

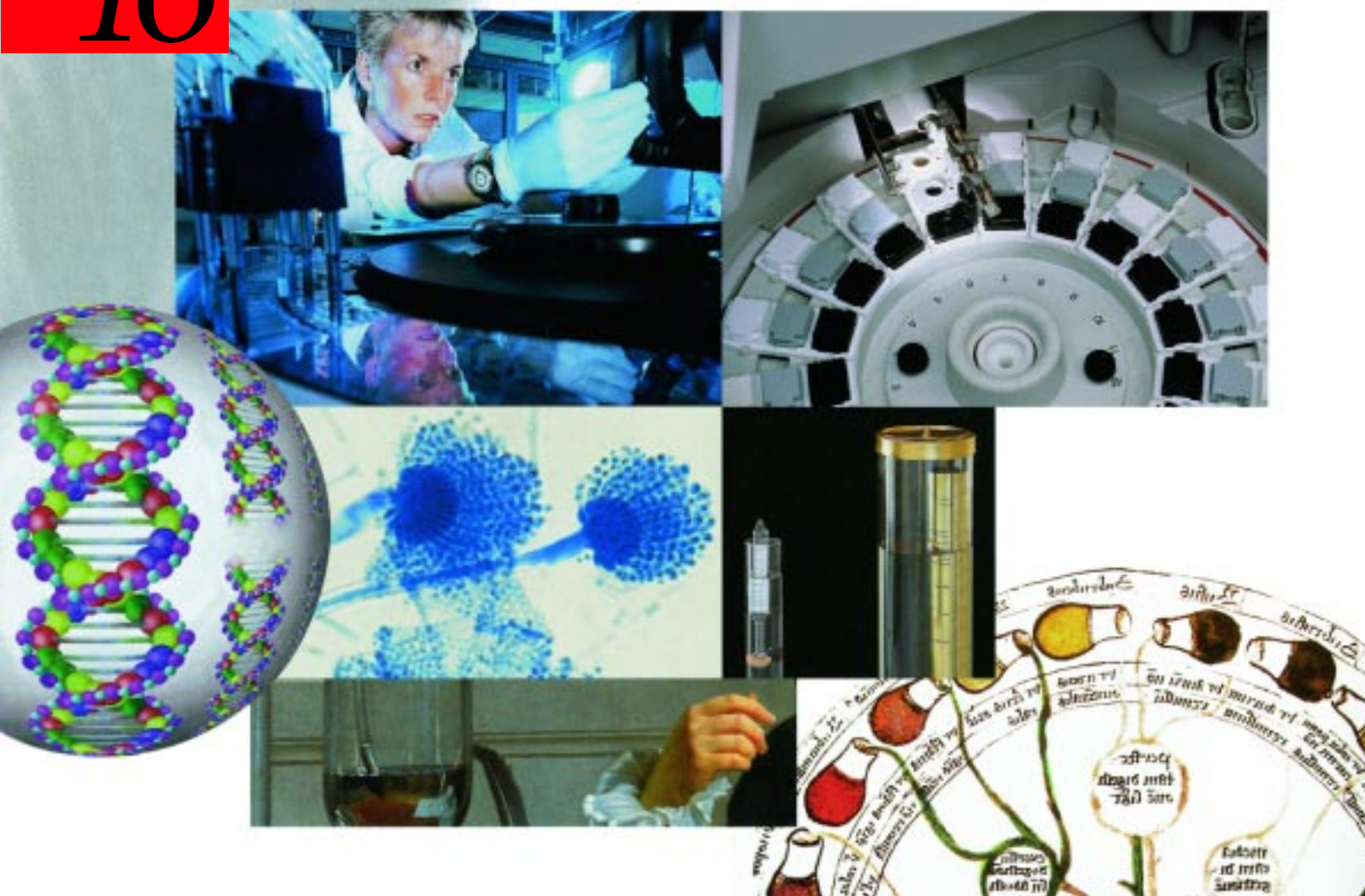
LabForum

IGEN w grupie Roche

ISSN 1644-8448

nakład: 1000 egz.

**Nr
16**





Gwarancja praw do technologii ECL



Diagnostics

Szanowni Państwo,

Jest mi niezmiernie miło poinformować, że długotrwały spór pomiędzy Roche Diagnostics a IGEN, dotyczący kwestii praw Roche Diagnostics do wykorzystywania technologii ECL (elektrochemiluminescencji), zakończył się zawarciem porozumienia pomiędzy stronami.

Zgodnie z jego warunkami Roche przejmie IGEN, zabezpieczając tym samym swoje prawa do technologii ECL stosowanej w systemach Elecsys.

Poprzez przejęcie IGEN-u Roche zapewni sobie nowe, bez wyłączości, całkowicie opłacane na całym świecie i wieczyste prawa, co pozwoli naszej firmie na kontynuację komercjalizacji technologii ECL na polu diagnostyki *in vitro*, jak również dalszą sprzedaż i rozwój linii produktowej Elecsys przeznaczonej dla laboratoriów komercyjnych, laboratoriów szpitalnych i banków krwi. Ponadto, Roche będzie teraz w stanie oferować i sprzedawać technologię ECL – w systemach immunochemicznych do placówek wykonujących badania *Point of Care* i gabinetów lekarskich.

Działając w oparciu o to porozumienie możemy teraz stworzyć solidną podstawę i oferować unikatową technologię na całym świecie. Już teraz możemy z całą świadomością stwierdzić, że zarówno lekarze jak i laboratoria mogą być w 100% pewni ciągłości dostaw systemów i odczynników linii Elecsys.

W ramach zawartego porozumienia IGEN wyraził zgodę na dalsze, swobodne używanie przez Roche technologii ECL, aż do czasu rzeczywistego przyłączenia firmy IGEN do Roche lub do momentu, kiedy umowa scalająca zostanie ostatecznie sfinalizowana. Z tego względu Roche będzie w stanie już teraz w pełni obsługiwać swoich, zarówno istniejących, jak i nowych klientów, nie czekając na ostateczne przyłączenie IGEN.

Chcielibyśmy podkreślić, iż w pełni doceniamy Państwa cierpliwość i zrozumienie zachodzących procesów. Jednocześnie oczekujemy okazji zaprezentowania i dostarczenia Państwu jeszcze szerszej oferty produktów immunodiagnostycznych.

Z poważaniem,

Andrzej Banaszkiewicz

Dyrektor Generalny

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

Spis treści:

Gwarancja praw do technologii ECL	2
Nowe trendy w rozwoju diagnostyki laboratoryjnej	3-4
Markery nowotworowe – sposoby postępowania przy zmianie metod oznaczeń	5-7
Różne oblicza antykoagulantu tocznia	8-10
Wydarzenia...	11
Światowy Konkurs Artystyczny dla dzieci i młodzieży	12

Nasz adres:

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.;
Centrum Biurowe „Klif”
ul. Okopowa 58/72, 01-042 Warszawa

centrala: tel. 0-22/531 48 00
faks 0-22/531 48 22

serwis: tel. 0-22/531 48 45
faks 0-22/531 48 53
dział zamówień: tel. 0-22/531 48 30-35
faks 0-22/531 48 37

internet: www.rochediagnostics.pl

Wywiad z...

Nowe trendy w rozwoju diagnostyki laboratoryjnej

Marek T. Paradowski – Kierownik Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Prezes Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Wiceprezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych

1. Jakie są zdaniem Pana Profesora najnowsze kierunki rozwoju diagnostyki laboratoryjnej?

Podczas ostatnich Kongresów Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej – międzynarodowego w Kyoto (Japonia) i europejskiego w Barcelonie – miałem okazję prześledzić trendy rozwoju tej dziedziny. Wydaje mi się, że zmiany zachodzą niezależnie w kilku kierunkach:

- pierwszy to zwiększanie zakresu badań laboratoryjnych o nowe parametry, oznaczane głównie metodami immunochemicznymi i wykorzystujące metody biologii molekularnej (PCR);
- drugi kierunek rozwoju diagnostyki laboratoryjnej to integracja badań – skupienie na jednym analizatorze maksymalnie dużej liczby możliwych oznaczeń, wykonywanych z jednej próbki i konsolidacja procesów analitycznych w laboratorium z ich pełną automatyzacją (duże systemy przedanalizacyjne sprzężone z pracującymi analizatorami);
- trzeci kierunek to zmniejszanie do niezbędnego minimum objętości badanej próbki oraz używanego odczynnika, czyli mikroanaliza prowadzona z coraz lepszą jakością analityczną. Warto w tym miejscu powiedzieć, że opracowano nową technikę analityczną nazwaną techniką *Microchip* lub *Biochip*. Zasada metody opiera się na równoczesnym, ilościowym oznaczeniu kilku, kilkunastu parametrów z niewielkiej objętości krwi na płytce;
- czwarty tor postępu to próby przerwania z centralnego laboratorium części oznaczeń, głównie parametrów krytycznych (elektrolity, RKZ, glukoza,

mleczany, hematokryt/hemoglobina, markery sercowe itp.) do pracowni analitycznych satelitarnych, pracujących w bliskim sąsiedztwie pacjenta (bezpośrednio na izbach przyjęć, OIOM-ach, salach operacyjnych, oddziałach szpitalnych) – jest to tzw. typ badań NPT (z ang. *Near Patient Testing*).

W Polsce warto zwrócić uwagę na dwa kierunki:

- zmniejszanie ilości badań wykonywanych przez laboratoria satelitarne (prawdopodobnie ze względów ekonomicznych lub braku rozwiązań organizacyjnych);
- zdecydowane wkroczenie laboratoriów, szczególnie tych większych, w nowoczesność. Mówimy o wyposażeniu ich w dobre analizatory i budowaniu infrastruktury włącznie z systemami informatycznymi. Jest to spowodowane najprawdopodobniej możliwościami ZOZ-ów, które często dzierżawią aparaty i coraz chętniej ubiegają się o akredytację.

2. Jaki wpływ na jakość analityczną wyniku ma faza przedlaboratoryjna?

Liczne badania naukowe prowadzone w różnych ośrodkach w Europie i Stanach Zjednoczonych udowadniają, że etap przedlaboratoryjny ma bardzo duży wpływ na wartość wyniku. Badania prowadzone na wielotysięcznym materiale wykazały, że faza ta odpowiada za 30 do 70% wyników niepoprawnych. Są to ogromnie niepokojące dane, świadczące, że wszystkie czynności wstępne poczynwszy od przygotowania pacjenta do badania przez pobranie materiału, jego przechowywanie i transport, wykonywane przez

lekarza lub pielęgniarkę, mają decydujący wpływ na wiarygodność wyniku. Spośród tych czynności wydaje się, że warunki transportu odgrywają najważniejszą rolę w uzyskaniu analitycznie poprawnego wyniku. Udowodniono to w takich krajach jak Szwecja czy kraje Europy Zachodniej.

3. Czy w związku z tym można powiedzieć, że w Polsce badania laboratoryjne są wykonywane głównie w systemie scentralizowanym?

Tak, taki system jest w naszych warunkach systemem wiodącym. Przemawiają za nim: aspekt ekonomiczny, trudne do przełamania przyzwyczajenia, zarówno lekarzy jak i diagnostów laboratoryjnych oraz brak wzorców organizacyjnych. Jednak system scentralizowany ma też wady. Są to: często długi czas oczekiwania lekarza na wynik (z ang. *turn around time*, TAT) szczególnie w rozproszonych placówkach służby zdrowia z dużą odległością od laboratorium, brak szybkiej konfrontacji wyniku badania ze stanem klinicznym pacjenta i pojawiające się, przy złej organizacji pracy, trudności w realizacji zleceń na badania pilne.

4. Jeśli pojawiają się trudności w wykonywaniu badań w systemie scentralizowanym to czy istnieje inny system pozwalający ich uniknąć?

Tak, taki system istnieje. Są to, jak już wspomniałem, badania laboratoryjne wykonywane poza laboratorium centralnym czyli laboratoryjne badania rozproszone (NPT czyli *Near Patient Testing*). Takie badania wykonuje się w szpitalach bezpośrednio przy łóżku chorego, w stanach za-

grożenia życia, w gabinetach lekarza domowego czy w domu pacjenta. Zaletą tego systemu jest duża dostępność badań bezpośrednio przy łóżku chorego, a więc pilnych, z krótkim TAT i możliwością bezpośredniej weryfikacji wyniku ze stanem klinicznym pacjenta.

5. Jakie testy zaliczane są więc do badań NPT?

Badania NPT należą do grupy oznaczeń wykonywanych w miejscu i czasie kontaktu lekarza z pacjentem (najczęściej w szpitalu) w stanie zagrożenia jego życia. Należą do nich badania obejmujące tzw. parametry krytyczne, takie jak: parametry RKZ, elektrolity, mocznik, glukoza, mleczany, hemoglobina czy nawet oznaczenia specjalistyczne typu troponiny, mioglobina. Celem jest przede wszystkim szybkie dostarczenie lekarzowi wyniku, czyli skrócenie TAT, co pozwala na podjęcie właściwej decyzji klinicznej. Łatwy dostęp lekarza do wyniku i bezpośrednia jego konfrontacja ze stanem klinicznym pacjenta, np. na OIOM-ie, daje gwarancję właściwej opieki lekarskiej właśnie u chorych wymagających intensywnej opieki medycznej.

W krajach wysoko rozwiniętych badania te stanowią 10 i więcej procent ogólnej liczby zleconych oznaczeń. W polskich warunkach analizy tego typu są jeszcze mało popularne, a ogólna ich liczba stanowi 1–2% wszystkich wykonywanych badań laboratoryjnych. Osobiście sędzę, że i w Polsce diagnostyka typu NPT winna być częściej wykorzystywana, zwłaszcza w zakresie oznaczeń poziomu cukru czy badań gazometrycznych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, kardiologicznych czy w szpitalnych oddziałach ratunkowych i powinna już stać się normą. Poza aspektem ekonomicznym oznaczenia tego typu mają wiele wspomnianych wcześniej zalet. Należy podkreślić, że nie ograniczają roli laboratoriów pod warunkiem dobrej organizacji pracy na linii kierownik laboratorium – lekarz klinicysta.

6. Kto w Pana ocenie odpowiada za jakość analityczną wyniku uzyskanego w systemie NPT?



Powinna istnieć zasada, że za jakość analityczną wyniku odpowiada kierownik laboratorium centralnego. Dotyczy to zarówno sytuacji, w której oznaczenie wykonane jest w laboratorium centralnym jak również w systemie badań rozproszonych. W USA oraz w krajach Unii Europejskiej próbuje się od lat stworzyć system, w którym kierownik laboratorium centralnego nadzoruje pracę wszystkich badań rozproszonych (najczęściej poprzez system informatyczny) i to on odpowiada za jego jakość analityczną. Zgodnie z tą koncepcją przyjmuje się, że wynik uzyskany z tej samej próbki materiału w każdym laboratorium (pracowni) pracującym w systemie rozproszonym szpitala odpowiada wynikowi uzyskanemu w laboratorium centralnym. Wtedy istnienie takiego systemu jest sensowne i przynosić może określone korzyści dla lekarza i pacjenta. W Polsce nie ma jeszcze ujednoliconej w tym zakresie organizacji pracy, choć wskazany kierunek, który zaczyna obowiązywać już w niektórych krajach, ma szansę zaistnieć i u nas.

7. Jak należy umiejscowić organizację badań NPT w szpitalu? Jak interpretować różne opinie dotyczące wartości i poprawności wyników badań?

Diagnostyka NPT w szpitalach jest najczęściej lokalizowana w Izbach Przyjęć, OIOM-ach, Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych, rzadziej na salach operacyjnych, oddziałach chorób sercowo-naczyniowych, chirurgicznych. Chciałbym zwrócić uwagę, że współczesny sprzęt przeznaczony do tego typu badań oraz zestawy odczynnikowe zapewniają nie tylko łatwość obsługi ale również dobrą jakość analityczną wyniku, porówny-

walną z jakością uzyskaną w laboratorium centralnym. Pod jednym wszakże warunkiem, że aparaty są właściwie użytkowane i konserwowane oraz wyniki ustawicznie poddawane są kontroli jakości badań. Pragnę w tym miejscu zwrócić uwagę na podstawową zasadę przy wykorzystywaniu testów typu NPT; wynik uzyskiwany w jakimkolwiek miejscu badań rozproszonych, czyli w innym miejscu niż laboratorium centralne, jest wynikiem wyłącznie na użytek lekarza prowadzącego.

*Prof. dr hab. n. med. Marek Paradowski
wieloletni wykładowca
i nauczyciel akademicki,
Kierownik Katedry Diagnostyki
Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi, Prezes Polskiego Towarzystwa
Diagnostyki Laboratoryjnej,
Wiceprezes Krajowej Rady Diagnostów
Laboratoryjnych, Konsultant Wojskowy
Służby Zdrowia w dziedzinie diagnostyki
laboratoryjnej.*

Immunodiagnostyka

Markery nowotworowe – sposoby postępowania przy zmianie metod oznaczeń

Jan Kulpa, Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

W komórkach ulegających transformacji nowotworowej może dochodzić do wzmożonej ekspresji genów, przez które kodowane białka są w znacznych ilościach wytwarzane w komórkach prawidłowych tylko na pewnych etapach ich rozwoju, a po uzyskaniu przez nie dojrzałości ich synteza ulega częściowemu lub całkowitemu zablokowaniu. Te substancje to antygeny towarzyszące nowotworom. Mogą one być uwalniane do krążenia. Jeżeli ich stężenie w płynach ustrojowych, a zwłaszcza w osoczu spełnia określone kryteria, to mogą być zaliczone do krążących markerów nowotworowych.

Badania krążących markerów nowotworowych znalazły współcześnie trwałe miejsce w diagnostyce chorych na nowotwory złośliwe. Możliwości wykorzystania wyników oznaczeń większości z poznanych markerów nowotworowych dla wykrywania nowotworów w populacji jak i grupach wysokiego zagrożenia nowotworami złośliwymi ze względu na relatywnie niską czułość i swoistość diagnostyczną są nader ograniczone. Ponadto rezultaty podejmowanych w tej dziedzinie prób są kontrowersyjne. Stwierdzenie to nie neguje bynajmniej użyteczności badań czy to swoistego antygenu sterczowego (PSA) w kompleksie z badaniem przezodbytniczym i ultrasonograficznym dla wykrywania raka stercza u mężczyzn z grup wysokiego ryzyka, czy oznaczeń CA 125 łącznie z badaniem ginekologicznym i ultrasonograficznym u kobiet po menopauzie w kierunku wykrycia raka jajnika. Przydatność badań markerów nowotworowych w celu ustalenia rozpoznania, a także oceny stadium zaawansowania choroby jest ograniczona; wyniki ich badań stanowią w tym zakresie jedynie informację o charakterze dodatko-

wym, uzupełniającym. Rozpoznanie choroby nowotworowej może być ustalone wyłącznie na podstawie badania mikroskopowego materiału tkankowego, uzyskanego w drodze biopsji względnie podczas operacji. Chociaż z założenia stężenie markera powinno pozostawać proporcjonalne do liczby komórek zdolnych do jego wytwarzania, a zatem z pewnym przybliżeniem do liczby komórek nowotworowych, a jeszcze z dalszym przybliżeniem do wielkości guza, a w końcu do stadium zaawansowania choroby, to jednak zakresy wahań stężenia markerów w poszczególnych stadiach zaawansowania w znacznym stopniu zachodzą na siebie. Zatem na podstawie wyniku badania markera nie można u indywidualnego chorego ustalić stadium zaawansowania choroby; wysokie stężenie markera jedynie z pewnym prawdopodobieństwem wskazuje na zaawansowany proces chorobowy. Powszeczną akceptację natomiast zyskały badania markerów nowotworowych dla monitorowania przebiegu choroby, oceny reakcji na leczenie podstawowe i kontroli chorych po tym leczeniu celem wczesnego wykrycia wznowy i/lub odległych przerzutów, dla monitorowania i oceny reakcji chorych na leczenie uzupełniające. Wyjątkowo podwyższone stężenie markera – w czasie wynikającym z jego półokresu zaniku – powinno po leczeniu (zabieg chirurgiczny, radioterapia radykalna), w założeniu usuwającym z organizmu wszystkie komórki nowotworowe obniżyć się do wartości spotykanych u ludzi zdrowych. Utrzymujące się w kolejnych badaniach kontrolnych niskie stężenie potwierdza radykalność zastosowanego leczenia. Jakkolwiek należy zaznaczyć, że niskie stężenie markera nie wyklucza obecności aktywnego procesu chorobowego; ujemna

wartość predykcyjna niskiego stężenia dla wykluczenia aktywnego procesu chorobowego dla większości markerów nie jest zbyt wysoka. Wzrost stężenia markera w trakcie kontroli chorych, utrzymujący się w kolejnych badaniach o zwiększonej częstotliwości, ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną dla potwierdzenia reaktywizacji procesu chorobowego, a na podstawie oceny dynamiki tego procesu można stwierdzić czy ma miejsce wznowa lokoregionalna czy też rozwijają się odległe przerzuty. U znacznego odsetka chorych wzrost stężenia markera jest pierwszym sygnałem aktywizacji procesu chorobowego, wyprzedzającym manifestację objawów klinicznych, czy radiologicznych. Na podstawie zmian stężenia markera można również ocenić reakcję chorych na chemioterapię. Dobrej reakcji na leczenie, remisji towarzyszy spadek stężenia markera, podczas gdy jego utrzymywanie się na niezmiennym poziomie lub wzrost są uznawane za wykładnik braku reakcji na leczenie lub progresji.

Badania markerów w kontroli chorych na nowotwory w założeniu powinny być prowadzone ze zmniejszającą się stopniowo częstotliwością do 5 lat po leczeniu podstawowym. Wynik oznaczenia markerów stanowi jeden z elementów kompleksu badań, na podstawie których podejmowane są często określone decyzje terapeutyczne. Stwarza to wysokie wymagania odnośnie jakości wyników badań, a zwłaszcza ich precyzji. Jedną z możliwości spełnienia w pewnej mierze tych wymagań – relatywnie najprostszą – jest korzystanie przez cały czas z tych samych, pochodzących od jednego wytwórcy, zestawów odczynnikowych, a także systemów pomiarowych; błąd popełniany przy oznaczeniach jest wówczas relatywnie sta-

ły. Jednak niekiedy – z różnych powodów – pojawia się konieczność zmiany odczynników jak i systemów pomiarowych. Jest to problem nastroczający różne trudności. Wyniki oznaczeń markera uzyskane nowo wprowadzaną metodą mogą się różnić w swoich wartościach liczbowych od tych, które otrzymywano przy poprzednio stosowanej metodzie. Przez termin metoda dla większości wykonywanych oznaczeń markerów należy rozumieć obecnie kompleks: zestawy odczynnikowe i system pomiarowy (analyzer immunochemiczny). Metody badań markerów nie są w pełni wystandaryzowane. Zagadnieniem znacznie bardziej złożonym w porównaniu do innych metod wykorzystywanych w diagnostyce biochemicznej jest standaryzacja metod immunochemicznych, jakie są stosowane zasadniczo wyłącznie w oznaczeniach markerów nowotworowych. Dla większości znanych markerów brak jest jednoznacznie zdefiniowanych wzorców, tylko dla pojedynczych z nich istnieją wzorce I-rzędowe, zarejestrowane przez Światową Organizację Zdrowia (np. CEA, AFP, PSA). Wzorce I-rzędowe wykorzystywane są m.in. do kalibracji wzorców II-rzędowych, które z kolei znajdują zastosowanie do kalibracji wzorców stosowanych w zestawach odczynnikowych. Zapewnia to relatywnie wysoką porównywalność metod oznaczeń tych markerów. Dla szeregu jednak markerów stosowane przy przygotowaniu zestawów odczynnikowych wzorce nie są w pełni zdefiniowane i to może być jednym ze źródeł znacznych nawet różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi w różnych metodach pomiarowych.

Następną przyczyną ograniczeń w porównywalności wyników uzyskiwanych różnymi metodami są różnice w jakości i reaktywności stosowanych w zestawach odczynnikowych przeciwciał (poli- i monoklonalne), zarówno jako łowikowe jak i detekcyjne, związane ze znacznikiem. Mogą one cechować się różną swoistością i powinowactwem. Nawet przeciwciała pochodzące od tego samego wytwórcy, użyte w porównywanych zestawach odczynnikowych mogą wykazywać różnice w zdolności wiązania jakiegoś epitopu na powierzchni antygenu. W oddziaływaniu

przeciwciała z epitopem uczestniczą różne siły, na których natężenie mogą mieć wpływ czynniki związane ze środowiskiem mieszaniny reakcyjnej (np. siła jonowa, pH, temperatura).

Na różnice w wynikach uzyskiwanych różnymi metodami będą miały wpływ także warunki przebiegu reakcji antygen–przeciwciała. Ta reakcja przebiega zgodnie z prawem działania mas, a na ustalenie stanu równowagi ma wpływ wiele czynników.

$$K_a = [Ag - Ab] / [Ag] \cdot [Ab]$$

gdzie $[Ag]$, $[Ab]$, $[Ag - Ab]$ to odpowiednio stężenie antygenu, stężenie przeciwciała, stężenie kompleksu: antygen–przeciwciała, K_a – stała równowagi.

Czas, temperatura, powierzchnia czynna kontaktu przeciwciała i antygenu mogą mieć wpływ na ustalenie stanu równowagi.

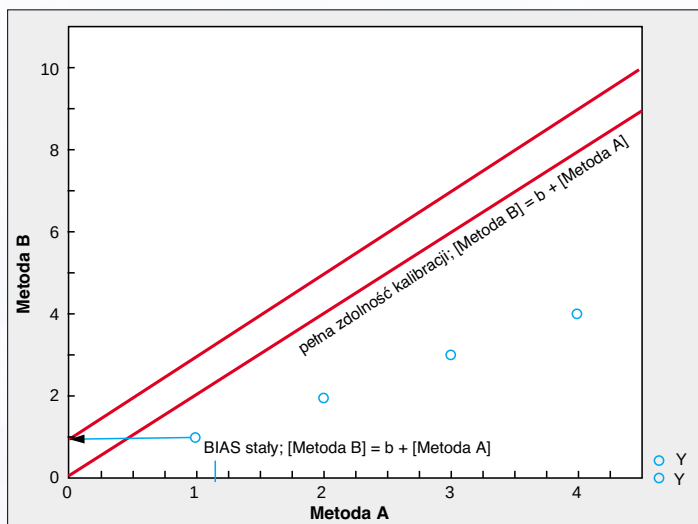
Różnice we własnościach wzorca II-rzędowego użytego do kalibracji wzorców stosowanych w zestawach odczynnikowych, różnice we własnościach przeciwciał w nich stosowanych, a także różnice w warunkach przebiegu reakcji leżą u podstaw ewentualnych rozbieżności w wynikach oznaczeń stężenia markera uzyskanych dwoma metodami. Jakże więc należy podjąć działania, aby można było zmienić metodę pomiarową, a zatem przejść na wykorzystywanie innych zestawów odczynnikowych i inny system pomiarowy?

Pierwszym etapem jest porównanie informacji podawanych w instrukcjach dołączanych do zestawów odnośnie zakresu stężeń wzorców, stosowanych przeciwciał, czułości analitycznej i funkcjonalnej metody, zakresu względnie rozkładu wartości spotykanych u ludzi zdrowych. Jeżeli te dane zostały sprawdzone i nie wykazują drastycznych różnic można przystąpić do wykonania badań porównawczych. Podstawowym warunkiem jest zapewnienie możliwości wykonania równoległych badań za pomocą obu metod, czyli zapewnienie dostępności zestawów odczynników „na zakładkę”. W idealnych warunkach należałoby poprzedzić właściwe porównanie obu metod badaniami ich dokładności i precyzji. Jednak zazwyczaj nie ma możliwości przeprowa-

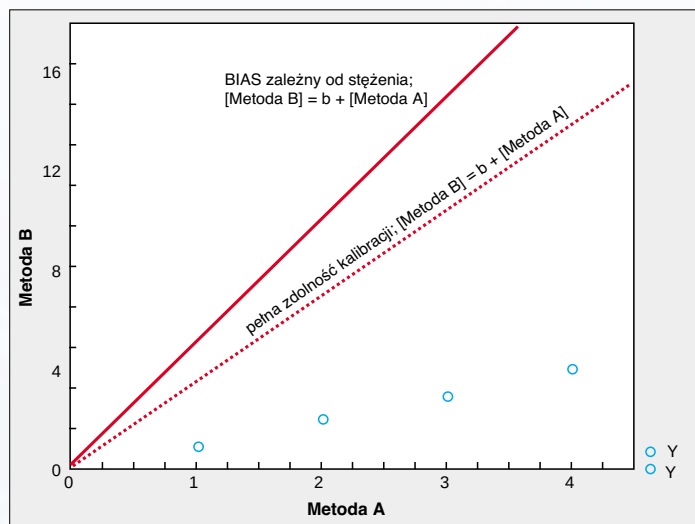
dzenia tego typu ocen. Ograniczamy się do wykonania równoległych oznaczeń w próbkach surowic krwi pobieranej od osób diagnozowanych lub kontrolowanych w danej placówce. Badania tego typu powinny być wykonane na odpowiednio licznej grupie próbek surowic, pochodzących zarówno od chorych jak i osób należących do grupy referencyjnej, a zakres wahań mierzonych stężeń markera powinien być odpowiednio szeroki, pokrywający się, przynajmniej z zakresem stężeń wzorców stosowanych w porównywanych metodach. Badania te nie powinny być wykonywane w jednej serii, ale co najmniej w dwóch lub jeszcze lepiej w kilku seriach pomiarowych. Czyni to wyniki przeprowadzonego porównania bardziej wiarygodnymi.

Wyniki tych badań porównawczych muszą być poddane opracowaniu statystycznemu, obejmującemu zarówno analizę zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi obu metodami jak i ocenę istotności różnic pomiędzy wynikami. W założeniu zależność pomiędzy wynikami pomiarów tego samego składnika dwoma metodami powinna mieć charakter prostoliniowy. Stąd przeprowadza się rachunek regresji prostoliniowej i korelacji. Wysoki, bliski jedności współczynnik korelacji jest tylko miarą siły związku pomiędzy wynikami uzyskanymi obu metodami, natomiast analiza współczynników – nachyleniowego i odcinającego – równania regresji opisującego tę zależność dostarcza szeregu informacji o jej charakterze. Jeżeli wyniki uzyskane obu metodami są identyczne to współczynnik nachyleniowy równania regresji powinien być równy jedności, a współczynnik odcinający równy zeru. Prosta opisana takim równaniem przebiega od punktu przecięcia się osi wykresu pod kątem 45°. Jednak ze względu na powyżej wymienione przyczyny jak i błędy, jakimi opatrzone są metody pomiarowe, stosunkowo rzadko spotykamy się z taką sytuacją. Nachyleniowy współczynnik równania regresji większy od jedności oznacza, że metoda (Metoda A), którą wcześniej posługiwaliśmy się dawała wyniki o pewien stały procent niższe aniżeli ta, którą (Metoda B) chcemy obecnie wdrożyć (ryc. 1). Jeżeli natomiast prosta

Ryc. 1. Wykres zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi metodą A i metodą B – różnice proporcjonalne do zakresu mierzonych stężeń.



Ryc. 2. Wykres zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi metodą A i metodą B przy stałej bezwzględnej różnicy w mierzonych stężeniach.



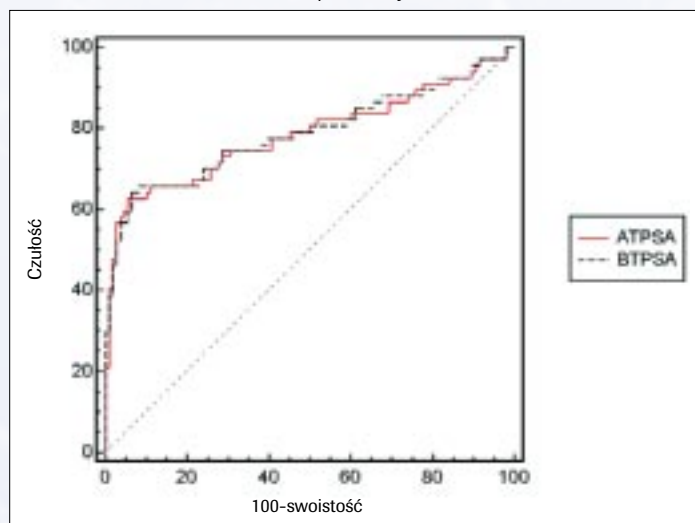
regresji przebiega równolegle do prostej opisującej idealną zgodność obu metod, to oznacza, że wyniki uzyskane przy zastosowaniu metody B są o stałą wartość bezwzględną wyższe od uzyskanych metodą A (ryc. 2). Naturalnie opisane na rycinach przykłady nie wyczerpują wszystkich możliwości jakie spotyka się przy porównywaniu metod. W praktyce wartość współczynnika odcinającego równania regresji jest niekiedy w przeliczeniach wyników uzyskanych jedną metodą na drugą zanedbywana, zwłaszcza jeżeli stanowi ona tylko nieznaczny odsetek w stosunku do stężeń markera spotykanych najczęściej u chorych. Przyjmuje się wówczas, że współczynnik nachyleniowy jest współczynnikiem, przez który należy podzielić wynik uzyskany metodą wprowadzaną, aby go przeliczyć na metodę dotychczas używaną. Taki sposób postępowania nie jest dopuszczalny. Dodatkowe uzupełnienie analizy regresji stanowi ocena istotności różnic pomiędzy parami wyników dla tej samej próbki surowicy uzyskanych porównywanymi metodami. Najczęściej stosuje się test t-Studenta dla wyników zależnych.

Przedstawiona metoda porównania wyników pochodzących z dwóch metod pomiarowych w oparciu o rachunek regresji prostoliniowej i korelacji jest postępowaniem uproszczonym. Bardziej wnikliwą formę analizy zależności pomiędzy dwoma metodami pomiarowymi zaproponowali Bland i Altman (Lancet, 1986;

307–310). Według nich należy najpierw zestawzić wyniki parami, następnie dla poszczególnych par wyliczyć wartość średniej arytmetycznej, następnie wartość różnicy pomiędzy wynikami uzyskanymi obu metodami i odsetki jakie te różnice stanowią w stosunku do wyliczonych wartości średnich arytmetycznych. Uzyskane dane nanosi się na wykres, w którym zmienną niezależną są wartości średnich arytmetycznych, a zmienną zależną odsetki różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi obu metodami w stosunku do wyliczonej z nich średniej. Analiza tak skonstruowanego wykresu umożliwia precyzyjną ocenę w zakresie jakich stężeń badanego markera zgodność wyników uzyskanych obu metodami jest w pełni zadowalająca, a w jakim nie spełnia oczekiwań.

Dla pełnej poprawności procesu porównania dwóch metod oznaczeń tego samego markera należałoby zasadniczo poddać ocenie również użyteczność diagnostyczną uzyskanych wyników, tj. ich

Ryc. 3. Krzywe ROC dla porównania czułości i swoistości diagnostycznej wyników oznaczeń markera dwoma metodami pomiarowymi.



czułość, swoistość, dokładność diagnostyczną. W tym celu należy wykreślić dla obu metod krzywe ROC (*receiver operating characteristics*), wyliczyć dla każdej z nich pola powierzchni pod krzywymi i dokonać oceny istotności różnic testem Wilcozona. Przykład takiej weryfikacji użyteczności diagnostycznej podano na rycinie 3. Jest rzeczą oczywistą, że takie oceny przeprowadzają tylko pojedyncze, specjalizujące się w tego rodzaju badaniach placówki. Wymaga to znacznie większych liczbowo grup chorych i odpowiednio dobranych grup referencyjnych, a także wiąże się z relatywnie wysokimi nakładami finansowymi.

Koagulologia

Różne oblicza antykoagulantu tocznia, cz. I

DA Triplett, Dyrektor Midwest Hemostasis and Thrombosis Laboratories

Lupus antycoagulant (antykoagulant tocznia – LA) jest immunoglobuliną, która wykazuje *in vitro* działanie hamujące na niektóre testy z zakresu układu krzepnięcia zależne od fosfolipidów. Każdy lekarz w swojej praktyce może spotkać się z chorym, u którego wystąpienie takich objawów klinicznych jak: zakrzepica żylna i/lub tętnicza, nawykowe poronienia, przejściowe incydenty niedokrwienne mózgu i inne wiąże się z obecnością LA. Przeciwciała o aktywności antykoagulantu tocznia oraz przeciwciała antykardiolipinowe (ACA) zostały uznane za główne czynniki usposabiające do wystąpienia trombofilii nabytej. Sprawia to, że bardzo istotna staje się właściwa współpraca pomiędzy lekarzem klinicystą a laboratorium oraz ustalenie schematu postępowania przy wykrywaniu LA i ACA. Zasady diagnostyki laboratoryjnej jakie wymagane są przy wykrywaniu antykoagulantu tocznia, opracowane przez Podkomisję ds. Lupus Anticoagulant (SSC) ujęte zostały w cztery następujące po sobie etapy: testy przesiewowe; badania przeznaczone do wykrycia obecności inhibitora; testy potwierdzające, w których stosuje się zwiększone stężenie fosfolipidów lub alternatywne formy fosfolipidów; wykluczenie innych przyczyn koagulopatii (np. obecności inhibitora czynnika VIII).

Słowa kluczowe: antykoagulant tocznia; zakrzepice; przeciwciała antyfosfolipidowe.

Wprowadzenie

W 1952 roku Conley i Hartmann¹ opisywali występowanie – we krwi osób chorych na toczeń rumieniowaty układowy (t.r.u.) – krążącego antykoagulantu (synonim: inhibitor). Wyszuli oni wówczas przypuszczenie, że obecność tego typu inhibitora wiąże się z tendencją do krwa-

wień. Autorzy kolejnych publikacji wskazywali na istnienie związku pomiędzy krążącym antykoagulantem a objawami choroby zakrzepowej (żylną i/lub tętniczą) oraz skłonnością do nawykowych poronień (*Recurrent Fetal Loss* – RFL)^{2,3}. W roku 1972 Feinstein i Rapaport⁴ określili ten inhibitor – obowiązującym do dzisiaj – terminem: *lupus anticoagulant* (antykoagulant tocznia – LA). Chociaż pojęcie „antykoagulant” wiąże się ze skłonnością do krwawień to jedynie u niewielkiej grupy pacjentów z LA występują tego typu zaburzenia. Jak wykazano, ich przyczyną nie jest antykoagulant tocznia lecz małopłytkowość lub też nabyte niedobory protrombiny występujące głównie u dzieci i mające tło infekcyjne: wirusowe lub bakteryjne^{5,6}.

Przeciwciała o aktywności antykoagulantu tocznia mogą należeć do klasy: IgG, IgM, IgA lub też stanowić ich mieszaninę. Immunoglobuliny te wpływają *in vitro* na wyniki badań parametrów krzepnięcia zależnych od fosfolipidów, np. aktywowany czas częściowej tromboplastyny – *Activated Partial Thromboplastin Time* [APTT]; czas rozcieńczonej tromboplastyny – *dilute Prothrombin Time* [dPT]; kaolinowy czas krzepnięcia – *Kaolin Clotting Time* [KCT]; czas tekstarinowy – *Textarin Time* [TT]. Obecność LA wiąże się ze skłonnością do zakrzepów, a proces zakrzepowy może być zlokalizowany w naczyniach

żylnych, tętniczych, mikrokrążeniu, co powoduje dużą różnorodność obrazu klinicznego. Patomechanizm tego zjawiska nie został ostatecznie poznany. Wysznięto kilka hipotez opisujących działanie antykoagulantu w warunkach *in vivo*^{7,8}, takich jak: nabyta oporność na aktywne białko C, czy też aktywacja płytek krwi.

Lupus antycoagulant (LA) należy do grupy przeciwciał określaných jako przeciwciała antyfosfolipidowo-białkowe (*Antiphospholipid-Protein Antibodies* – APA)⁹. Inne rodzaje immunoglobulin, które zostały zaliczone do rodziny przeciwciał APA to: przeciwciała antykardiolipinowe (*Anticardiolipin Antibodies* – ACA), reaginy (przeciwciała, których obecność wykrywana jest w dodatnich odczynach testów kilowych) ponadto przeciwciała skierowane do fosfolipidów o różnej swoistości, zarówno o ujemnym, jak i obojętnym ładunku (np. fosfatydyloseryna – PS; fosfatydyloetanolamina – PEA; kwas fosfatydowy – PA) (Tabela 1).

Ostatnie badania wykazały, że „prawdziwym” epitopem dla przeciwciał antyfosfolipidowych^{10,11}, są białka kofaktorowe (β_2 glikoproteina I, protrombina, wysoko- i niskocząsteczkowy kininogen). Obecności przeciwciał antykardiolipinowych oraz przeciwciał skierowanych przeciwko innym fosfolipidom często towarzyszy antykoagulant tocznia (około 60% przypadków). Współistnienie immunoglobulin:

Tabela 1. Przeciwciała antyfosfolipidowo-białkowe (APAs).

- Antykoagulant tocznia (LA)
- Przeciwciała antykardiolipinowe (ACA)
- Reaginy
- Swoiste przeciwciała skierowane przeciwko fosfolipidom o ujemnym ładunku PL
 - Przeciwciała antyfosfatydyloserynowe
 - Przeciwciała antykwas fosfatydowy
 - Przeciwciała antyfosfatydyloinozytolowe
- Specyficzne przeciwciała skierowane do fosfolipidów o obojętnym ładunku PL

LA, ACA oraz innych APA z patologią zakrzepową, nawykowymi poronieniami, czy też małopłytkowością została określona terminem: „zespół antyfosfolipidowy” (*Antiphospholipid Syndrome – APS*)¹². Zespół antyfosfolipidowy został uznany za najczęściej występującą trombofilę nabytą.

Przeciwciała antyfosfolipidowo-białkowe (APA)

Lupus antycoagulant jest przeciwciałem, którego identyfikacja oraz trudności kliniczne związane z jego występowaniem stanowią problem niepokojący zarówno specjalistów diagnostyki laboratoryjnej, jak i lekarzy. Znaczna część pacjentów z LA, wykazuje również obecność innych przeciwciał (np. anty- β_2 GP I, antyprotrombinowych), co prowadzi do różnego typu interakcji¹³ w przebiegu oznaczeń. Nierzadko w materiale od tego samego pacjenta część badań układu krzepnięcia zależnych od fosfolipidów jest patologicznych, podczas gdy inne nie wykazują odchylenia od normy. Mieszanina przeciwciał (różne izotypy, awidność, miano) sprawia duże trudności metodyczne i należy pamiętać, że LA nie jest związkiem jednorodnym, który może być łatwo oznaczany, a przeciwnie należy go traktować jako rzadkie zjawisko, wykazujące dużą zmienność międzysobniczą, jak również istotne różnice w wykrywalności, w zależności od stosowanej procedury analitycznej. Charakterystyczna jest również mnogość objawów klinicznych, związanych z jego występowaniem¹⁴.

Początkowo sądzono, że różne rodziny APA są swoiste dla różnych fosfolipidów, obecnie jednak wiadomo, że istnieje duża ich heterogenność.

Historia badań nad rodziną przeciwciał antyfosfolipidowych rozpoczyna się od opracowania testów przeznaczonych do serologicznej diagnostyki kiły. W okresie II wojny światowej w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz wielu innych krajach wykonywanie testu VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) wprowadzono na skalę masową. Pozwoliło to na wyodrębnienie grupy pacjentów (były to głównie kobiety), u których wykazano fałszywie dodatnie odczyny testów

kiłowych (BFP – STS – *Biologic False Positive Serologic Test for Syphilis*). W wielu przypadkach były to stany o charakterze przemijającym¹⁵ spowodowane infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi. Nie wiązało się to z żadnymi implikacjami klinicznymi poza niepokojem osoby badanej. W części przypadków fałszywie dodatnie odczyny kiłowe miały charakter przewlekły i utrzymywały się przez ponad 6 miesięcy¹⁶. Jak wykazały dalsze obserwacje, w tej grupie chorych znaleźli się pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak: toczeń rumieniowaty układowy – t.r.u., czy reumatoidalne zapalenie stawów – r.z.s., często ujawnionymi dopiero w okresie późniejszym. Reakcji BFP – STS często towarzyszyła również małopłytkowość i nawykowe poronienia (RFL).

W roku 1983 opracowano test przeznaczony do oznaczania przeciwciał antykardiolipinowych (ACA), który miał za zadanie zmniejszenie liczby wyników fałszywie dodatnich odczynów kiłowych. W klasycznym teście VDRL antygen stanowiła mieszanina – kefaliny, cholesterolu i kardiolipiny. Harris i wsp.¹⁷ opracowali metodę radioimmunologiczną w fazie stałej, która pozwoliła na wykrywanie przeciwciał antykardiolipinowych. W 1985 roku¹⁸ opublikowano metodę immunoenzymatyczną (ELISA)¹⁰, a w roku 1990 przedstawiono dane, dotyczące znaczenia białkowego kofaktora osocznego (β_2 glikoproteina I; synonim: apolipoproteina H), przy wykrywaniu ACA w teście ELISA¹⁰. Jak wykazano β_2 GP I po związaniu się z kardiolipiną opłaszczającą płytkę, podlega „rekonfiguracji”, co prowadzi do ekspozycji neoepitopów, które są właściwym „celem” dla przeciwciał antykardiolipinowych. Główny epitop apolipoproteiny H zlokalizowany jest w czwartej domenie ‘Sushi’.

Na liście białek (poza β_2 GP I) wymienianych jako potencjalne kofaktory osocze, niezbędne do aktywności antykoagulantu tocznia, znajdują się: ludzka protrombina, wysoko- i niskocząsteczkowy kininogen oraz inne witaminy K-zależne białka (w tym białka C i S) (Tabela 2). Ostatnio wprowadzono metodę wykrywania przeciwciał anty- β_2 GP I i antyprotrombinowych przy braku fosfolipidów.

Tabela 2. LA: epitopy białkowe.

- β_2 – glikoproteina I
- Aneksyna V
- Czynniki H komplementu
- Wysokocząsteczkowy kininogen
- Niskocząsteczkowy kininogen
- Protrombina
- Białko C
- Białko S
- Czynniki X
- Inne

Wyodrębniono grupę chorych z objawami klinicznymi zespołu antyfosfolipidowego, u których nie zidentyfikowano obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, natomiast wykryto obecność przeciwciał anty- β_2 GP I (ok. 5–10% chorych)¹⁹.

Antykoagulant tocznia jest białkiem, które może występować w każdej populacji pacjentów: dzieci, młodych dorosłych, dorosłych w średnim wieku oraz u ludzi starszych²⁰. Konsekwencją tego zjawiska jest możliwość zetknięcia się lekarza każdej specjalności z objawami klinicznymi o bardzo szerokim spektrum. Mogą to być: skłonność do krwawień, nawykowe poronienia, zakrzepica naczyń żylnych i/lub tętniczych, małopłytkowość, sinica marmurkowa (*livedo reticularis*), owrzodzenia podudzi, przemijające incydenty niedokrwienne mózgu (TIA), płasawica i inne (Tabela 3).

Zaburzenia ze strony wielu układów, które mogą zostać objęte procesem patologicznym oraz fakt, że dotyczą różnych grup wiekowych sprawia, że zarówno wykrycie obecności antykoagulantu tocznia, jak i prowadzenie pacjentów z LA nastrocza duże trudności, wymaga od lekarza poświęcenia takiemu pacjentowi uwagi i czasu. Obecność LA towarzyszyć może wielu schorzeniom. Diagnostyka różnicowa obejmuje między innymi: kiłę, gruźlicę, toczeń rumieniowaty układowy oraz nabyte deficyty odporności. Warunkiem niezbędnym do właściwego postępowania medycznego, jest prawidłowa identyfikacja LA przez laboratorium, dlatego też ważną staje się współpraca pomiędzy klinicystą a laboratorium²¹. Podkreśla się, że u pacjentów wykazują-

Tabela 3. LA: związki z objawami klinicznymi.

	ZAKRZEPICE	KRWAWIENIA
Żyłne	Zakrzepica żył głębokich/zator tętnicy płucnej (DVT/PF) Zakrzepica naczyń kreski Zakrzepica naczyń wrotnych Zakrzepica naczyń siatkówki	Hipoprotrombinemia Małopłytkowość Inhibitory czynnika XI
Tętnicze	Zakrzepica naczyń wieńcowych Zakrzepice naczyń obwodowych Udar/przejęciowe incydenty niedokrwienne mózgu (TIA)	
Zastawki	Zespół Libmana-Sacka	

cych objawy kliniczne zespołu antyfosfolipidowego konieczne jest wykonywanie obu testów identyfikujących przeciwciała antyfosfolipidowe: antykoagulanty tocznia i przeciwciała antykardiolipinowe.

C.d. w następnym numerze

Piśmiennictwo

1. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder by circulating anticoagulant in patients lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-622
2. Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-430
3. Laurell AB, Nilsson IM. Hypergammaglobulinemia circulating anticoagulants and biologic false positive Wassermann reaction. A study of two cases. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 694-707
4. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75-95
5. Eberhard A i wsp. Hypoprothrombinemia in childhood systemic lupus erythematosus. *Semi Arthritis Rheum* 1994; 24: 12-18
6. Jaeger U i wsp. Transient lupus anticoagulant associated with hypoprothrombinemia and factor XII deficiency following adenovirus infection. *Ann Haematol* 1993; 67: 95-99
7. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants and thromboembolic disease. *Haematologica* 1995; 80: 122-126

8. Smirnov D, Triplett DA, Comp PC, Esmon CT. Role of phosphatidylethanolamine in inhibition of activated protein C activity by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995; 95: 309-316
9. Triplett DA. Antiphospholipid-protein antibodies; laboratory detection and clinical relevance. *Thromb Res* 1995; 78: 1-31
10. Galli M i wsp. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1551
11. Galli M i wsp. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997; 77: 486-491
12. Hughes GRV. Thrombosis, abortions, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089
13. Triplett DA, Brandt Jt, Maas RL. The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 946-951
14. Triplett DA. Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies (APA). *Thromb Haemost* 1995; 74: 329-337
15. Davis B. Biologic false positive serologic tests for syphilis. *Medicine* 1944; 23: 359-365
16. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis. *J Am Med Assoc* 1957; 150: 467-473
17. Harris EN i wsp. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-1214
18. Loizous S i wsp. Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

- standardization and quantitation of results. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 2: 47-51

19. Sanmarco M i wsp. Prevalence and clinical significance of IgG isotype anti- β_2 -Glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 499-506
20. Manco-Johnson MJ, Nuss P. Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1995; 48: 240-243
21. Triplett DA. New diagnostic strategies for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. *Haemost* 1994; 24: 155-164
22. Peacock NW, Levine SP. Case report: the lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome. *Am J Med Sci* 1994; 307: 346-349
23. Lee MT i wsp. Transient hemorrhagic diathesis associated with an inhibitor of prothrombin with lupus anticoagulant in a 1 1/2 year old girl: report of case and review of literature. *Am J Haematol* 1996; 51: 307-324
24. Arruda i wsp. The mutation ALA677/VAL in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 818-871
25. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Throm Haemost* 1995; 74: 1185-1190
26. Triplett DA, Stocker K, Unger G, Barna L. The textarin/ecarin ratio: a confirmatory test for lupus anticoagulants. *Throm Haemost* 1993; 70: 925-931
27. Triplett DA, Barna L, Unger GA. A hexagonal (II) phase phospholipid neutralization assay for lupus anticoagulant identification. *Throm Haemost* 1993; 70: 787-793
28. Triplett DA. Simultaneous occurrence of lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 1997; 56: 195-196 (letter)
29. Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Pseudo factor XII deficiency and phospholipid antibodies. *Throm Haemost* 1996; 75: 696-697
30. Triplett DA, Barna L. Use the factor XI assay to screen for β_2 GPI dependent or prothrombin dependent lupus anticoagulants. *Lupus* 1994; 3: 354.

Wydarzenia...

Nominacja profesora Jana Kulpy

Prof. dr hab. med. Jan Kulpa
Zakład Analitik i Biochemii
Instytut Onkologii
31-115 Kraków
ul. Garncarska 11



Diagnostics

Warszawa, 4 sierpnia 2003 r.

Szanowny Panie Profesorze,

W imieniu całego zespołu Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o. pragniemy pogratulować Panu otrzymania tytułu Profesora.

Odbieramy ten fakt jako najlepsze uhonorowanie Pańskiej wieloletniej pracy i dorobku naukowego.

Jesteśmy przekonani, że w dalszym ciągu Pana wybitne osiągnięcia naukowe będą stymulować aktywność naukową środowiska diagnostyki laboratoryjnej w naszym kraju. Jednocześnie, kierowany przez Pana Profesora Zakład będzie stwarzać sprzyjające warunki dla wymiany doświadczeń i opinii, pogłębiania wiedzy i kształcenia kadr.

Jednocześnie pragniemy podziękować Panu Profesorowi za dotychczasową współpracę z naszą firmą.

Raz jeszcze gratulując, życzymy Panu Profesorowi dalszych wspaniałych dokonań.

Z wyrazami szacunku,

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

Piotr Góral
Dyrektor ds. Sprzedaży i Marketingu
Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

Prof. dr hab. Jan Kulpa podjął pracę w Zakładzie Analitik i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii po ukończeniu studiów w 1961 roku. Za pracę nad zmianami cyklicznego AMP w tkankach raka sutka w 1979 roku uzyskał tytuł doktora nauk chemicznych. W 1994 roku został Kierownikiem Zakładu. Wieloletnie badania prowadzone przez dr. Kulpę u chorych na raka stercza pozwoliły na zgromadzenie dużego materiału i opracowanie diagnostycznej oceny chorych na ten nowotwór. Zebrany materiał stał się podstawą do uzyskania w 1996 roku stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. Jan Kulpa jest członkiem wielu towarzystw naukowych:

1. European Association for Cancer Research;
2. European Group of Tumor Markers, w której udziela się aktywnie w Focus Group: Lung Cancer, Gynaecological Cancers, oraz Head and Neck Cancers;
3. Kolegium Medycyny Laboratoryjnej. W ramach Kolegium jest członkiem Grupy Roboczej ds. Biochemii Klinicznej oraz delegatem polskim jako członek korespondent kierowanej przez prof. T. Stameya Grupy Roboczej ds. Standaryzacji Badań PSA; Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC).

Od wielu lat pracuje aktywnie w Polskim Towarzystwie Onkologicznym, gdzie od 1998 r. pełni Funkcję Sekretarza Zarządu Głównego, a od 2000 roku jest także Sekretarzem Rady Polskich Towarzystw Onkologicznych.

Prof. dr hab. Jan Kulpa od 1992 roku jest Redaktorem Naczelnym kwartalnika „Diagnostyka Laboratoryjna”, czasopisma naukowego Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej.

Oprócz działalności naukowej, zarówno krajowej, jak i zagranicznej prof. dr hab. Jan Kulpa uczestniczy w codziennym życiu Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie. Od 2001 r. pełni w nim funkcję zastępcy dyrektora ds. organizacyjnych.

Nagła śmierć profesora Anzelma Hoppe

15 sierpnia 2003 r. zmarł nagle, w wieku 60 lat, prof. dr hab. med. Anzelm Hoppe, kierownik Katedry i Zakładu Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Był wychowankiem Profesora Stefana Angielskiego. Od 3 roku studiów był związany z Katedrą Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Miał istotny współudział w kształtowaniu programu nauczania Biochemii Klinicznej, a w ciągu ostatnich trzech lat, stworzył od podstaw program nauczania Patofizjologii dla studentów Wydziału Lekarskiego.

Jego zainteresowania naukowe dotyczyły problemów związanych z gospodarką wodno-sodową, kwasowo-zasadową oraz wapniowo-fosforanową i w tym aspekcie – funkcją nerek. Był wieloletnim kierownikiem kursów podyplomowych dotyczących tych zagadnień. Jego prace doświadczalne dotyczyły mechanizmu wchłaniania sodu, wodorowęglanów w nerce, działania parathormonu, metabolizmu fosforanów, udziału przytarczyc w powstawaniu nadciśnienia. Prace te w istotny sposób przyczyniły się do zrozumienia mechanizmu działania parathormonu w nerce, za co został wyróżniony nagrodą naukową I stopnia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej. W wyniku Jego pracy, po raz pierwszy określono gęstość transportera fosforanów w kanalikule bliższym nefronu. W latach 1977–1978 oraz 1987–1989 przebywał w Stanach Zjednoczonych jako stypendysta Mayo Clinic.

Z głębokim żalem i smutkiem przyjęliśmy wiadomość o śmierci



śp.

dr. hab. med.

Anzelma Hoppe

profesora nadzwyczajnego AM w Gdańsku

Świat nauki polskiej stracił w Jego Osobie
cenionego specjalistę w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej,
a współpracownicy i przyjaciele
– Człowieka wielkiego serca i niezłomnych zasad.

Rodzinie Zmarłego

najszczerze wyrazy współczucia składają

pracownicy i koledzy
z firmy Roche Diagnostics Polska

Diabetologia

Światowy Konkurs Artystyczny dla dzieci i młodzieży



W połowie kwietnia tego roku rozpoczęła się polska edycja Światowego Konkursu Artystycznego Accu-Chek „Ciesz się życiem. Tak jak chcesz” dla dzieci i młodzieży.

Celem tego konkursu jest zauważenie dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę oraz umocnienie w nich ich pewności siebie.

Niekiedy dzieci i młodzież chorzy na cukrzycę mają trudności z wyrażeniem swoich odczuć odnośnie życia z tą chorobą i radzenia sobie z nią. Konkurs ten pomaga rodzinom oraz osobom zawodowo związanym ze służbą zdrowia lepiej zrozumieć emocjonalny wpływ cukrzycy na dzieci; pozwala także lepiej zdać sobie sprawę z tego, że pozawerbalne formy komunikacji – np. poprzez sztukę – mogą czasami stanowić ważną wskazówkę co do odczuć małych pacjentów. Tematem przewodnim konkursu jest motto: **„Radząc sobie z cukrzycą realizuję własne marzenia”**.

Światowy Konkurs Artystyczny został zorganizowany przez firmę Roche Diagnostics po raz pierwszy. Początkowo miało to być wydarzenie jednorazowe, jednak w związku z tym, że cieszył się on ogromnym zainteresowaniem nie tylko wśród dzieci i młodzieży, ale również w środowisku lekarskim zdecydowano o jego kontynuacji w kolejnych latach.

Światowy Konkurs Artystyczny jest organizowany w trzech kategoriach wiekowych: 6–9 lat, 10–13 lat i 14–17 lat, na dwóch szczeblach współzawodnictwa: pierwszy poziom konkursu jest rozgrywany na szczeblu krajowym, a następnie zwycięskie prace z każdej kategorii wiekowej trafiają do oceny przez Jury Międzynarodowe.

W tegorocznej edycji zwycięzcy szczebla światowego zostali wyłonieni podczas posiedzenia Jury na zjeździe Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej (IDF), który odbył się w sierpniu w Paryżu. Ogłoszenie trzech światowych zwycięzców nastąpi w dniu obchodów Światowego Dnia Cukrzycy w listopadzie 2003 r. Nagrodami dla zwycięzców w każdej kategorii wiekowej są wycieczki dla trzech osób do jednego z Parków Rozrywki Disneya, natomiast dla laureatów drugich miejsc – Play Station firmy Sony.

W polskiej edycji konkursu chęć udziału zgłosiło prawie 200 dzieci, a nadeszło 109 prac artystycznych. Każde dziecko, które przysłało swoje zgłoszenie otrzymało regulamin konkursu oraz specjalny papier bezdrzewny, na którym należało wykonać pracę dowolną techniką graficzną.

Posiedzenie Jury polskiej edycji konkursu odbyło się 27 czerwca 2003 r. w siedzibie firmy Roche Diagnostics Polska w Warszawie. W Jury zasiedli:

- p. Radosław Mleczek
*Przewodniczący
Historyk Sztuki
Kurator Muzeum Rzeźby w Pałacu Królikarnia – oddział Muzeum Narodowego w Warszawie*
- p. prof. Renata Wąsikowa
*Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego
Akademia Medyczna we Wrocławiu*
- p. dr Przemysław Jarosz-Chobot
*Klinika Endokrynologii i Diabetologii
Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej,
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach*
- p. dr Rafał Walas
*Dyrektor ds. Sprzedaży i Marketingu
Diabetologii
Roche Diagnostics Polska*

Prace, które wzięły udział w konkursie zostały ocenione według następujących kryteriów:

- zgodność poziomu artystycznego pracy i rozwinięcia tematu z wiekiem uczestnika,
- zgodność ilustracji z tematem konkursu,
- oryginalność koncepcji.

Po burzliwych obradach Jury postanowiło przyznać następujące nagrody i wyróżnienia:

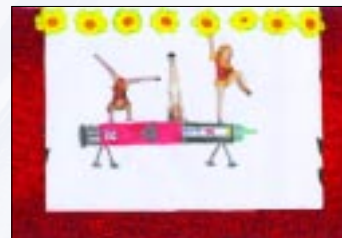
- w kategorii dzieci w wieku 6–9 lat:



I miejsce Szymon Malik, lat 7
(rysunek powyżej)

wyróżnienie Julia Kędziorek, lat 6
wyróżnienie Angelika Orlof, lat 6

- w kategorii dzieci w wieku 10–13 lat:



I miejsce Ilona Szumna, lat 10
(rysunek powyżej)

wyróżnienie Izabela Hańska, lat 13
wyróżnienie Damian Jabłonowski, lat 13

- w kategorii młodzieży w wieku 14–17 lat:



I miejsce Małgorzata Górna, lat 15
(rysunek powyżej)

wyróżnienie Barbara Glanc, lat 14
wyróżnienie Sylwia Nowak, lat 16

Nagrodami dla zwycięzców edycji polskiej, oprócz przesłania pracy do kolejnego, międzynarodowego etapu konkursu, były do wyboru: rowery górskie, aparaty fotograficzne lub wieże stereo, natomiast osoby wyróżnione otrzymały przenośne odtwarzacze CD.