

cobas

Life needs answers



Nr
23

ISSN 1644-8448

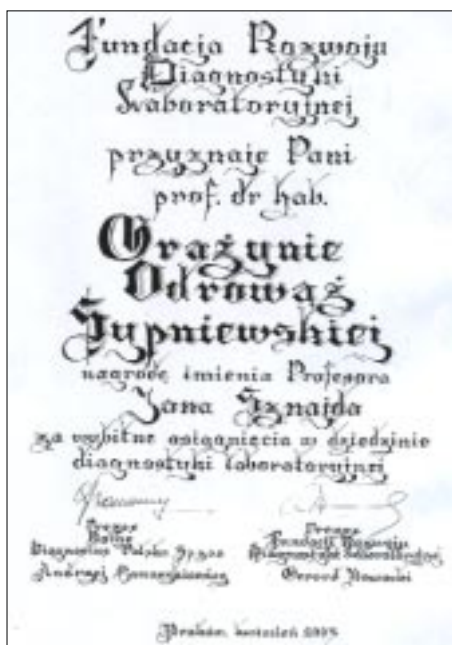
nakład: 1000 egz.

Lab*Forum*

Nagroda im. prof. Jana Sznajda



Diagnostics



Nagroda im. prof. dr Jana Szajda



Diagnostics

Szanowni Państwo,

Miło mi poinformować, że tegoroczną laureatką nagrody im. prof. dr Jana Szajda „Za wybitne osiągnięcia w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej” została prof. Grażyna Odrowąż-Sypniewska. Korzystając z okazji pragnę pogratulować Pani Profesor, życząc jednocześnie wielu sukcesów zawodowych i dalszych osiągnięć naukowych. Podsumowanie dorobku prof. Odrowąż-Sypniewskiej zamieszczamy w tym numerze LabForum.

Chciałbym również poinformować, że firma Roche Diagnostics rozpoczęła tegoroczny cykl spotkań z użytkownikami systemów diagnostycznych. Pierwsze spotkanie z klientami regionu centrum odbyło się pod koniec maja w Miedzeszynie k/Warszawy. Część szkoleniowa poświęcona była prezentacji marki **cobas**, zagadnieniom badań laboratoryjnych w chorobach nerek, diagnostyce onkologicznej oraz zastosowaniu D-Dimerów.

Planowane są jeszcze dwa spotkania dla użytkowników regionu północnego i południowego. Będziemy na bieżąco informować Państwa o tych wydarzeniach.

Aktualny numer LabForum poświęca dużo miejsca tematyce diagnostyki kardiologicznej. Polecam także uwagę Państwa artykuł o alternatywnym materiale laboratoryjnym dla oznaczeń kortyzolu, jak i opracowanie nt. HPV.

Przed nami lato, okres urlopów. Życzę Państwu dużo słońca, dobrej pogody i udanego wypoczynku.

Spis treści:

Nagroda im. prof. dr Jana Szajda	2
Nowe narzędzia w diagnostyce i terapii kardiologicznej – rozważania lekarza praktyka	3–5
Badania oznaczeń markerów sercowych w Wielkiej Brytanii, cz. I	5–6
Ślina jako alternatywny materiał laboratoryjny dla oznaczeń kortyzolu – zalety i ograniczenia	7–8
Rola wirusów brodawczaka w karcinogenezie szyjki macicy, cz. I	8–10
Odczynniki w szacie graficznej cobas	11
Za wybitne osiągnięcia w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej w 2004 roku	12

Z poważaniem,

Andrzej Banaszekiewicz

Dyrektor Generalny
Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

Nasz adres:

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Wybrzeże Gdyńskie 6B
01-531 Warszawa

centrala: tel. 0-22/481 55 55, 56
faks 0-22/481 55 99

serwis: tel. 0-22/481 54 54–60
faks 0-22/481 55 95
obsługa klienta: tel. 0-22/481 54 00–05
faks 0-22/481 55 96

e-mail: polska.diagnostics@roche.com
internet: www.rochediagnostics.pl

NT-proBNP

Nowe narzędzie w diagnostyce i terapii kardiologicznej – rozważania lekarza praktyka

Dr Andrzej Podolecki, Oddział Wewnętrzny, Szpital Rejonowy w Zawierciu

Do hormonów natriuretycznych zaliczamy przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), mózgowy peptyd natriuretyczny typu B (BNP) odkryty w roku 1988, a wydzielany głównie przez komórki mięśniowe komór serca oraz śródbrzuszny peptyd (CNP).

BNP (*brain natriuretic peptide*) syntetyzowany jako pro-BNP, który zawiera 108 aminokwasów, rozpada się w równych, stechiometrycznych ilościach na N-końcowy fragment złożony z 76 aminokwasów (NT pro-BNP) i aktywny biologicznie fragment zbudowany z 32 aminokwasów. BNP jest wydzielany przez miocyty komór serca w odpowiedzi na objętościowe i ciśnieniowe przeciążenie serca.



Najwyższe wartości obserwuje się w niewydolności skurczowej lewej komory^{2, 3, 10, 7}, ale jego wzrost występuje także w zawale serca i niestabilnej chorobie wieńcowej^{3, 6, 9, 16}, kardiomiopatii rozstrzeniowej i przerostowej, nadciśnieniu tętniczym⁸ i przerostcie lewej komory.

Podwyższone wartości NT-proBNP/BNP towarzyszą także zatorowości płucnej, pierwotnemu nadciśnieniu płucnemu¹⁴, a także niewydolności nerek. Hormony natriuretyczne, a szczególnie BNP zwiększają diurezę i wydalanie sodu,

hamują układ współczulny i układ renina-angiotensyna.

Przez wiele lat peptydy natriuretyczne nie miały ugruntowanej pozycji w diagnostyce i terapii kardiologicznej, ale ostatnie lata przyniosły szereg prac dotyczących roli tych substancji, zwłaszcza od momentu szerokiej dostępności automatycznych metod oznaczeń NT-proBNP.

NT-proBNP w niewydolności krążenia

Największe znaczenie ma oznaczanie NT-proBNP w niewydolności krążenia, a jak istotne jest to zagadnienie niech świadczy o tym fakt, że cały numer *European Journal of Heart Failure* z marca 2004 został poświęcony hormonom natriuretycznym. W artykule wprowadzającym pada pytanie czy hormony natriuretyczne w niewydolności krążenia są modne, użyteczne czy konieczne. Również Cowie⁴ w artykule redakcyjnym umieszczonym w *Heart* w 2004 roku zajmuje się tym zagadnieniem sugerując, że być może BNP jest dla niewydolności krążenia tym, czym dla cukrzycy jest glikowana hemoglobina i sugeruje, że oznaczenie BNP stanie się badaniem rutynowym w monitorowaniu leczenia niewydolności krążenia.

Wartości NT-proBNP poniżej 125 pg/ml pozwalają praktycznie wykluczyć niewydolność krążenia, a w przypadkach niewydolności, im wyższy stopień NYHA, tym większa wartość NT-proBNP. Poprawa stanu klinicznego koreluje z wartością NT-proBNP, wniosek ten został także potwierdzony w podgrupie badania COPENHAGEN⁵. W moich nielicznych obserwacjach obejmujących jedynie kilkudziesięciu chorych, krańcowo wysokie wartości NT-proBNP rzędu 11 000–35 000 pg/ml rokowały bardzo źle i kończyły się zgonem w ciągu 4–5 miesięcy, natomiast obniżenie

poziomu NT-proBNP korelowało z poprawą stanu chorego i wiązało się z lepszym rokowaniem. W kilku badaniach podkreślano, że stopień zaawansowania niewydolności krążenia lepiej wiąże się ze stężeniem NT-proBNP niż oceną kliniczną, frakcją wyrzutową określaną w UKG, czy oceną radiologiczną. Oznaczenie NT-proBNP w trakcie leczenia nadaje się raczej do monitorowania ambulatoryjnego, a nie szpitalnego, gdyż wartość NT-proBNP nie zmienia się z dnia na dzień, ale jego kolejne oznaczenia pozwalają na optymalizację leczenia.

Omawiając przydatność oznaczenia peptydów w niewydolności serca należy także wspomnieć o pracy Maisela¹⁰ i wsp. opublikowanej w JACC. w 2003 r., w której autorzy opierając się na obserwacji 1586 chorych kierowanych do izby przyjęć z powodu duszności wysunęli wniosek, że „pomiar stężenia peptydu natriuretycznego typu B ma zasadnicze znaczenie w szybkim rozpoznawaniu zastoinowej niewydolności serca”.

Wnioski tego badania są zgodne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, które w zaleceniach opublikowanych w *European Heart Journal* 2001: 22,1527-1560 stwierdza, że oznaczenie peptydów natriuretycznych powinno być wykonywane jako podstawowe badanie, ze względu na istotną wartość diagnostyczną i konieczność obniżenia kosztów leczenia.

Wartość oznaczenia NT-proBNP w rozpoznawaniu i rokowaniu w niewydolności serca jest obecnie na tyle udokumentowana, że jego oznaczenie powinno być jednym z badań dodatkowych, być może najistotniejszym u chorych z podejrzeniem bądź rozpoznaniem tego schorzenia.

Choroba wieńcowa a NT-proBNP

W ostatnim okresie przeprowadzone zostały liczne badania nad NT-proBNP w chorobie niedokrwiennej serca, a zwłaszcza w ostrych incydentach wieńcowych. Wartość oznaczenia NT-proBNP jest jeszcze trudna do zdefiniowania, gdyż jego stężenie zależy od wielu czynników, w tym wieku, płci, masy ciała, wydolności nerek, wcześniej stwierdzonej niewydolności serca, a także, co jest bardzo istotne od czasu trwania niedokrwienia.

James⁹ analizując wyniki badania GUSTO IV dotyczące chorych z ostrymi incydentami wieńcowymi bez uniesienia ST poddał ocenie 6 809 chorych, u których oznaczono NT-proBNP. Autor stwierdził, że roczna śmiertelność chorych ze stężeniem NT-proBNP poniżej 98 pg/ml wynosi 0,4%, poniżej 1 006 pg/ml 6%, a z wartościami powyżej 4 634 pg/ml aż 27,1%. W połączeniu ze zwiększonym poziomem troponiny, CRP, częstością akcji serca i upośledzonym klirensiem kreatyniny, stężenie NT-proBNP pozwalało bardzo dobrze przewidzieć ryzyko zgonu.

Zeller oznaczając NT-proBNP u 101 chorych z zawałem non-STEMI oceniał ryzyko wczesnych powikłań i wysunął wnioski, że wysoki poziom NT-proBNP bardzo dobrze koreluje z poziomem troponiny i ryzykiem równym lub wyższym od 7 w skali PURSUIT. Także Bazzino i wsp.¹ w pracy obejmującej 1 483 chorych wykazali, że podwyższone (przekraczające 586 pg/ml wartości) były związane z wyraźnie większą śmiertelnością w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia ST. Mega i wsp.¹¹ stwierdzili 7-krotny wzrost ryzyka zgonu w okresie 30 dni od zawału serca u chorych z poziomem BNP przekraczającym 80 pg/ml.

W wielu innych schorzeniach można spodziewać się istotnej wartości oznaczenia NT-proBNP. W cukrzycy, która jak doceniono dopiero w ostatnich latach ma ogromny wpływ na rozwój choroby wieńcowej i niewydolności krążenia, Epshteyn i wsp.⁵ oznaczali stężenie BNP i stwierdzili jego przydatność do wczesnego wykrywania dysfunkcji lewej komory. Olsen i wsp. badając 183 chorych z chorobą nadciśnieniową i przerostem lewej komory bez jej dysfunkcji, jawnej choroby nerek

i cukrzycy stwierdzili, że NT-proBNP jest istotnym markerem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W innym opracowaniu dotyczącym nadciśnienia tętniczego, z cechami elektrokardiograficznymi przerostu i zachowaną funkcją lewej komory, poziom peptydu natriuretycznego typu B był 8-krotnie wyższy w porównaniu do zdrowych. Ze względu na wydzielanie BNP nie tylko przez mięsień lewej komory. Yap i wsp.¹⁴ badali jego rolę w dysfunkcji prawej komory i nadciśnieniu płucnym stwierdzając jego istotną wartość diagnostyczną.

O innych interesujących możliwościach wykorzystania BNP świadczy praca autorów japońskich¹², którzy oznaczając peptyd u 401 chorych przyjętych do szpitala w Tokio z powodu zatrzymania krążenia stwierdzili jego istotną wartość rokowniczą. Spośród 100 chorych przyjętych ze stężeniem poniżej 33,8 pg/ml, okres 24 godzin przeżyło 42%, a spośród 101 chorych ze stężeniem powyżej 392 pg/ml ten okres przeżyło jedynie 4%.

Będąc świadkiem ogromnego postępu w rozwoju metod diagnostycznych i możliwości terapeutycznych w ostatnich latach chciałbym podzielić się także uwagami lekarza z ponad 30-letnią praktyką, pracującego obecnie w Szpitalu Powiatowym i Poradni Kardiologicznej.

Mam ciągle wątpliwości jak traktować te osoby, a zwłaszcza jak postępować z chorymi, którzy nie są w stanie wykonać większego wysiłku z powodu zmęczenia lub duszności, a nie mają zmian w EKG, ani żadnych uchwytnych nieprawidłowości w zakresie układu oddechowego czy krążenia.

Mam w swojej obserwacji 46-letnią chorą, która przy niewielkim wysiłku^{2, 3} MET tj. po przejściu 100 metrów ma silną duszność i obniżenia ST przekraczające 2,5 mm w zakresie ściany dolnej i przedniej. Nie znaleziono odchyłań w badaniu echokardiograficznym, a koronarografia nie ujawniła żadnych zmian w naczyniach wieńcowych. W układzie oddechowym nie stwierdza się nieprawidłowości, a jedynym odchyleniem od normy jest poziom NT-proBNP 4 863 pg/ml, przy normie poniżej 125 pg/ml. Czy tej chorej, której w jednej z wiodących klinik

kardiologii rozpoznano zespół kardiologiczny X, należy stosować leczenie jak w chorobie wieńcowej? A może w tej właśnie grupie chorych jest miejsce na stosowanie innych metod leczenia, np. leków cytoprotekcyjnych, które nie mają uznanego miejsca w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, ale wielu widzi celowość jego stosowania? Czy ta chora wymaga ponownej oceny w ośrodku wysokospecjalistycznym, celem weryfikacji rozpoznania, a może NT-proBNP jako jedyne uchwytne odchylenie od stanu prawidłowego pozwoli wyodrębnić nową jednostkę chorobową? Mam nadzieję, że niedaleka przyszłość pozwoli na rozwiązanie kolejnego problemu medycznego.

Pracując w Poradni Kardiologicznej w wielu wypadkach mam wątpliwości, których chorych ze złą tolerancją wysiłku i prawidłowymi wynikami podstawowych badań diagnostycznych kwalifikować do dalszej wysokospecjalistycznej diagnostyki, a których traktować jak osoby zdrowe niezdolne do wysiłku z powodu siedzącego trybu życia, nadwagi czy też obawy przed wykonywaniem wysiłku. Czy tak proste badanie jak oznaczenie stężenia NT-proBNP pozwoli na zróżnicowanie chorych, wymagających dalszej diagnostyki i leczenia od grupy, która oprócz zmiany trybu życia i zwiększenia aktywności fizycznej nie wymaga innego postępowania?

Na zakończenie wszystkim zainteresowanym chciałbym polecić przegląd dotychczasowych prac związanych z NT-proBNP, które opublikowali Clerico A. i Edmin M. w *Clinical Biochemistry* w 2004 r.³

Piśmiennictwo

1. Bazzino O., *Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes* Eur. Heart J. 2004,25, 859-866.
2. Cleland John C.F., *Natriuretic peptides for heart failure. Fashionable? Useful? Necessary?* Eur.J. Heart Fail. 2004, 6, 253-255.

3. Clerico A., *Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides: A Review Clinical Biochemistry*: 2004, 50 (1), 33-50
4. Cowie M.R., *B type natriuretic peptide testing: where are we now? Editorial*
5. Epshteyin V., *Utility of B-type Natriuretic Peptide (BNP) as a Screen for Left Ventricular Dysfunction in Patients with Diabetes Diabetes Care* 2003, 26, 2081-2087
6. Grabowski M., *Czynnik natriuretyczny typu B w chorobie niedokrwiennej serca: co nowego w roku 2004? Polski Przegląd Kardiologiczny* 2004, 6,3, 353-355
7. Hertman F., *Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure. A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial Circulation* 2004, 110, 1780-1786
8. Hildebrandt P., *N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension a marker for left ventricular dimensions and prognosis Eur. J.H. Fail.*, 2004,6, 313-317
9. James S.K., *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial*
10. Maisel ASS., *Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction J.Am.Coll.Cardiol.* 2003,41, 2010-2017
11. Mega J.L., *B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy J.Am.Coll. Cardiol.*, 2004, 21 335-339.
12. Nagao K., *B-type natriuretic peptide as a marker of resuscitation in patients with cardiac arrest outside the hospital Circ. J.* 2004, 68, 477-482
13. Olsen M.H., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study J.Hypertens*: 2004, 22, 1597-1604
14. Yap Lok., *B The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension Clinical Biochemistry* 2004, 37, 847-856
15. Wu AHB., *Am. J.Cardiol* 2004, 93, 1562-1563 oraz komentarz M. Crawford *Nowości Kardiologiczne* 2004, 4 nr 8
16. Zeller M., *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Cardiology* 2004,102,37-40

Badania oznaczeń markerów sercowych w Wielkiej Brytanii, cz. I

Wing Man Tsang*, Avril M Owen*, Paul O Collinson* i Julian H Barth*

Wprowadzenie

Pomiary stężenia troponiny odgrywają obecnie podstawową rolę w diagnostyce ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego oraz w ocenie zaawansowania chorób serca.

Niektóre laboratoria szybko przyjęły nowe wytyczne, które włączały oznaczanie troponiny w celu rozpoznania zawału mięśnia sercowego (ZS), podczas gdy inne są ciągle w trakcie wdrażania odpowiednich procedur diagnozowania chorób serca, które byłyby również w stanie same finansować. Nie wiadomo jednak, na ile powszechne jest przyjmowanie tych nowych strategii na terenie Wielkiej Brytanii.

* adresy dostępne w redakcji

Metody

Stowarzyszenie Biochemii Klinicznej (NAC, *The National Audit Committee of the Association of Clinical Biochemists*) zleciło dwa badania w 1999 i 2001 roku by oszacować aktualny stan oferty markerów sercowych w laboratoriach w Wielkiej Brytanii i przewidzieć jak ich oferta rozwinię się w przyszłości.

Wyniki

Wyniki wskazują na to, że wiele laboratoriów ciągle wprowadza i udoskonala, zgodnie z wytycznymi, procedury oznaczeń markerów sercowych.

O ile jednak większość laboratoriów przekonana jest o celowości oznaczania troponiny w diagnostyce zawału mięśnia sercowego, to w mniejszym stopniu widzą one zasadność oznaczania markerów biochemicznych przy ocenie

rozkowania w innych chorobach układu krążenia.

Wnioski

Braki finansowe i kadrowe oraz niedobór sprzętu specjalistycznego może stanowić poważną przeszkodę w oznaczaniu troponiny w ciągu pierwszej godziny od zdarzenia wieńcowego.



Wprowadzenie

Zgodnie z raportem rządowym z roku 1999 całkowitą liczbę zawałów serca szacuje się na 2-6 przypadków na 1 000 osób rocznie¹. Rozpoznanie ZS ustalane były na podstawie trzech kryteriów: wywiadu, zmian w EKG i co najmniej dwukrotnego wzrostu aktywności enzymów sercowych powyżej normy laboratoryjnej. Są to typowe kryteria zalecane przez WHO (World Health Organization)². Wiele nagromadzonych dowodów pokazuje jednak, że te kryteria nie obejmują znacznej grupy pacjentów wysokiego ryzyka, zagrożonych późniejszym wystąpieniem epizodów wieńcowych. Dodatkowo wykazano znaczenie prognostyczne nawet niewielkich wzrostów aktywności kinazy kreatyninowej (CK-MB), a oznaczenie troponin okazało się być klinicznie istotniejsze od oznaczania zwykłych „enzymów sercowych”. Pomimo zalecenia zastąpienia pomiaru aktywności enzymów sercowych w surowicy na oznaczenie troponiny, wiele laboratoriów z przyczyn praktycznych i finansowych dalej wykonuje oznaczenia tych enzymów w diagnostyce ZS³⁻⁹. Według niedawno opublikowanych międzynarodowych badań¹⁰, tendencja do przechodzenia na oznaczenie troponiny wydaje się pojawiać wcześniej w USA niż w pozostałych krajach. Opisujemy tutaj dwa następujące po sobie badania przeprowadzone przez wydziały biochemii klinicznej w Wielkiej Brytanii, które miały na celu ustalenie, z jakim odzewem spotkały się zalecenia zawarte w konsensusie europejsko-amerykańskim redefiniującym rozpoznanie ZS^{6,7}.

Metody

W celu przeprowadzenia badania zaprojektowano dwa kwestionariusze badające praktykę oznaczania markerów sercowych; początkowo programem pilotażowym objęto 16 laboratoriów w Walii.

Następnie kwestionariusze rozesłano do laboratoriów w Wielkiej Brytanii – pierwszy w czerwcu 1999, drugi w lipcu 2001 – by wykazać ewentualne zmiany w ofercie tych laboratoriów od przeprowadzenia pierwszego badania. Kwestionariusze trafiły do wszystkich laboratoriów na terenie Zjednoczonego Królestwa re-



prezentowanych regionalnie w NAC (National Audit Committee).

Wyniki i dyskusja

Podczas pierwszego badania wysłano dwieście ankiet, na które odpowiedziało 142 respondentów (71%). Nie wszyscy wypełnili kwestionariusz w całości. W takich przypadkach brano pod uwagę całkowitą liczbę respondentów odpowiadających na poszczególne pytania. W pierwszym badaniu zapytano laboratoria o rodzaj wykonywanych testów, czas uzyskania wyniku, współpracę pomiędzy laboratorium a pracownikami klinik i o zastosowanie algorytmów pomagających klinicyście w rozpoznawaniu ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. W drugim badaniu 142 respondentów z pierwszego badania otrzymało kwestionariusz uzupełniający w celu ustalenia czy pojawiły się zmiany w ofercie laboratoriów dotyczące markerów sercowych od czasu badania pierwszego.

107 laboratoriów (76%) odpowiedziało na ankietę.

cd. w następnym numerze

Piśmiennictwo

1. Brikhead J., Goldacre M., Mason A., Wilkinson E., Amess M., Cleary R., eds. *Heath Outcome Indicators: Myocardial Infarction. Report of a Working Group to the Department of Health. Oxford: National Centre for Health Outcomes Development, 1999*
2. *Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation 1979; 59: 607-9*

3. Collinson PO., Boa FG., Gaze DC., *Measurement of cardiac troponins. Ann Clin Biochem 2001; 38: 423-49*
4. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 687-93*
5. Wu AHB., Apple FS., Gibler WB., Jesse RL., Warshaw MH., Waldes R., *National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice. Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin Chem 1999; 45: 1104-21*
6. *Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13*
7. *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*
8. *ACC/AMA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062*
9. *National Institute of Clinical Excellence. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the treatment of acute coronary syndromes. NICE Technology Appraisal Guidance No. 12. London: National Institute of Clinical Excellence, 2000*
10. Apple FS., Murakami M., Panteghini M., Christensen RH., Dati F., Johannes M., et al. *International survey on the use of cardiac markers. Clin Chem 2001; 47: 587-8*
11. *Business case for troponin. <http://www.acb.org.uk/docex/Business.Docs.htm>*



CARDIAC® reader

Tłumaczenie oryginału opublikowano w 2003 na łamach The Ann Clin Biochem

Ślina jako alternatywny materiał laboratoryjny dla oznaczeń kortyzolu – zalety i ograniczenia

Zbigniew Bartoszewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Akademii Medycznej oraz Zakład Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa

Oznaczenia analitów w ślinie obejmują zarówno związki syntetyzowane bezpośrednio przez gruczoły ślinowe – ślinianki przyuszne lub gruczoły podniebienne, jak i przenikające do śliny w oparciu o mechanizm wewnątrzkomórkowej dyfuzji lub ultrafiltracji. Szczególnie przydatne są oznaczenia tych związków, które przedostają się do komórek pęcherzykowych gruczołów ślinowych na zasadzie dyfuzji wewnątrzkomórkowej, zgodnie z gradientem stężeń, a ich stężenie w ślinie nie zależy od wielkości jej produkcji. Do tej grupy związków należą między innymi wolne hormony sterydowe oraz niektóre leki i ich metabolity. Wśród hormonów sterydowych jednym z najczęściej oznaczanych analitów jest kortyzol. Do niedawna główne problemy z prawidłowym oznaczaniem kortyzolu w ślinie związane były z jego niskimi stężeniami wymagającymi czułych testów immunochemicznych, niewystarczającymi danymi referencyjnymi, małym doświadczeniem laboratoriów w zakresie wykonywania testów przeznaczonych dla śliny oraz brakiem przeszkolonego personelu medycznego. Rozwój nowych, wysokoczułych technik detekcji takich jak chemiluminescencja (CL) i elektrochemiluminescencja (ECLIA) oraz opracowanie testów dedykowanych oznaczeniom w ślinie pozwala na coraz szersze stosowanie tego materiału w laboratoryjnej diagnostyce endokrynologicznej.

Dlaczego ślina może być przydatną alternatywą dla oznaczeń kortyzolu w surowicy pacjentów?

W wielu przypadkach najlepszymi markerami stanów chorobowych są hormony wolne, nie związane z białkami, których stężenie odzwierciedla wielkość aktywnej



frakcji hormonów. Ze względu na trudną do pokonania dla dużych białek barierę błony komórkowej do śliny przedostaje się tylko kortyzol w stanie wolnym, co pozwala na jego bezpośredni pomiar. W surowicy zwykle mierzymy kortyzol całkowity, czyli związany ze swoistymi białkami wiążącymi (np. CBG – globuliną wiążącą kortyzol) i albuminami oraz w niewielkim stopniu – występujący w stanie wolnym. Oszacowanie frakcji wolnej kortyzo-

lu w surowicy wymaga zastosowania dodatkowych, żmudnych i kosztownych metod (np. dializy równowagowej w obecności radioaktywnego hormonu lub ultrafiltracji). Trudności tych można uniknąć pamiętając o tym, że stężenie kortyzolu w ślinie dobrze koreluje z obecnością wolnego kortyzolu w surowicy.

Zaletą oznaczania hormonów w ślinie jest także nieinwazyjny sposób uzyskania materiału do badań. Pozwala to na bezpieczne pobieranie próbek śliny przez odpowiednio poinstruowanych pacjentów w warunkach domowych, o każdej porze bez asysty personelu medycznego. Dodatkowo pobranie śliny w przeciwieństwie do pobrania krwi powoduje znacznie mniejszy stres, który może być powodem zwiększenia stężenia kortyzolu i w konsekwencji nieprawidłowego rozpoznania. Nie bez znaczenia jest duża trwałość kor-

Przykłady zastosowania oznaczeń kortyzolu w ślinie

- Diagnostyka hiperkortyzolemii (ocena rytmu dobowego kortyzolu oraz nocnych stężeń kortyzolu, ocena hamowania wydzielania kortyzolu w teście z deksametazonem)
- Diagnostyka czynnościowa osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej po stymulacji kory nadnerczy syntetycznym ACTH (test z synacthenem)
- Kontrola suplementacji w monitorowaniu skuteczności leczenia hydrokortyzonem
- Diagnostyka wrodzonych zaburzeń metabolicznych (niedoboru 21-hydroksylazy) u dzieci – oznaczenia kortyzolu i 17-OH progesteronu w ślinie
- Ocena stężenia kortyzolu jako hormonu stresu
- Przytoczone powyżej przykłady przydatności oznaczeń kortyzolu w ślinie to tylko niektóre potencjalne możliwości, jakie stwarza ta metoda.

tyzolu w ślinie, co pozwala na wielodniowe przechowywanie i transport próbek bez zamrażania.

Kiedy należy rozważyć oznaczenie kortyzolu w ślinie?

Kortyzol w ślinie powinniśmy oznaczać w sytuacjach wielokrotnych pomiarów, w których nie planujemy innych oznaczeń wymagających pobrania krwi lub ich ilość jest ograniczona. Np. podczas monitorowania rytmu dobowego kortyzolu, monitorowania funkcji układu endokrynnego przy użyciu testów dynamicznych lub stosowania kortyzolu jako leku oraz gdy istotne jest określenie frakcji wolnej (biodostępnej) kortyzolu.

Korzyści z oznaczania kortyzolu w ślinie

Ze względu na możliwość nieinwazyjnego pobrania próbki w warunkach domowych podstawowe korzyści z oznaczania kortyzolu w ślinie związane są z podwyższeniem komfortu pacjenta oraz ograniczeniem kosztów szpitalnych i ambulatoryjnych.

Zagrożenia i ograniczenia

Zagrożenia wynikają przede wszystkim z możliwości zwiększenia błędu przedlaboratoryjnego na skutek przeniesienia odpowiedzialności za prawidłowe pobranie materiału i dostarczenie próbki do laboratorium na pacjenta, co ogranicza tę grupę do pacjentów świadomych i odpowiednio przeszkolonych. Wydaje się również koniecznym opracowanie bardziej szczegółowych niż dla surowicy kryteriów, kiedy można wykonywać oznaczenia w ślinie oraz wyszczególnienie dodatkowych czynników, takich jak pH próbki,

stres, wysiłek, dieta, pora dnia oraz wpływ leków, które mogą zmienić wynik oznaczenia. Trzeba pamiętać również o tym, że stężenie kortyzolu w surowicy z reguły wielokrotnie przekracza jego stężenie w ślinie. Dlatego do badań nie należy używać próbek śliny zanieczyszczonej krwią np. na skutek zranień w jamie ustnej lub krwawienia z dziąseł, które mogą występować po umyciu zębów lub wizycie u dentysty. Z drugiej jednak strony proste testy paskowe stwierdzające obecność hemoglobiny pozwalają na eliminację tego rodzaju zanieczyszczonych próbek śliny.

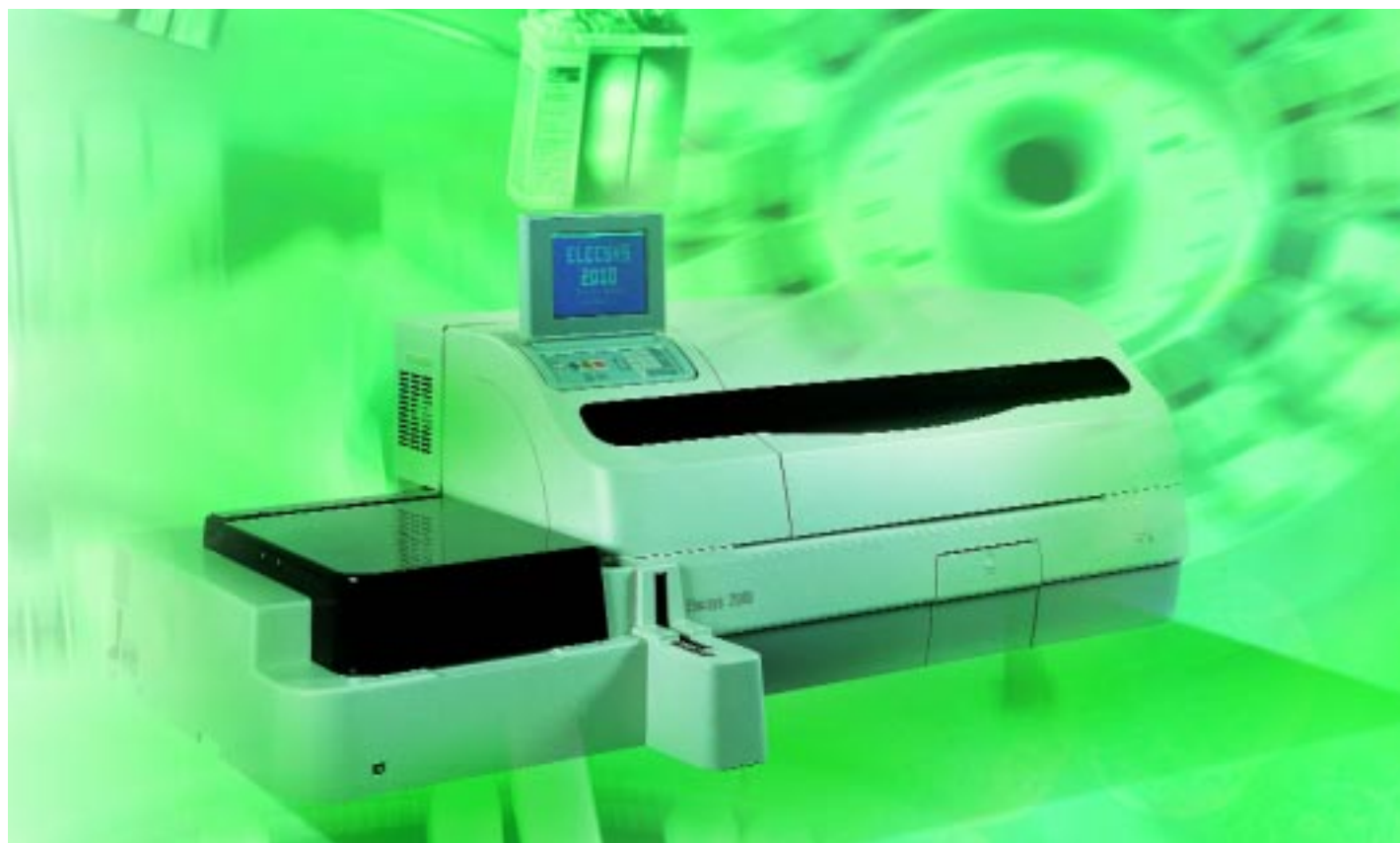
Elecsys Cortisol

Pierwszy ultraczuły test automatyczny do oznaczania kortyzolu w surowicy, moczu oraz ślinie

czas oznaczania:	18 min.
czułość metody:	0,5 nmol/L (0,018 µg/dl)

Wartości prawidłowe w ślinie (5–95 percentyl):

w godz. 8:00–10:00	1,90–19,1 nmol/L (0,07–0,69 µg/dl)
w godz. 14:30–15:30	2,05–11,9 nmol/L (0,07–0,43 µg/dl)



Elecsys 2010

Rola wirusów brodawczaka w karcinogenezie szyjki macicy cz. I

Witold Kędzia, Agata Józefiak, Anna Goździcka-Józefiak, Pracownia Patafizjologii Szyjki Macicy, GPSK, Akademia Medyczna w Poznaniu

Streszczenie

Rodzina wirusów ludzkiego brodawczaka (*papilloma*) złożona jest z dużej liczby typów różniących się od siebie, z których każdy związany jest z charakterystycznymi zmianami zlokalizowanymi w nabłonku. Każdy z poznanych typów wirusów *papilloma* odznacza się wysoką specyficznością lokalizacji zakażenia i zmian chorobowych jakie wywołuje. Zakażenie HPV typami 6 i 11 jest najczęściej związane z rozwojem łagodnych zmian określanych jako kłykciny. Obecność HPV 16 i 18 bardzo często współistnieje z dysplazją szyjki macicy i progresją nowotworową. Genom wirusa *papilloma* tworzy kłosa podwójna nić DNA. Poszczególne otwarte ramki odczytu zlokalizowane są tylko na jednej nici DNA. Kodująca nić DNA zawiera od 8 do 10 otwartych ramek odczytu, które biorą udział w translacji. Spośród nich tylko 6 do 8 otwartych ramek odczytu odpowiada za syntezę wczesnych białek wirusowych, a 2 ramki biorą udział w powstawaniu białek późnych. Udział HPV 16 i 18 w powstawaniu raka szyjki macicy jest dzisiaj niekwestionowany. Możliwy jest udział wirusów *papilloma* w powstawaniu innych nowotworów.

Wstęp

Narządy płciowe są miejscem często atakowanym przez bakterie, wirusy, pierwotniaki i grzyby. Wśród patogenów wirusowych szczególne zainteresowanie wzbudzają ludzkie wirusy brodawczaka (ang. *Human papillomavirus*, HPV), które są uważane za jeden z głównych czynników w etiologii raka szyjki macicy.

HPV należą do rodziny *Papovaviridae* i wykazują tropizm do komórek nabłonkowych skóry i błon śluzowych człowieka

oraz różnych gatunków zwierząt. Jest to związane z obecnością na powierzchni komórki specyficznych białek, które pełnią rolę swoistych wirusowych receptorów i występowaniem w komórce określonych czynników białkowych, biorących udział w regulacji replikacji cząstek wirusowych. Sugeruje się, że receptorami dla wirusa HPV mogą być integryny ze szczególnym wskazaniem na kompleks α -6, β -1, β -4¹. Wirusy brodawczaka zakażają warstwę podstawną komórek nabłonkowych a pełny ich cykl życiowy zachodzi tylko w zróżnicowanych keratynocytach. Znanych jest przeszło 100 typów HPV, które charakteryzując się dużą specyficznością wobec gospodarza. Ponad 20 typów HPV wykazuje tropizm do komórek nabłonka narządów płciowych ludzi. Wirusy te możemy podzielić na trzy grupy: o niskim potencjale onkogenym (HPV 6, 11, 42, 43, 44), średnim potencjale onkogenym (HPV 31, 33, 35, 51, 52, 58) i wysokim potencjale onkogenym (HPV 16, 18, 46, 56). Wirusy HPV obdarzone wysokim potencjałem onkogenym znajdują się głównie w komórkach raka szyjki macicy.

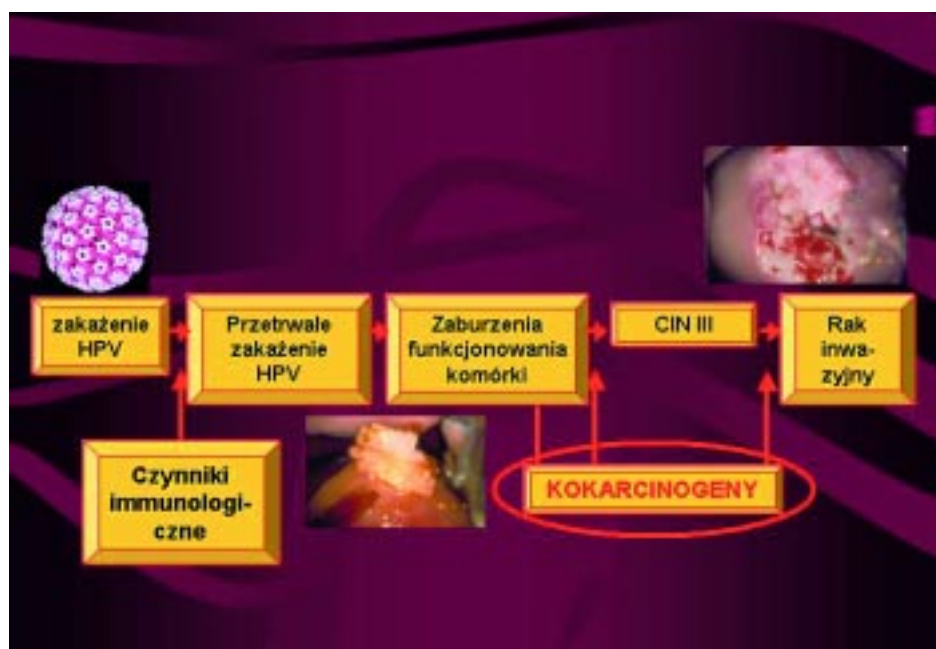
Epidemiologia

Dane epidemiologiczne omawiające rozpowszechnienie zakażeń HPV wśród kobiet różnią się znacząco od siebie. Rozbieżności te wynikają z kilku przyczyn. Do najważniejszych czynników o znaczeniu epidemiologicznym należą: wiek badanych kobiet, odmienności kulturowe badanych populacji, lokalizacja geograficzna, rozbieżności metodologiczne badań wirusowych obejmujące zagadnienia pobierania, przechowywania i analizowania materiału. Według różnych doniesień odsetek kobiet zakażonych HPV waha się pomiędzy 3,5%

a 75%². Istnieje szereg dobrze udokumentowanych doniesień, które niezbicie dowodzą, że częstość występowania infekcji HPV wzrasta w ciągu ostatnich 20 lat. Prawdopodobnie ta jest niezależna od lokalizacji geograficznej badanych populacji i można ją uwidocznić posługując się metodami diagnostyki wirusologicznej nawet diametralnie różniącymi się czułością i swoistością. To zjawisko epidemiologiczne jest tym bardziej niepokojące, ponieważ w równym stopniu dotyczy zakażeń typami nieonkogennymi, jak i onkogennymi wirusów. Analogiczne tendencje epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia infekcji HPV dotyczą populacji kobiet ciężarnych. Dowodzą tego m.in. badania serologiczne wykrywające obecność przeciwciał skierowanych przeciwko epitopom wysoko onkogenego typu HPV 16.

Czynniki ryzyka zakażenia HPV

Dobrze poznano i opisano czynniki ryzyka rozwoju zakażenia HPV. Do najważniejszych należy wiek i aktywność seksualna. Dlatego właśnie infekcja wirusowa HPV najczęściej dotyczy kobiet młodych między 19 a 30 rokiem życia, o wzmożonej aktywności seksualnej. Próg wiekowy wzrostu zachorowań na HPV ulega stalemu obniżaniu. Znaczące obniżenie występowania zakażenia HPV wśród kobiet następuje powyżej 35 roku życia. Średnia częstość zakażeń HPV oznaczanych za pomocą metody *Southern blot*, u kobiet między 19 a 30 rokiem życia wynosi od 39–31%. Współczynnik ten ulega znaczącemu obniżeniu do 10–17% u kobiet pomiędzy 35 a 45 rokiem życia. Inne czynniki zwiększające ryzyko zakażenia HPV to immunosupresja, antykoncepcja hormonalna, palenie tytoniu, niedobory wybranych mikroelementów w diecie (witamina



Udział HPV w procesie karcinogenezy wielowarstwowego nabłonka płaskiego szyjki macicy

A, B₁₂, B₆, C, kwas foliowy i inne). Ciąża w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia HPV. Dotyczy to zarówno aktywacji wirusów pozostających w **fazie życia utajonego**, jak i zakażeń pierwotnych. Sprzyja temu przejściowe upośledzenie odporności występujące w ciąży. W ciąży najczęściej aktywacji ulegają wirusy HPV 16, 18, 31, 33, 35. Natomiast najmniej zmian w częstości występowania zakażenia wirusowego u ciężarnych notuje się dla HPV 6 i 11³.

Cykl życiowy wirusa

Wrotami zakażenia wirusa brodawczaka ludzkiego są mikro- i makrouszkodzenia powodujące odsłonięcie warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego pokrywającego tarczę części pochwowej szyjki macicy lub innego nabłonka, w obrębie którego może rozwijać się zakażenie HPV (np. nabłonek wyściełający drogi oddechowe). Odsłonięcie głębokich warstw nabłonka umożliwia dotarcie cząstkom wirusa do komórek obficie wyposażonych w receptory dla czynników wzrostu. Okres inkubacji wirusa HPV, który następuje bezpośrednio po zakażeniu, prowadzi bezpośrednio do powstania objawów klinicznych lub subklinicznych zakażenia wirusowego. Komórkowe czynniki wzrostu są stymulatorami zmian prowadzących do rozwoju

zakażenia HPV. Wrota zakażenia wykorzystywane są następnie jako miejsce inkubacji, która może trwać od 3 tygodni do około 8 miesięcy⁴. Następująca po inkubacji aktywacja cyklu życiowego wirusa HPV objawia się intensywną replikacją wirusowego DNA. Prowadzi to do zwiększenia liczby koilocytów, czyli komórek z morfologicznymi znamionami zakażenia wirusowego w płytszych warstwach nabłonka. Maksymalne nagromadzenie wirusowego DNA występuje w komórkach tworzących kłykciny w stadium klinicznym choroby. Końcowym etapem cyklu życiowego wirusa HPV jest przygotowanie powielonych kopii DNA HPV, czyli wejście w etap zakaźny. Nagromadzone kopie DNA HPV zawierają cały niezbędny do dalszego przebywania w komórkach nowego gospodarza materiał genetyczny. Takie przygotowanie do „wysyłki” materiału genetycznego polega na opakowaniu DNA HPV w kapsyd białkowy i zmagazynowanie tak przygotowanych cząstek na powierzchni zakażonego nabłonka. Proces uwalniania cząstek wirusowych odbywa się z udziałem białka E 4. Jest ono zlokalizowane w nabłonku i powoduje miejscową destabilizację siateczki cytotkeratynowej, co umożliwia rozsiew przygotowanych cząstek HPV. Pierwotne zakażenie nie zawsze prowadzi do wystąpienia objawów choroby. Okres inkubacji

może zakończyć się pozostaniem wirusa brodawczaka ludzkiego w głębokich warstwach nabłonka bez klinicznej manifestacji choroby.

Stadia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego

W cyklu życiowym wirusa HPV wyróżniamy trzy stadia zaawansowania zakażenia: stadium subkliniczne, kliniczne i utajone. Kliniczna postać zakażenia manifestuje się zespołem typowych objawów takich jak: kłykciny kończyste, kłykciny płaskie zlokalizowane na sromie, w obrębie pochwy, na skórze ud i pośladków. Inne nietypowe lokalizacje zakażenia HPV to: okolica okołopaznokciowa, dystalny odcinek cewki moczowej, okrzętnica, jama ustna, skóra, drogi oddechowe. Rozpoznanie zakażenia HPV w stadium klinicznym stawiamy na podstawie obrazu makroskopowego. Stadium subkliniczne obejmuje zakażenie HPV, w którym charakterystyczne objawy kliniczne nie są w pełni wyrażone. W obrazie makroskopowym choroby dominują przeważnie kłykciny płaskie. Rozpoznanie zakażenia HPV na tym etapie jest możliwe w oparciu o wynik wymazu cytologicznego i badania kolposkopowego. Bardzo pomocne w rozpoznaniu zakażenia HPV w każdym stadium choroby jest wykonanie oceny histopatologicznej wycinków, pobranych pod kontrolą kolposkopu, z miejsc podejrzanych o zakażenie HPV. Użycie laboratoryjnej diagnostyki wirusologicznej jest niezbędne w sytuacji podejrzenia rozwoju zakażeń wirusowych w stadium utajonym lub istnienia choroby przetrwałej.

cd. w następnym numerze

Piśmiennictwo

1. Evander M., Frazer I., Payne E., Mei Y., Hengst K., McMillan N., *Journal of Virology*, 71, 2449-2456, 1997
2. Oconnor M.J., Stunkel W., Zimmermann H., Koh Ch., Bernard H., *Journal of Virology* 72, 1083-10092, 1998
3. Fife K., *Am J Obstet Gynecol* 174, 5, 1996
4. Baay M., *Cancer Immunol. Immunother.*, 44, 211, 1997

Odczynniki w szacie graficznej cobas

Jak już informowaliśmy w poprzednim wydaniu LabForum (nr 22) firma Roche Diagnostics zdecydowała się na wdrożenie strategii marki globalnej. Produkty Roche Diagnostics z dziedziny chemii klinicznej, immunochemii, parametrów krytycznych oraz diagnostyki molekularnej objęte będą wspólną marką **cobas**. Nazwa **cobas** obejmować będzie nie tylko analizatory z tych dziedzin, lecz także odczynniki i świadczone usługi (np. programy wspomagające pracę laboratorium).

Pierwszym krokiem we wdrażaniu marki **cobas** była premiera nowego analizatora **cobas** 6000 na targach MEDICA w 2004 roku. Kolejne kroki mają na celu ujednolicenie nazewnictwa dla nowych i istniejących produktów oraz zmianę ich wyglądu. Zmiany będą wprowadzane stopniowo począwszy od roku bieżącego do końca roku 2007.

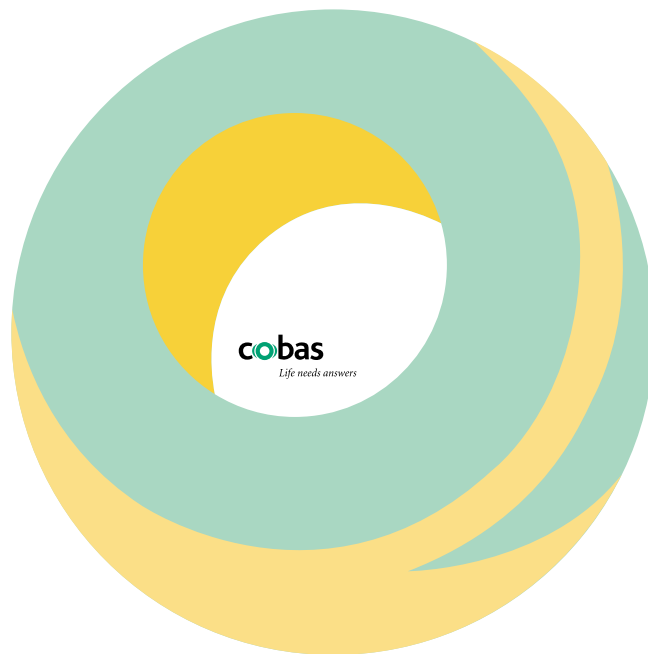
W roku 2005 pierwszą zmianą będzie nowa szata graficzna odczynników Elecsys. Skład, jakość, koncepcja i budowa odczynników Elecsys pozostają bez zmian.

Nowością jest natomiast ich nowy wygląd, czyli **cobas e design**. Ulotka dołączona do odczynników także zawiera nowy element w postaci logo **cobas** w prawym górnym rogu.

Wkrótce w laboratoriach znajdą się następujące odczynniki w szacie graficznej **cobas**:

- Elecsys HBsAg
- Elecsys Cortisol
- Elecsys Anti-HBc
- Elecsys PreciControl Bone
- Elecsys PreciControl Tumormarker
- Elecsys PreciControl MultiAnalyte
- Elecsys PreciControl Anti-HBc
- Elecsys PreciControl Anti-HBc IgM

Numery katalogowe dla wszystkich odczynników Elecsys pozostają bez zmian.



Celem wprowadzanych, a związanych z marką **cobas**, zmian jest ujednolicenie naszej oferty.

Dążymy do tego, by użytkownik dotychczasowych analizatorów **cobas** Integra i wprowadzanych platform analitycznych **cobas** miał do dyspozycji jeden, wspólny odczynnik. – Universal Reagent Cassette (URC). Odczynniki w kasetach nowej linii pojawią się w 2006 roku, ale już dziś przygotowujemy się do ich wprowadzenia. Różnica konstrukcyjna nowych **cobas c pack**, bo tak się będą nazywały nowe kasetki odczynnikowe, w stosunku do obecnie używanych jest niewielka, ale istotna. Stąd konieczne jest przystosowanie pracujących na rynku analizatorów Integra do nowego rodzaju kaset. Dostosowanie to polega na przeprowadzeniu procedury zmodyfikowania oprogramowania każdego analizatora. Nowe oprogramowanie we wszystkich typach analizatorów Cobas Integra umożliwi równoległe korzystanie z obecnie stosowanej i nowej kasetki odczynnikowej.

Kolejną zmianą dotyczącą odczynników jest pojawienie się odczynników Omni C w szacie graficznej **cobas**. Ale o tym poinformujemy w następnym numerze LabForum.



Nagroda Specjalna im. prof. dr Jana Sznajda „Za wybitne osiągnięcia w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej” w 2004 roku

Kapituła Nagrody Specjalnej im. prof. dr Jana Sznajda „Za wybitne osiągnięcia w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej” podjęła uchwałę o przyznaniu nagrody za rok 2004 prof. dr hab. n. med. Grażynie Odrowąż-Sypniewskiej uznając, że swoją działalnością naukowo-badawczą, dydaktyczną i organizacyjną przyczyniła się w istotny sposób nie tylko do rozwoju diagnostyki laboratoryjnej w regionie kujawsko-pomorskim, ale wniosła niekwestionowany wkład w rozwój tej dziedziny w naszym kraju.

W roku 1997 prof. dr hab. Grażyna Odrowąż-Sypniewska w wyniku konkursu została kierownikiem Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W roku 1999 została mianowana profesorem nadzwyczajnym Akademii Medycznej w Bydgoszczy, natomiast w 2004 r. została mianowana przez Prezydenta RP profesorem nauk medycznych w zakresie biologii medycznej. W latach 1999–2004 pełniła przez dwie kadencje funkcję Prodziekana Wydziału Farmaceutycznego, a w maju 2004 r. Rada Wydziału Farmaceutycznego wybrała Ją Dziekanem tego wydziału.

Zainteresowania badawczo-naukowe prof. dr hab. Grażyny Odrowąż-Sypniewskiej koncentrują się m.in. na zagadnieniach związanych z procesem rozrostu

tkanki tłuszczowej i jej metabolizmem w powiązaniu z występowaniem otyłości u zwierząt i ludzi, mechanizmami regulującymi rozrost tkanki tłuszczowej, które mogą prowadzić do nieodwracalnej w warunkach *in vivo* hiperplazji tej tkanki, aktywności adipogenną osocza zwierzęcego i ludzkiego oraz metabolizmem hormonów tarczycy w tkance tłuszczowej. Za cykl prac dotyczących mechanizmów rozwoju otyłości została w roku 1991 wyróżniona zespołową nagrodą naukową pierwszego stopnia, przyznaną przez Ministra Zdrowia. Drugą dziedzinę Jej aktywności naukowej stanowią badania metabolizmu tkanki kostnej w różnych jednostkach chorobowych, ocena użyteczności wyników oznaczeń biochemicznych markerów obrotu kostnego u chorych z osteoporozą, zaburzeniami obrotu kostnego u kobiet ciężarnych oraz u osób starszych ze złamaniami osteoporotycznymi a także u pacjentów z osteodystrofią, występującą w przebiegu niewydolności nerek.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Odrowąż-Sypniewska jest pierwszym autorem lub współautorem 89 opublikowanych prac naukowych (62 prac oryginalnych i 30 prac poglądowych), 12 spośród tych prac ukazało się w renomowanych czasopiśmie zagranicznych. Wyniki swoich

badan prof. G. Odrowąż-Sypniewska prezentowała również w postaci referatów względnie posterów na wielu kongresach i sympozjach naukowych, zarówno krajowych, jak i zagranicznych.

Prof. G. Odrowąż-Sypniewska wykazuje duże zaangażowanie w pracę dydaktyczną, wykłady i ćwiczenia z zakresu diagnostyki laboratoryjnej dla studentów III, IV i V roku kierunku analityki medycznej na Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W roku 2002 w uznaniu zasług na tym polu Rektor Akademii Medycznej przyznał Jej nagrodę za działalność dydaktyczną. Prof. G. Odrowąż-Sypniewska jest również wykładowcą na licznych kursach i szkoleniach podyplomowych.

Prof. dr hab. Grażyna Odrowąż-Sypniewska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskiego Naukowego Towarzystwa Otyłości i Przemiany Materii, Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą, Europejskiego Towarzystwa Badań Klinicznych, Amerykańskiego Towarzystwa Chemii Klinicznej Międzynarodowego Towarzystwa Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej. Będąc wiceprzewodniczącą Zarządu Głównego PTDL jest przedstawicielem narodowym towarzystwa w IFCC LM, będąc równocześnie przedstawicielem Polski w grupie EC4.