitystä sai 1.7 % väestöstä vuonna 2003. Yksilölliset erot metaboliassa ovat moninkertaiset ja vaikuttavat niin, että lääkityksen tehoa on seurattava tromboplastiiniaikamäärityksellä. WHO:n antaman kansainvälisen suosituksen mukaan tromboplastiiniaajan yksikkönä tulee käyttää yksinomaan INR:ää, jolle hoitosuositukset eri indikaatioille on myös annettu ja ne ovat samat globaalisti. Varfariini on K-vitamiinin antagonistti ja estää hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X synteesiä maksassa, mutta tuottaa myös inaktiivisia hyytymistekijöitä, jotka aiheuttavat tulostaseroja INR-tuloksissa eri reagenssien välillä. Eri reagensseilla ja menetelmillä saadut INR-tulokset voidaan harmonisoida vähentämällä inhibition aiheuttama virhe. Inaktiivisten hyytymistekijöiden vaikutuksen huomioon ottaminen avaa hyvät mahdollisuudet kehittää INR-systeemiä ja varfariinilääkitystä luotettavammaksi.

Summary

Warfarin is the most widely used medicine in oral anticoagulant therapy (oral anticoagulant treatment, OAT). In Finland warfarin (Marevan®) medication was prescribed to 1.7 % of the population in 2003 (Kela). Differences in individual metabolism make it necessary to control the therapy by prothrombin time (PT) measurements. WHO issued an international recommendation to use only the INR unit for PT results. Recommendations for patient care in different indications are also given in INR globally. Warfarin is an antagonist to K-vitamin and blocks the synthesis of the coagulation factors II, VII, IX and X. However, it also induces the synthesis of inactive coagulation factors, which interfere with PT measurement using different reagents. In this study, we harmonized INR results using different reagents by subtracting the inhibition. Paying attention to inhibitory coagulation factors opens up good possibilities to develop the INR system and make oral anticoagulant therapy more reliable.

Johdanto

K-vitamiinien antagonisttien historia ulottuu 1920-luvulle, jolloin nautakarjassa havaittiin verenvuoto- taipumusta, joka johtui bakteerien kontaminoimasta apilaheinästä (1). Oireet karjassa olivat samanlaiset kuin K-vitamiinin puutteessa. Toksinen aine saatiin myöhemmin eristettyä ja sen todettiin olevan lähellä K-vitamiinin kemiallista rakennetta (2). Aine oli dikumaroli ja se mahdollisti oraalisen antikoagulanttihoiton (OAT) tutkimisen ja käyttöönoton 1940-luvulla (3-5).

Potilaiden hoidossa dikumarolilla havaittiin olevan pitkä puoliintumisaika, joka vaikeutti käytännössä lääkeannostelua. Tutkija Link syntetisoi yli 150 erilaista yhdistettä ja löysi niiden joukosta yhden antikoagulanttiaktiivisen molekyylin, joka nimitettiin varfariiniksi (6). Varfariini (Suomessa kauppanimellä Marevan®) onkin tällä hetkellä maailmassa eniten käytetty lääkeaine oraaliseen antikoagulanttihoitoon. Hoitoon on pyritty kehittämään uusia lääkeaineita, joilla on erilainen vaikutusmekanismi, mutta niiden käyttö on vähäistä. Lääkkeen oikeaan annosteluun tarvitaan hyytymistekijöiden aktiivisuutta mittaava testi (tromboplastiiniaika, prothrombin time, PT), jonka Armand Quick kehitti ensimmäisenä 1930-luvulla (7-9). Hoitokäytännöt ja määritysmenetelmät laboratorioissa olivat hyvin kirjavia globaalisti, kunnes WHO antoi suosituksen 1985 INR-yksikön käyttöön otosta (10). INR:n avulla on voitu yhdenmukaistaa potilaiden hoitosuositukset eri indikaatioilla yhteneväisiksi kaikkialla maailmassa. Vaikeutena kuitenkin on INR-tulosten harmonisointi eri tromboplastiiniaikareagensseille, -laitteille ja -menetelmille (11-13). Suomessa INR-yksikkö otettiin käyttöön vuoden 2001 alussa. Suomessa OAT-hoitoa saa väestöstä 1,7 % (Kela 2003) ja potilaiden määrä lisääntyy vuosittain noin 10 % johtuen väestön ikääntymisestä.

Varfariinista

Vitamiini K:n antagonistina varfariini estää hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X synteesiä maksassa, joita tarvitaan veren hyytymisessä ns. ”ulkoisessa järjestelmässä”. Antikoagulaation tehoon vaikuttavat hyyty-

mistekijöiden synteessin estyminen maksassa sekä aktiivisten hyytymistekijöiden poistuma munuaisten kautta (puoliintumisaika). Varfariini vaikuttaa ensimmäisenä jo muutaman tunnin viiveellä FVII aktiivisuuteen (puoliintumisaika n. 6 t) plasmassa; hitaammin sen sijaan reagoivat hyytymistekijät IX ja X (puoliintumisaika 24 t), ja viimeisenä protrombiini (FII) (puoliintumisaika 72 t). Riittävä antikoagulaatio saadaan 4-5 vuorokauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta (14). Varfariini on sitoutunut 97 %:sti albumiiniin, joten vain vapaa osa on biologisesti aktiivinen ja clearance on korkean sitoutumisasteen johdosta munuaisten kautta hidaskäytetty. Aineen imeytyminen suolistosta ja toisaalta inaktivoituminen maksassa vaikuttavat puoliintumisaikaan, joka on keskimäärin 44 t. Puoliintumisaikojen yksilölliset erot ovat kuitenkin suuret (15 - 48 t). Edellä mainituista seikoista ja kapeasta terapeuttisesta alueesta (2-3 INR) johtuen OAT-hoito on erittäin vaativaa vakavien komplikaatioiden välttämiseksi.

Hyytymistekijöiden synteisistä

K-vitamiini toimii kofaktorina hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X karboksylaatioissa ja on välttämätön aktiivisten molekyylien synteisissä. K-vitamiinin antagonistit inhiboivat vitamiini K epoksidireduktaasientsyymiä, joka aiheuttaa vitamiini-KH₂:n puutteen. Tällöin estyy hyytymistekijöiden proteiinisynteesissä glutamaatin karboksylaatio γ -karboksylglutamaatiksi. Tämä muutos on välttämätön biologisesti aktiiviselle hyytymistekijälle kalsiumin sitomiseksi ja hyytymistekijän kiinnittymiseksi fosfolipidien pinnalle (15). K-vitamiinin antagonistina varfariini aiheuttaa maksassa myös osittain karboksylituneiden ja karboksyloimattomien inaktiivisten hyytymistekijöiden FII, FVII, FIX ja FX synteesiä. Mitattaessa trombolastiiniaikaa inaktiiviset hyytymistekijät (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonists proteins, Pivka) inhiboivat määrittystä pidentäen plasmanäytteen hyytymisaikaa ja aiheuttavat virheelliset korkeammat INR-arvot.

Materiaalit ja menetelmät

Näytteenotto

Tutkimuksessa käytetyt plasmat ovat laboratoriomme rutiininäytteistä. 10 normaaliplasmaa ja 10 hoitopotilaan plasmaa oli otettu hyytymistekijäputkiin (Greiner Labortechnik GmbH, Vacuette cat. no. 454322, 9NC), joka sisältää 0,2 ml 0.109 mol/L (3.2 %) sitraattiliuosta ja jonka veritilavuus on 1.8 ml. Näytteenpituus (Terumo, Venoject needle, Quick Fit, cat. no. MN-2138MQ) oli 0.8 x 40 mm. Näytteet sentrifugoitiin 2000 g 10 minuuttia huoneenlämmössä plasman erottamiseksi.

Määritykset tehtiin 8 tunnin kuluessa näytteenotosta.

Trombolastiiniaikamääritys

Trombolastiiniaikamääritykset tehtiin käyttäen BCS hyytymisanalysaattoria (The DadeBehring Coagulation System, DadeBehring, Marburg, Germany). Käytettäessä Quick-menetelmää 50 μ l plasmaa lisättiin 100 μ L:aan reagenssia.

Käytetyt Quick-reagenssit olivat :

Neoplastine CL Plus, cat. no. 00376 (Diagnostica Stago), lot 031581, ISI 1.30; PT-Fibrinogen Recombinant, cat. no. 20005000 (Instrumentation Laboratory, IL), lot NO 425869, ISI 1.03 ACL:lle; PT-Fibrinogen HS Plus, cat. no. 08469810 (Instrumentation Laboratory, IL), lot NO325729, ISI 1.13 ACL:lle; Dade Innovin cat. no. B4212-50 (DadeBehring Marburg GmbH), lot 526987, ISI 0.90 BCS:lle.

Käytettäessä Owren-menetelmää (combined thrombolastin reagent) reaktioseos sisälsi 10 μ l plasmaa, 50 μ l laimennuspuskuriä ja 150 μ l reagenssia. Kolme eri reagenssia olivat:

Owren's PT, cat. no. GHI 131-10 (Global Hemostasis Institute), lot C414F, ISI 1.09, sisältäen 25 mmol/l CaCl₂ (cat. no. GHI 155) ja laimennusliuos (Owren's buffer, cat. no. GHI 150); Nycotest PT, cat. no. 1002488 (Axis-Shield as), lot 10107353, ISI 1.13 ja laimennusliuos (Nycotest PT, dilution liquid, cat.no. 1002485); SPA, 50 cat. no.00105 (Diagnostica Stago), lot 022071, ISI 0.98 ja laimennusliuos (SPA buffer cat.no. 00124).

ISI-kalibrointi ja näytteiden laimennus

Quick ja Owren menetelmät (4+3 reagenssia) kalibroitiin samalla ISI-kalibraattorikitillä (Etaloquick cat. no.00496, lot 021964, Diagnostica Stago). Plasmalaimennukset 1:2 tehtiin fysiologisella suolaliuoksella (Natriumklorid 9 g/l, 500 ml, Fresenius Kabi Norge, Norway).

Määritysten toistettavuus

Mittasimme CV:n (n=10) Quick ja Owren reagensseille käyttäen samaa hoitopotilaan plasmaa (2.2 INR). Neoplastine CL Plus reagenssille CV oli 2.31 %, PT-Fibrinogen Recombinant reagenssille 2.69 %, PT-Fibrinogen HS Plus reagenssille 1.14 %, Dade Innovin reagenssille 2.61 %, Owren's PT reagenssille 1.44 %, Nycotest PT reagenssille 1.59 % ja SPA 50 reagenssille 1.03 %.

Pivka-määritysmenetelmä

Hyytymisaika (s) on y-akselilla ja plasman laimennuskerroin x-akselilla. Normaaliplasmalle ja hoitopotilaan plasmalle määritetään y-akselin leikkauspisteet suoran yhtälöstä. Y-akselin leikkauspiste on minimaalinen hyytymisaika (t_{min}) näytteelle. Erotus y-akselin leikkauspisteissä normaali plasman ja potilasplasman välillä osoittaa inhibiton määrän sekunneissa, joka muutetaan INR-yksiköiksi (kuva 1). Menetelmälle on haettu patenttia.

INR-tulokset sekunneista on laskettu käyttäen kaavaa: $INR = (näyte_{sec} / normaaliplasma_{sec})^{SI}$
Laskentoihin on käytetty Microsoft Excel 5.0 ohjelmaa.

Johtopäätökset

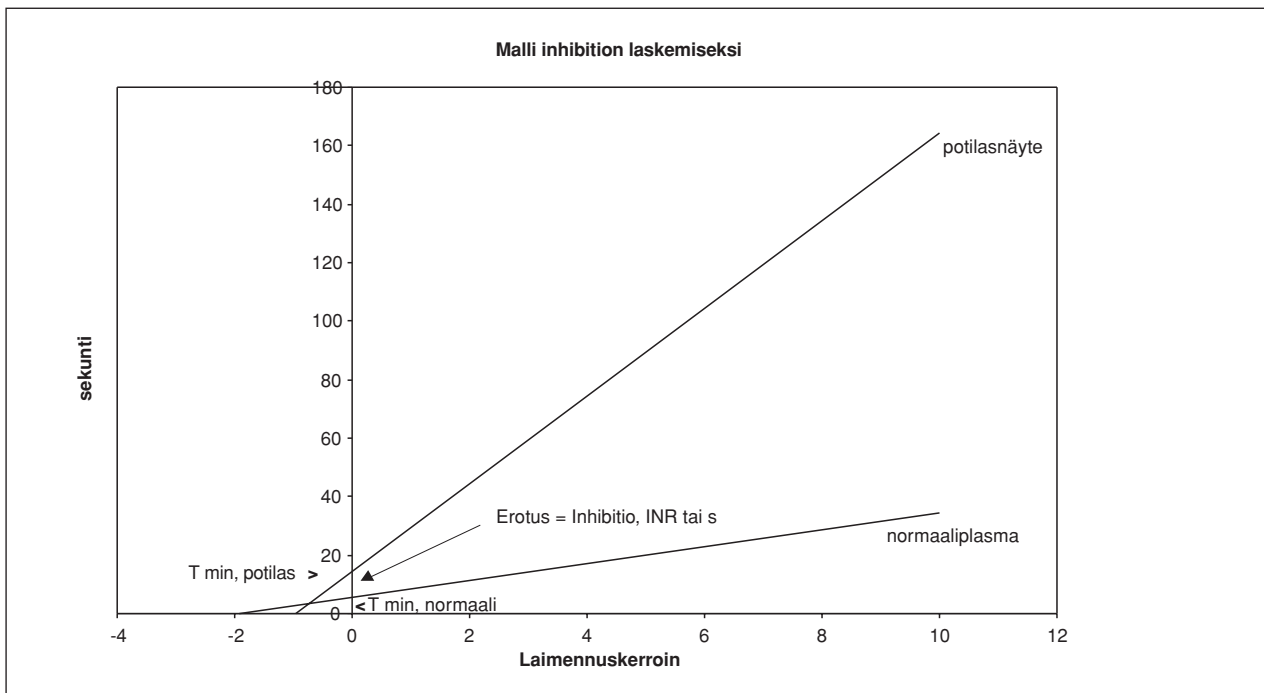
Hemker työtovereineen havaitsivat ensimmäisinä, että kumariinilääkitykseen liittyi endogeenista kompetiivista inhibitiota hyytymismäärityksissä. He nimittivät hyytymistekijät nimellä Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonists proteins (Pivka) (16, 17). Hemker

havaitti Pivka-tekijöiden olevan K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden esiasteita ja inhibitio kohdistui eniten faktori X:in (17). Pivka-tekijöiden historia liittyy myös läheisesti Trombotestin® (tromboplastiiniaikareagenssi, Nycomed, Oslo) historiaan, koska sen havaittiin olevan erittäin herkkä Pivka-tekijöille eli tromboplastiiniaikamittauksessa vaikuttavat hyytymistekijöiden aktiivisuus ja Pivka-inhibitio (18). Reagenssissa on käytetty härän aivoista valmistettua tromboplastiinia.

Sen sijaan reagensseissa, joissa käytettiin kaniinista tai ihmisen aivoista saatua tromboplastiinia havaittiin vain vähän Pivka-herkkyttä kuten myös Normo-testissä®. OAT-hoitoon käytettävän optimaalisen testin tulisi mitata vain hyytymistekijöiden aktiivisuutta eikä inaktiivisia hyytymistekijöitä (19).

Tutkimuksemme olemme vertailleet eri tromboplastiiniaikareagenssien ja menetelmien inhibitioherkkyttä. Tulosten perusteella (taulukko 1) voidaan tehdä suuntaa antavia johtopäätöksiä. Inhibiatioherkkyys ei

KUVA 1. Malli Pivkan laskemiseksi. T_{min} , normaali plasma on vakio reagenssilotille. T_{min} , potilas on näytteelle saatu intersepti. Potilasnäytteelle tarvitaan kaksi määritystä suoran yhtälön laskemiseksi.



Taulukko 1. Pivka inhibitio ja korjatut INR arvot käyttäen Quick ja Owren tromboplastiiniaikamenetelmiä.

Etaloquick kalibrointi	Keskiarvoyhtälö(s), normaaliplasma n = 10	Interseptin SD, normaali plasma (INR)	Keskiarvoyhtälö, hoitopotilaiden plasma (s), n = 10	Interseptin SD hoitopotilailla (INR)
Quick menetelmä				
Innovin	$y = 2,92x + 5,63$	0,05	$y = 15,05x + 14,53$	0,59
PT Fibrinogen Recomb	$y = 8,37x + 7,53$	0,14	$y = 32,59x + 10,46$	1,46
PT Fibrinogen HS Plus	$y = 7,45x + 8,48$	0,03	$y = 25,98x + 12,56$	0,41
Neoplastin	$y = 9x + 4,42$	0,07	$y = 27,66x + 3,84$	0,40
Keskiarvo		0,07		0,72
SD				
Owren menetelmä				
SPA	$y = 9,15x + 13,37$	0,03	$y = 52,58x + 15,58$	0,21
Nycotest PT	$y = 8,7x + 11,98$	0,02	$y = 44,63x + 21,84$	0,20
Owren PT	$y = 8,76x + 15,98$	0,01	$y = 35,8x + 28,69$	0,28
Keskiarvo		0,02		0,23
SD				

ole riippuvainen käytetystä tromboplastiiniaikamene-
netelmästä (Quick PT, Owren PT), vaan kummassakin
vaihtoehdossa on sekä inhibiatioherkkiä että ei-herkkiä
reagensseja. Tromboplastiinin laatu vaikuttaaakin mer-
kittävästi reagenssin inhibiatioherkkyyteen. Owren PT
on menetelmänä kuitenkin jonkin verran herkempi
(0.36 INR) Pivka-tekijöille kuin Quick PT (0.15 INR),
kun reagensseissa on kaniinin tromboplastiinia.

Tutkimuksessa on eri reagenssit kalibroitu (ISI, Inter-
national Sensitivity Index) samalla kalibraattorisellillä,
joten tulosten pitäisi olla samat samoista potilasnäyt-
teistä. Hajontaa on enemmän Quick-menetelmän kes-
kiarvoissa (SD 0.33) kuin Owren-menetelmän (SD
0.09).

Käytettäessä uutta menetelmää inhibition vaikutus
INR-tuloksiin voidaan eliminoida ja INR-tulosten kes-
kiarvot harmonisoituvat (Quick PT, ka 2.59 INR, SD
0.11 ja Owren PT ka 2.51 INR, SD 0.16).

Tutkimus on tehty pienellä potilasmateriaalilla, jo-
ten tulokset ovat alustavia ja suuntaa antavia. Johtopää-
töksenä voidaan kuitenkin todeta, että ottamalla
inaktiivisten hyytymistekijöiden vaikutus huomioon
voidaan INR-tulosten luotettavuutta sekä oraalista an-
tikoagulanttihuotoa parantaa potilaiden parhaaksi.

Kirjallisuus

- Schofield FW. A brief account of a disease in cattle
simulating hemorrhagic septicemia due to feeding
sweet clover. *Can Vet Rec* 1922; 3:74.
- Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic
sweet clover disease IV. The isolation and crystallization
of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138:21.
- Butt HR, Allen EU, Bollman JL. A preparation from
spoiled sweet clover C, 3 methylene-bis-(4 hydroxy-
coumarin) which prolongs coagulation and prothrombin
time of blood: preliminary report of experiments and
clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1941; 16:388.

- Townsend SR, Mills ES. Effect of the synthetic
haemorrhagic agent 4-hydroxy-coumarin in prolonging
the coagulation and prothrombin time. *Can Med Assoc
J* 1942; 46:214.
- Marple IS, Wright IS. Administration of dicoumarol.
In *Thromboembolic conditions and their treatment
with dicoumarol*. Illinois: Springfield, 1950:128.
- Link KP. The discovery of dicoumarol and its sequels.
Circulation 1959; 19:97.
- Quick AJ. The prothrombin time in haemophilia and
in obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935; 109: 73-4.
- Quick AJ. On the relationship between complement
and prothrombin. *J Immunol* 1935; 29: 87-97.
- Quick AJ. The coagulation defect in sweet clover
disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary
origin. *Am J Physiol* 1937; 118: 260-71.
- WHO Expert Committee on Biological Standar-
disation. Thirty-third Report. Technical Report Series
687. WHO Geneva 1983:81-105.
- International Committee on Thrombosis and Hae-
mostasis. ICSH/ICTH recommendations for reporting
prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb
Haemost* 1985; 53: 155-6.
- Horsti J, Uppa H, Vilpo J. Poor agreement between
different prothrombin time International Normalized
Ratio (INR) methods: comparison of seven commercial
reagents. *Clin Chem* 2005; 51:553-60.
- Jackson CM, Esnouf MP. Has the time arrived to
replace the Quick Prothrombin Time Test for monitoring
oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005; 51:483-5.
- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, ym. *Hematology,
Basic principles and practice, 3. pianos.. Philadelphia:
Churchill Livingstone, 2000: 2040-5.*
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, ym. Oral anticoa-
gulants mechanism of action, clinical Effectiveness,
and optimal Therapeutic Range. *Chest* 1998; 114:445-
69.
- Hemker HC, Veltkamp JJ, Hensen A, Loeliger EA.
Nature of Prothrombin Biosynthesis: Preprothrom-
binemia in Vitamin K-deficiency. *Nature* 1963; 200:590-
8.
- Hemker HC. Preprothrombin (complex?) a circu-
lating anticoagulant in coumarin treated and vitamin K
deficient patients. *Thrombos Diathes Haemorrh Suppl*
1964;13:380.
- Gilhuus-Moe C. Thrombotest 25 years on a world
scale. *Farmakoterapi* 1984; 4:83-7.
- Owren PA. Recent advances in the control of anti-
coagulant therapy. *Geriatrics* 1971; 8:74-89.

Kirjoittajat

JUHA HORSTI, FT, kliininen kemia, sairaalakemisti
HELENA UPPA, FM, sairaalakemisti
PSHP Laboratoriokeskus
PL 2000, 33521 Tampere
p. (03) 3117 5290
email: juha.horsti@pshp.fi
kotiosoite Ylisitarint. 2, 37500 Lempäälä

Pivka (INR)	Keskiarvo OAT plasma	Keskiarvo OAT plasma miinus Pivka
0,98	3,41	2,43
0,19	2,88	2,69
0,27	2,87	2,60
-0,02	2,62	2,64
0,36	2,95	2,59
0,43	0,33	0,11
0,09	2,78	2,69
0,44	2,93	2,49
0,56	2,92	2,36
0,36	2,88	2,51
0,24	0,09	0,16

Medix-palkinto astmageenin löytäjille

Helsingin Yliopiston kansleri Kari Raivio luovutti 10.000 euron suuruisen Medix -palkinnon Tarja Laitisen, Lauri A. Laitisen ja Juha Keren johtamalle 21-henkiselle tutkimusryhmälle Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen syyskokouksen yhteydessä. Palkinnon lahjoittaja on Oy Medix Ab, jonka pääomistaja on Minervasäätiö.

Kansainvälinen ryhmä tunnisti tärkeän astman alttiusgeenin, joka paljasti samalla uuden tautimekanismin tutkimuksen kohteeksi. Tarja Laitisen ym. artikkeli "Characterization of a Common Susceptibility Locus for Asthma-Related Traits" julkaistiin Science-lehdessä huhtikuussa 2004.

Tutkimuksessa löydettiin geenialue, jossa sijaitsee kaksi uutta, astmalle altistavaa geeniä. Toisessa näistä geneeistä todettiin selviä muutoksia astmapotilailla. Löydös paljasti kokonaan uuden, aiemmin tuntemattoman biokemiallisen astmamekanismin jatkotutkimuksen kohteeksi. Tämä astman alttiusgeeni sopii myös hyvin uudeksi lääkekohtemolekyyliksi.

Palkitussa julkaisussa löydetty geeni on ensimmäinen geneettisesti paikannettu ja tunnistettu astman alttiusgeeni, jota väestötutkimukset voimakkaasti tukevat. GPRA:ksi kutsutulla geenillä on monia kiinnostavia ominaisuuksia. Se kuuluu ns. G-proteiinireseptorien geeniperheeseen. Geenillä on vaihtoehtoisia silmukointi- ja proteiinimuotoja, joita ilmentetään eri tavoin eri solutyypeissä. Astmassa näiden eri muotojen tasapaino keuhkoputken sileässä lihaksistossa on muuttunut.

Hiljattain geenin riskivaikutus astmassa ja heinänuhassa on vahvistettu suurten, viidestä Euroopan maasta koottujen lapsiastmaattikkoaineistojen avulla. Työ yhdisti suomalaisen molekyyli-genetiikan ja kliinisen tutkimuksen, ja se tehtiin yhteistyönä Helsingin yli-

opiston, HUS:in, Työterveyslaitoksen, Tukholman Karoliinisen Instituutin ja Montrealin McGill-yliopiston kanssa.

Vuonna 1994 alkaneen Kainuun astmaprojektin päämääräksi asetettiin alun perin astmalle altistavien geenien tunnistaminen. Tehtävä oli haasteellinen, sillä geenien lukumäärä ja niiden toimintatapa olivat tuntemattomia, eikä esimerkkejä siitä, miten työ pitäisi tehdä, ollut olemassa. Työhypoteesi, että alttiusgeenit olisivat väestössä yleisiä, ja että ne voitaisiin tunnistaa potilaiden välisiä geneettisiä samakaltaisuuksia etsimällä, osoittautui oikeaksi.

Palkinnon lahjoittaja on Oy Medix Ab, jonka omistavat Minervasäätiö, Folkhälsanin Tutkimussäätiö ja Liv och Hälsa r.f.. Medix-yhtiöihin kuuluu johtava yksityinen kliininen keskuslaboratorio, Medix Laboratoriet Oy, lääkäriasema Oy Femeda Ab sekä maailmanlaajuisesti monoklonaalaisia vasta-aineita ja diagnostisia testejä vievä Oy Medix Biochemica Ab. Medix-palkinto biotieteitä varten on myönnetty vuodesta 1988 alkaen.

Palkinnon voittajan valitsi asiantuntijatoimikunta prof. Carl G. Gahmberg (Helsingin Yliopisto), prof. Mikko Hurme (Tampereen Yliopisto), prof. Juhani Jänne (Kuopion Yliopisto), prof. Seppo Meri (Helsingin Yliopisto), prof. Vilho Myllylä (Oulun Yliopisto) ja prof. Dan Lindholm (Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva).

Lisätietoja:

Juha Kere, email: juha.kere@biosci.ki.se, puh. +46 7 3421 3550 sekä
Kaj Lybeck, kaj.lybeck@medix.fi, puh. (09) 525 6257.



Medix-palkinto on myönnetty Tarja Laitiselle, Lauri A. Laitiselle, Juha Kerelle ja tutkijaryhmälle Harri Alenius, Harriet Gullstén, Tari Haahtela, Thomas J. Hudson, Annika Laitinen, Catherine Laprise, Marina Leino, Siru Mäkelä, Tuula Petäys, Asta Pirskanen, Anne Polvi, Pia Rydman, Johanna Vendelin, Ville Pulkkinen, Anna Rautanen, Marko Rehn, Paula Salmikangas ja Marco Zucchelli.

Uusilla troponiinimäärityksillä nopeampaa ja luotettavampaa sydäninfarktin diagnostiikkaa



Susann Eriksson

Sydäninfarktin varhainen tunnistaminen on potilaan kannalta erittäin tärkeää, koska viivästynyt hoitopäätös voi huonontaa potilaan ennustetta. Sydäninfarktin diagnostiikka perustuu nykyään EKG:n ja kliinisten oireiden ohella lähinnä positiiviseen troponiinitestiin. Troponiini on kolmesta alayksiköstä koostuva proteiinikompleksi, joka sydänlihaksen vaurioituessa erittyy verenkiertoon. Sydänlihaksen troponiinit I ja T poikkeavat rakenteeltaan muiden lihasten troponiineista niin paljon, että niitä voidaan mitata spesifisesti immunomääritysten avulla. Sydänspesifisen troponiinin havaitseminen verestä on siis varma merkki sydänlihaksen vaurioitumisesta esimerkiksi sydäninfarktin seurauksena.

Projektin alussa havaittiin troponiini I:n määritystä häiritsevä tekijä, joka aiheuttaa virheellisesti alentuneita tuloksia joissakin potilasnäytteissä estämällä analyttisten vasta-aineiden sitoutumista molekyylin keski-osaan. Tämän tekijän vaikutuksesta testitulos voi olla negatiivinen, vaikka näytteessä olisikin troponiini I:tä. Koska kansainvälinen komitea suosittelee troponiini I:n keskiosaa tunnistavien vasta-aineiden käyttöä, suurin osa kaupallisista menetelmistä perustuu tällaisiin vasta-aineisiin ja käytössä olevat määritykset voivat siten olla alttiita tämän häiritsevän tekijän vaikutukselle.

Tutkimuksessa osoitettiin, että potilaan autovasta-aineet häiritsevät troponiini I:n määritystä. Nämä

troponiinikompleksin yhteen tai useampaan alayksiköön sitoutuvat autovasta-aineet esiintyvät noin 3.5%:lla populaatiosta siinä määrin, että alle 10% todellisesta troponiini I-määrästä on mitattavissa nykyisillä menetelmillä. Käytännössä merkittävä osa varsinkin pienistä sydäninfarkteista voi siis jäädä huomaamatta.

Väitöskirjatyössä on kehitetty kolme uutta immunomääritystä, joilla pystytään mittaamaan troponiini I:tä myös autovasta-aineiden läsnä ollessa. Autovasta-aineiden negatiivista vaikutusta mittaustulokseen voidaan huomattavasti vähentää valitsemalla määritykseen sellaiset analyttiset vasta-aineet, joiden sitoutumista troponiini I:hin autovasta-aineet eivät estä. Tulokset laajasta, yli 500 potilaan kliinisestä tutkimusaineistosta osoittivat, että uusien määritysten avulla voidaan tavanomaisia troponiinitestejä luotettavammin mitata erityisesti pieniä troponiinipitoisuuksia verenkierrosta. Autovasta-aineiden vaikutuksen välttämisen ja määritysten analyttisen herkkyuden yhteisvaikutuksen seurauksena jopa 14% infarktipotilaiden näytteistä, jotka ovat perinteisellä menetelmällä negatiivisia potilaan tullessa sairaalaan, ovat uudella määrityksellä positiivisia. Uudet määritykset mahdollistavat siten aikaisessa vaiheessa sydänvaurion todentamisen ja oikean hoidon aloittamisen, mikä vuorostaan voi parantaa potilaan ennustetta ja vähentää hoitopäivien määrää. Määritykset soveltuvat nopeutensa puolesta hyvin sydäninfarktin diagnostiikkaan ja yksi niistä on jo kaupallisesti saatavilla.

Väitöskirja "Novel immunoassays for cardiac troponin I: Reducing negative interference from troponin autoantibodies" tarkastettiin 19.8.2005 Turun yliopiston matemaattis-luonnontieteellisessä tiedekunnassa. Väitöskirjatyön ohjaajana oli professori Kim Pettersson ja vastaväittäjänä toimi professori Per Venge Uppsalan yliopistosta.

Susann Eriksson

susann.eriksson@utu.fi

Turun yliopisto, Biokemian ja elintarvikemian laitos/
Biotekniikan osasto

Kevätkoulutuspäivät

Vuoden 2006 kevätkoulutuspäivät järjestetään jo perinteisesti yhdessä Sairaalakemistien kanssa. Ajankoh- ta on 6.-7.4.2006 ja paikka Hotelli Scandic Continental Helsingissä. Koulutuspäivien luennot tulevat käsittelemään hyvin ajankohtaisia kliinisen kemian ja laboratorioalan aiheita: autovalidointi, huumausai- netestaus, pandemiat, diabetes ja viitevälit. Tarkempaa tietoa ohjel- masta ja ilmoittautumisesta jatkos- sa nettisivuilla (www.skky.fi) ja jäsenkirjeessä. Koulutuspäivien yh- teydessä järjestetään myös SKKY:n sääntömääräinen kevätkokous.

Suomen Kliinisen Kemian Yhdistyksen kevätkokous

SKKY:n sääntömääräinen kevätkokous pidetään Helsingissä tors- taina 6.4.2006 klo 16.45. Paikkana on Hotelli Scandic Continental (Mannerheimintie 46). Kokoukses- sa käsitellään sääntöjen 11 §:ssä mainitut asiat.

Esityslista:

1. Kokouksen avaus
2. Kokouksen laillisuus ja päätösval- taisuus
3. Esityslistan hyväksyminen
4. Kokouksen puheenjohtajan ja sihteerin valitseminen
5. Pöytäkirjan tarkastajien (2) valin- ta.
6. Toimintakertomuksen, tilinpää- töksen ja tilintarkastuskertomuksen hyväksyminen
7. Vastuuvapauden myöntäminen johtokunnalle ja tilivelvollisille
8. Muut johtokunnan ja jäsenten esittämät asiat

Tervetuloa!

Laivakokouksen luennot netissä

Lähes kaikki SKKY:n laivakokouksen 2005 luennoista ovat nähtävissä SKKY:n nettisivuilla (<http://www.skky.fi>).

Pohjoismainen kliinisen kemian kokous Kööpenhaminassa 6/2006

Pohjoismainen kliinisen kemian ko- kous järjestetään Kööpenhaminas- sa 14.-17.6.2006 (tarkempaa tietoa osoitteessa <http://www.nfkk2006.ics.dk/>). SKKY ei järjestä ryhmämat- kaa kokoukseen hotellihuoneiden vaikean saatavuuden vuoksi. Köö- penhaminassa on samaan aikaan pohjoismaisen kokouksen kanssa useita kansainvälisiä tapahtumia minkä vuoksi hotellihuoneita on vai- kea saada muualta kuin kongressi- järjestäjien kautta. Mikäli aiot osal- listua pohjoismaiseen kokoukseen, kehottaisin Sinua tekemään matka- järjestelysi hyvissä ajoin.

Matka-apurahat

SKKY myöntää matka-apurahoja osakustannuksiin kokouksiin ja kou- lutuspäiville osallistumista varten. Vapaamuotoiset hakemukset osoi- tetaan johtokunnalle. Erityisesti kou- lutuksessa olevia henkilöitä kannus- tetaan hakemaan apurahoja.

Uusia jäseniä

Johtokunta on kokouksessaan 23.11. 2005 hyväksynyt uusiksi jäseniksi Vappu Sirenin ja Katri Puukan.

SJCLI

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) ei ole viime vuosina enää tullut auto- maattisesti SKKY:n jäsenille eikä leh- den laskutus kulje enää yhdistyksen kautta vaan tulee suoraan lehden tilanneille jäsenille. Mikäli haluat tilata lehden, voit ottaa yhteyttä sihteeriin. Tarkempaa tietoa lehdes-

tä löydät internet-osoitteesta <http://www.tandf.co.uk/journals/titles/00365513.asp>.

CCLM-lehden online-tilaus

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) lehden online- versiota voi taas tilata tälle vuodelle edulliseen jäsenhintaan 27.00 € / vuosi. Tilauskaavake nettisivulla ja sihteerillä. Tilausta varten tarvitsit referenssikoodin jonka saat sihtee- riltä.

Osoitteenmuutokset ja eläkkeelle jäämiset

Muistakaa ilmoittaa sihteerille mi- käli nimenne/osoitteenne muuttuu tai jätätte eläkkeelle (eläkkeellä ole- vat ovat vapautettuja jäsenmak- susta).

Hyvää talven jatkoa kaikille

sihteer **VIRVA HUOTARI**
s-posti virva.huotari@ppshp.fi

Recognised for Excellence

Porin Lääkäritalo Oy on vastaanottanut Suomen Laatu- palkinto 2005 -jakotilaisuus- dessa 10.11.2005 Tasavallan presidentiltä *Recognised for Excellence in Europe* -tunnus- tuksen pitkäjänteisestä panos- tamisestaan laatutyöhön. Po- rin Lääkäritalo Oy on ensim- mäinen satakuntalainen yritys ja ensimmäinen lääkärikeskus, joka on menestynyt Suomen Laatupalkintokilpailussa.

KONGRESSIKALENTERI

Koulutus- ja kongressikalenterin ylläpidosta vastaa emeritusprofessori Ilkka Penttilä. Tiedot uusista tai puuttuvista kliinisen kemian alaan liittyvistä kongresseista ja koulutus-tilaisuuksista ovat tervetulleita E-mail osoitteeseen ilkka.penttila@pp.inet.fi tai telefaksiin (017)2884488. * on uusi tieto tai lisäys edelliseen numeroon nähden. Kongressitiedossa on myös maininta, jos ryhmämatka järjestetään. Kalenterin alussa ovat tärkeimmät kansainväliset kliinisen kemian alan yleiskongressit. Kalenteria päivitetään jatkuvasti kuukausittain ja se on kokonaisuudessaan luettavissa elektronisessa muodossa osoitteessa <http://personal.inet.fi/private/ilkka.penttila/>.
Päivitetty: 05-12-08/Ilkka Penttilä

14.6.-17.6. 2006

XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry, The Planum Institute, Copenhagen, Denmark; E-mail nfkk2006@ics.dk; www.nfkk2006.ics.dk/

3.6.-7.6. 2006

Euromedlab 2007, RAI Congress Centre, Amsterdam, The Netherlands; www.euromedlab.nl/start.asp

14.6.-18.6. 2008*

XXXI Nordic Congress in Clinical Chemistry, Helsinki Fair Center, Helsinki, Finland; www.skky.fi

5.10.-9.10. 2008

XX International Congress of Clinical Chemistry, Fortaleza, Brazil; www.fortaleza2008.org/

7.6.-11.6. 2009*

EUROMEDLAB 2009, 18th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Innsbruck Congress Centre, Innsbruck, Austria; E-mail info@innsbruck2009.org

15.5.-20.5. 2011*

IFCC-WORLDFLAB Berlin 2011/21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine & 19th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, ICC Berlin - Internationales Congress Centrum, Berlin, Germany; www.berlin2011.org

2006

9.2.-10.2.

EQUALIS Användarmöte, Koagulation, Uppsala, Sverige; www.equalis.se

9.2.-11.2.

Laaduntarkkailupäivät 2006 and Labquality Days 2006, Marina Congress Center, Helsinki, Finland; www.labquality.fi

10.2.-15.2.

Innate Immunity, Banff, AB, Canada; E-mail info@keystonesymposia.org

12.2.-14.2.

European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress 2006, Berlin, Germany; www.colorectal2006.org/

13.2.-18.2.

Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Ninth Annual Comprehensive Review and TEE Update, San Diego, CA, USA; E-mail sca@societyhq.com

15.2.-17.2.

II European Conference On Myocardial Diseases, Venice, Italy; E-mail myodis06@aristea.com

15.2.-18.2.

International Congress on Cancer Chemoprevention and Control with Tailored Molecular Targeting Ancient Epidavros, Greece; E-mail jng@otenet.gr

16.2.-19.2.

7th International Conference on New Trends in Immunosuppression and Immunotherapy, Berlin, Germany; E-mail immuno@kenes.com

18.2.-25.2.

Internal Medicine Update: Gastroenterology & Pulmonology, Miami, FL, USA; E-mail jbarnhart@continuingeducation.net

19.2.-24.2.

Molecular Mechanisms of Cardiac Disease and Regeneration, Santa Fe, NM, USA; E-mail info@keystonesymposia.org

23.2.-25.2.

5th Genoa Meeting on Hypertension, Diabetes and Renal Diseases, Genova, Italy; www.aristea.com/diredi2006/

23.2.-26.2.

GI/Liver Wrap Up, Naples, FL, USA; E-mail OCME@umich.edu

23.2.-26.2.

World Congress on Gender Specific Medicine, Berlin, Germany; www.gendermedicine.com/

23.2.-26.2.

Osteoporosis: Diagnosis, Management & Prevention, Amelia Island, FL, USA; E-mail mstone@sma.org

23.2.-28.2.

Pancreatic Islets: From Development to Transplantation, Taos, NM, USA; E-mail info@keystonesymposia.org

27.2.-3.3.

Mayo Clinic in Scottsdale Winter Gastroenterology Meeting: Gastroenterology Linked to Endoscopy and Hepatology 2006,

Scottsdale, AZ, USA;
E-mail mcs.cme@mayo.edu

2.3.-8.3.

Topics & Advances in Internal Medicine, San Diego, CA, USA; E-mail ocme@ucsd.edu

2.3.-7.3.

Gut Hormones and Other Regulators of Appetite, Satiety and Energy Expenditure, Santa Fe, NM, USA; E-mail info@keystonesymposia.org

3.3.-8.3.

62nd Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Miami, FL, USA; www.aaaai.org/

4.3.-11.3.

34th Annual Diagnostic and Therapeutic Skills in Internal Medicine, Maui, HI, USA; E-mail celestem@usc.edu

8.3.-12.3.

NCCN 11th Annual Conference/National Comprehensive Cancer Network, Hollywood, CA, USA; Fax: +1-215-690-0280

9.3.-10.3.

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

11.3.-14.3.

ACC 2006, The American College of Cardiology, Heart House, 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD, USA; www.acc.org

16.3.-17.3.

Laboratory Automation, Okura Hotel, Amsterdam, The Netherlands; www.aacc.org

16.3.-18.3.

20th Anniversary San Diego Conference: DNA Technology, Two Decades of Innovation, San Diego, CA, USA; www.aacc.org

17.3.-19.3.

Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications: Insights into New Mechanisms and New Therapeutic Targets, Cambridge, MA, USA; E-mail sash@diabetes.org

19.3.-22.3.

32nd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany; E-mail ebmt@akm.ch

20.3.-21.3.

The 2006 Antwerp Meeting: Automation and Quality, Antwerp, Belgium; E-mail jean-claude.libeer@iph.fgov.be

20.3.-25.3.

5th International Conference on Advances in Pulmonary Rehabilitation and Management of Chronic Respiratory Failure, Palazzo dei Congressi, Stresa, Italy; www.makevent.it/

21.3.-24.3.

26th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, Belgium; E-mail sympicu@ulb.ac.be

21.3.-25.3.

5th European Breast Cancer Conference, Nice, France; E-mail Riitta@fecs.be

- 23.3.**
EQUALIS Användarmöte, Immunologi, Uppsala, Sverige; www.equalis.se
- 23.3.-26.3.**
ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, San Diego, CA, USA;
E-mail acmg@jrdaggett.com
- 25.3.-28.3.**
Shanghai-Hong Kong International Liver Congress 2006, Shanghai, China;
www.livercongress.org/en/home.htm
- 27.3.-1.4.**
Stem Cells, Whistler, BC, Canada;
E-mail info@keystonesymposia.org
- 29.3.-31.3.**
EQUALIS Användarmöte, Proteinanalyser/DNA, Uppsala, Sverige; www.equalis.se
- 30.3.-1.4.**
1st International Conference on Hypertension, Lipids, Diabetes and Stroke Prevention, Paris, France;
E-mail strokeprevention@kenes.com
- 1.4.-5.4.**
ECE 2006, 8th European Congress of Endocrinology 2006, Scottish Exhibition and Congress Centre, Glasgow, United Kingdom; www.ece2006.com
- 1.4.-5.4.**
American Association for Cancer Research, 97th Annual Meeting, Washington, DC, USA;
E-mail meetings@aacr.org
- 2.4.-6.4.**
5th International Ascona Workshop on Cardiomyocyte Cell Biology: DIFFERENTIATION, STABILITY OF CYTOARCHITECTURE AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF HEART MUSCLE CELLS, Ascona, Switzerland; E-mail info@csf.ethz.ch
- 4.4.-7.4.**
XVII Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica, Hotel Yacht and Resort, Asuncion, Paraguay;
E-mail fedqui@conexion.com.py
- 5.4.-7.4.***
Med-e-Tel (The International Trade Event and Conference for eHealth, Telemedicine and Health ICT), Luxembourg; www.medetel.lu
- 6.4.-7.4.**
SKKY:N ja Sairaalakemistien yhteiset kevytkoulutuspäivät, hotelli Scandic Continental, Helsinki/Vårmettet av FKKF med sjukhuskemister, hotel Scandic Continental, Helsingfors; www.skky.fi
- 6.4. -11.4.**
Allergy, Allergic Inflammation and Asthma Breckenridge, CO, USA;
E-mail info@keystonesymposia.org
- 7.4.-8.4.**
IX Forum on the Renin Angiotensin System, Capri Island, Italy;
E-mail deviach@aristea.com
- 8.4.-15.4.**
Diabetes Mellitus and Obesity, San Diego, CA, USA;
E-mail jbarnhart@continuingeducation.net
- 20.4.-21.4.***
38th Annual Oak Ridge Conference, San Jose, CA, USA; www.aacc.org
Pushing the Technology Envelope III, The Next Generations of Diagnostic Testing Join the leaders in the field and your scientific, R&D, and academic colleagues at this highly regarded and internationally recognized conference dedicated to exploring the emerging technologies for the clinical laboratory, San Jose, CA, USA; www.aacc.org
- 20.4.-24.4.**
National Kidney Foundation Clinical Meeting 2006, Chicago, IL, USA;
E-mail info@kidney.org
- 24.4.-27.4.**
Annual Scientific Conference of the British Cardiac Society, Glasgow, Scotland, United Kingdom; E-mail enquiries@bcs.com
- 27.4.-29.4.**
American Society of Breast Disease - 30th Anniversary Symposium, Las Vegas, NV, USA; E-mail cbrockles@asbd.org
- 28.4.-30.4.**
1st Scientific Conference of Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology, Vilnius, Lithuania;
www.balticconference.com/bspoh2006/
- 29.4.-2.5.**
Arabmedlab 2006, XI AFCB Congress & VII SCLA Conference, Damascus, Syria;
www.scla.org.sy/html/7th_conf/2nd_announce.php
- 2.5.-6.5.**
Controversies in Internal Medicine, Hilton Head Island, SC, USA; E-mail cme@bu.edu
- 3.5.-5.5.**
The XXXVII Nordic Meeting of Gastroenterology, Västerås, Sweden;
www.congrex.com/ngc2006/
- 4.5.-6.5.**
39th Nordic Coagulation Meeting 2006, Malmö, Sweden; www.nordcoag2006.com
- 6.5.-9.5.**
NOPHO/NOBOS / Nordic Conference of Pediatric Hematology and Oncology, Tampere, Finland; www.tampereconference.fi/nopho-nobos2006/
- 9.5.-12.5.**
The 13th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Teheran, Iran;
E-mail aoce@erc.ac.ir
- 10.5.-14.5.**
33rd European Symposium on Calcified Tissues, Prague, Czech Republic;
E-mail admin@ectsoc.org
- 15.5.-18.5.**
Focus 2006, Annual National Meeting, ACB, Brighton Hilton Metropole Hotel, UK;
www.focus-acb.org
- 16.5.-20.5.**
American Society of Hypertension 21st Annual Scientific Meeting and Exposition, New York, NY, USA; E-mail ash@ash-us.org
- 16.5.-19.5.**
15th European Stroke Conference, Brussels, Belgium;
E-mail m.g.hennerici@eurostroke.org
- 18.5.-19.5.**
1st World Congress on Therapies against Obesity: Perspectives for Pharmaceutical and Natural Products (Paris Anti-Obesity Therapies 2006), Paris, France;
E-mail anti-obesity2006@wanadoo.fr
- 18.5.-20.5.**
8th Baltic Congress of Laboratory Medicine-Vilnius 2006, Vilnius, Lithuania;
www.rachel.lt/congress
- 19.5.-24.5.**
American Thoracic Society 2006, International Conference, San Diego, CA, USA;
E-mail ats2004@thoracic.org
- 22.5.-25.5.**
Technologies for Personalized Medicine: From Concept to Reality. The Future of Laboratory Practice, Louisville, KY, USA;
www.clasnewengland.org/nationalmeeting.htm
- 25.5.-28.5.**
World Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension (CODHy), Berlin, Germany; www.codhy.com/
- 1.6.-5.6.**
Federation of Clinical Immunology Societies 2006 Annual Meeting, San Francisco, CA, USA; E-mail FOCIS2005@focisnet.org
- 2.6.-6.6.**
IOF World Congress on Osteoporosis, Toronto, ON, Canada;
www.osteofound.org/wco/2004/wco_2006.php
- 2.6.-6.6.**
42nd ASCO American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Atlanta, GA, USA; http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002092,00.asp
- 7.6.-10.6.**
The XXXVIII Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Scandic Hotel Rosenthal, Tampere, Finland; www.tampere-e-p-c.com
- 10.6.-14.6.**
XXV Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI Congress in Vienna 2006, Vienna, Austria; www.congrex.com/eaaci2006/
- 10.6.-16.6.**
Food as Medicine, Baltimore, MD, USA; www.cmbm.org/trainings/FoodAsMedicine/index.htm
- 14.6.-17.6.**
XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry, Copenhagen, Denmark; E-mail nfkk2006@ics.dk; www.nfkk2006.ics.dk/
- 14.6.-17.6.**
World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain; www.worldgicancer.com/WCGI/

KLIINISEN LABORATORIOALAN JULKAISU

Suomen Kliinisen Kemian
Yhdistyksen jäsenlehti

Medlemstidning för Föreningen
för klinisk kemi i Finland r.f.

Journal of The Finnish
Society of Clinical Chemistry

Elektroninen osoite:
www.skky.fi

Päätoimittajat:

Henrik Alfthan
HUSLAB, Naistenklinikan laboratorio
Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki
puh. (09) 471 74901
henrik.alfthan@hus.fi

Tiina Mäki
Suomen Punainen Risti
Veripalvelu
Kivihaantie 7, 00310 Helsinki
puh. (09) 5801581
tiina.maki@veripalvelu.fi

Toimituskunta:

Kristina Hotakainen, puh. (09) 4717 1725
kristina.hotakainen@hus.fi

Tomi Koski, puh. (03) 3117 5477
tomi.koski@ppshp.fi

Pertti Koskinen, puh. (02) 313 1890
pertti.koskinen@tyks.fi

Timo Kouri, puh. (08) 315 4640
timo.kouri@ppshp.fi

Päivi Laitinen, puh. (08) 315 4430
paivi.h.laitinen@ppshp.fi

Jari Leinonen, puh. 050 427 0591
jari.leinonen@hus.fi

Britt-Marie Loo, puh. 050 599 2249
britt-marie.loo@tyks.fi

Outi Malmiemi, puh. (03) 247 5619
outi.malmiemi@ppshp.fi

Ilkka Penttilä, puh. 040 582 5564
ilkka.penttila@pp.inet.fi

Ilmoitukset:

Aimo Harmoinen
(015) 581 3172, fax (015) 581 3287
e-mail: aimo.harmoinen@isshp.fi

Tilaukset ja osoitteenmuutokset:

Virva Huotari,
puh (08) 315 4416, fax (08) 315 4409
e-mail: virva.huotari@ppshp.fi

Kongressikalenteri:

Ilkka Penttilä
040 582 5564, fax (017) 288 4488
e-mail ilkka.penttila@pp.inet.fi

Tilaushinta: 30 €

Julkaisija:

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

23. vuosikerta



ISSN 0782-1549

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.tampere@esaprint.fi
Tiedustelut Marja Rissanen puh. 0400-733 612

Ilmoitusmääräykset:

Aimo Harmoiselle, Savonlinnan keskussairaala,
Laboratorio, 57210 Savonlinna

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:

Esa Print Oy, Ilmailunkatu 19, 33900 Tampere,
(03) 31400 900/Reijo Vesaniemi, fax (03) 31400 950.

Pankkiyhteys:

NORDEA 114730-204830.

15.6.-18.6.

EHA-11: 11th Congress of the European Haematology Association, Amsterdam RAI International Exhibition and Congress Centre, Amsterdam, The Netherlands; www.eurocongress.com/eha

16.6.-22.6.

XIV International Symposium on Atherosclerosis, Rome, Italy; E-mail info@athero.org

17.6.-20.6.

Heart Failure 2006, Helsinki, Finland; E-mail HFsecretariat@escardio.org

18.6.-21.6.

22nd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Prague, Czech Republic; www.eshre.com/emc.asp?pageld=206

18.6.-22.6.

XIV International Symposium on Atherosclerosis, Marriott Rome Park Hotel, Rome, Italy; www.isa2006.org

21.6.-24.6.

EULAR 2006: European Congress of Rheumatology Amsterdam, Netherlands; www.eular.org/

21.6.-23.6.

The 3rd Baltic Congress of Endocrinology in association with the 21st Symposium of the Federation of International Donau-Symposia on Diabetes Mellitus, Riga, Latvia; www.endocrinology2006.info/

24.6.-27.6.

ENDO 2006, Boston, MA, USA; E-mail glaster@endo-society.org/fmoxley@endo-society.org

24.6. – 29.6.

31st FEBS Congress Molecules in Health & Disease Istanbul, Turkey; www.febs2006.org

25.6.-29.6.

International Society for Human & Animal Mycology, Paris, France; E-mail h.drew@imedex.com

26.6.-30.6.

Cardiology Update in Primary Care Medicine: An Evidence-Based Approach, Bradenton-Sarasota, FL, USA; E-mail mail@ams4cme.com

28.6.-1.7.

World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain; www.worldgicancer.com/WCGI/

29.6.-30.6.

Transfusion Practice and Transfusion Alternatives, Riga, Latvia; E-mail papadoctor@optonline.net

30.6.-3.7.

45th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands; www.espe2006.org/

1.7.-4.7.

19th Meeting of the European Association for Cancer Research, Budapest, Hungary; E-mail EACR19@fecr.be

14.7.-21.7.*

Molecular Biology in Clinical Oncology, Aspen, CO, USA; E-mail aacr@aacr.org/

15.7.-18.7.

43rd ERA-EDTA Congress, Glasgow, Scotland, United Kingdom; www.eraedta2006.org/

15.7.-18.7.*

World Congress of Asthma 2006, Lausanne, Switzerland; E-mail aurelia.patty@conventus-swiss.com

22.7.-28.7.*

Methods in Clinical Cancer Research, Vail, CO, USA; E-mail aacr@aacr.org

”Errata”

Hyvät lukijat

Kliinilabin 6/2005 artikkeliin "Laadun rajat - 2s, 3s vai 6s" oli tullut laskuvirhe taulukkoon 5 (sivu 119), jossa

%GHb ja GHb-muutosprosentit olivat menneet sekaisin. Ohessa korjattu taulu, johon on lisätty selventävä välisarake. Timo Kouri, Päivi Laitinen, Esko Sajanti.

Glykohemoglobiinimäärittysten yhteinen laatu (Labqualityn kierros 2/2005, näyte 1)

Menetelmäryhmä	Käyttäjien määrä	Ryhmän tuloskeskiarvo, % GHb	Keskimääräinen poikkeama referenssituloksesta ^a	Keskimääräinen suht. poikkeama referenssituloksesta, %	Ryhmän sisäinen hajonta, CV %	Sigma-kerroin ^b
Abbott, Multigent HbA1c, immunoturbidometria	3	6,37	0,61	10,6	3,3	-0,2
ABX, Roche, Cobas Mira, Synchron CX, ABX reag	1	6,00	0,24		ei lask	ei lask
Bayer, Advia	7	6,06	0,30	5,2	5,8	0,8
Bayer, DCA 2000, LAInIA	43	5,71	-0,05	0,9	3,1	2,9
Bio-Rad, HPLC, D-10	2	6,35	0,59	10,2	3,3	-0,1
Bio-Rad, Varian II, ioninvaihto-HPLC	12	6,02	0,26	4,5	2,6	2,1
Bio-Rad, Varian, ioninvaihto-HPLC	4	6,00	0,24	4,2	3,1	1,9
Dade Behring, Dimension RxL	4	6,07	0,31	5,4	1,3	3,6
Medinor, Nycocard HbA1c	2	5,65	-0,11	1,9	1,3	6,2
Olympus, HbA1c	1	5,70	-0,06		ei lask	ei lask
Pharmacia, ioninvaihto-FPLC, Mono S	1	7,58	1,82		ei lask	ei lask
Roche, Integra, immunoturbidometria	2	6,35	0,59	10,2	1,1	-0,2
Roche, Integra, immunoturbidometria (kokoveri)	26	6,04	0,28	4,9	3,4	1,5
Roche, TinaQuant reagenssi	9	5,71	-0,05	0,9	3,3	2,8
Thermo Electron, Konelab HbA1c	17	5,67	-0,09	1,6	3,7	2,3
Tosoh, ioninvaihto HPLC	14	6,09	0,33	5,7	2,4	1,8
Muut	6	5,84	0,08	1,4	4,8	1,8
<i>Kaikki yhdessä</i>	<i>154</i>	<i>5,90</i>	<i>0,14</i>	<i>2,4</i>	<i>5,1</i>	<i>1,5</i>

^a Referenssipitoisuus %GHb = 5,76 % (European Reference Laboratory for Glycohemoglobin, Holland)

^b Kaava: Sigmakerroin = (TE - B)/I , jossa sallittavaksi kokonaisvirheeksi (TE) on otettu 10 %, B = Poikkeama (bias) ja I = Hajonta (imprecision)



Kliinisen kemian luotettavat ja helppokäyttöiset Vitros-työjuhdat kaikenkokoisiin laboratorioihin!

Ortho-Clinical Diagnosticsin Vitros 5,1 FS –analysointilaitteen kapasiteetti riittää suurempiinkin tarpeisiin - peruskemia, lääke- ja huumausainemääritykset sekä paljon muuta!

Ortho-Clinical Diagnosticsin Vitros 350 –analysointilaitteeseen sopii pienempiin laboratorioihin sekä varalaitteeksi Vitros 5,1 FS -laitteelle. Kattava valikoima erilaisia määrittämiä kompaktissa koossa!



Helppokäyttöisyyttä ja huoltovapautta johon pystyy vain Vitros!

**UUTUUS**

Laatua ja nopeutta solujen laskentaan

CellaVision-analysaattorilla

CellaVision-analysaattori tunnistaa ja laskee värjätyltä sivelyvalmisteelta valko- ja punasolut sekä antaa mahdollisuuden trombosyttimäärän arviointiin. Käyttäjä näkee ja voi hyväksyä kaikki lasketut solut solutunnistusohjelman näytöltä.

- DM 96 -malli tunnistaa ja laskee automaattisesti jopa 35–60 lasia tunnissa
- DM 8 -malli tunnistaa ja laskee noin 20 lasia tunnissa kahdeksan lasin erissä

Ohjelmaan voidaan luoda oma solujen referenssitietokanta, joka auttaa solujen tunnistamisessa ja opetuksessa. Voit keskittyä patologiaan näytteisiin, koska analysaattori esitunnistaa 95 % näytteistä.

CellaVision uutuuksien lisäksi Oriolasta saat tunnetut Sysmexin uusinta huipputekniikkaa edustavat hematologian XE- ja XT-analysaattorit sekä virtsanpartikkelilaskimet.

Kysy lisätietoja, puh. 010 429 2520, lauri.untamo@oriola.com



OriolaNet

Oriolan uusi sähköinen kauppapaikka ja viestintäkanava. Tilaa käyttäjätunnukset: www.oriolanet.com tai puh. 010 429 4856.