

EESTI laborimeditSiin

Eesti LaborimeditSiini Ühingu ja Eesti Bioanalüütikute Ühingu ajakiri



nr 9

MAI
2023



SISUKORD

Juhtkiri Karin Kalda	3
Uudishimulik hakkaja Monyca Sepp Marit Napp	5
Ülle Tomson: bioanalüütikute ülesanne on tagada ja säilitada kvaliteeti Marit Napp	10
Tiiu-Mare Romanenkova – 50 aastat Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaboris Kai Jõers, Aivar Orav	14
Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku esimene tööaasta uues struktuuris Sander Pajusalu	15
ELMÜ tegevusaruanne 2022 Anu Tamm, Katrin Reimand	16
ELMÜ laboratoorse hematoloogia töörühma soovitusel hemogrammi laste referentsväärtuste harmoneerimiseks Marika Pikta, Sirje Leedo, Karel Tomberg	24
Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee ja antimikroobse tundlikkuse määramise standardiseerimise lugu Paul Naaber, Marina Ivanova, Anastasia Bilozor, Marika Jürna-Ellam, Maria Viiklepp	26
Preeklampsia skriining ja diagnostika seerumimarkerite abil Piret Kedars, Liisa Kuhi	30
Laste äge lümfoblastleukeemia – suur koostöö ravikvaliteedi parandamise nimel Kati Mädo, Maria Keernik, Pille Tammur, Eva Reinmaa	32
Doktoritööst laborimediisilis Liisa Kuhi	36
Bioanalüütikuid kannustab õpihimu Karin Kalda	41
XVI Balti Laborimediisili kongress Tallinnas 22.–24. septembril 2022 Karel Tomberg	44
Lõpetajad	54
2022. aasta Balti Laborimediisili (BALM) konverentsi auhinnatud postriid	55
IN MEMORIAM Malle Ellamaa	64
Eesti Laborimediisili Ühingu (ELMÜ) koolituskalender 2023 Karel Tomberg, Kai Jõers	65

Toimetuse kolleegium

Kai Jõers
Karin Kalda
Kalle Kisand
Jane Kurm
Aivar Orav
Karel Tomberg

Eesti Laborimediisili
Ühingu juhatus

Anu Tamm (esimees)
Kai Jõers
Marge Kütt
Paul Naaber
Ruth Pulk
Monyca Sepp
Karel Tomberg

Eesti Bioanalüütikute
Ühingu juhatus

Aivar Orav (esimees)
Airi Kukk
Jane Kurm
Sirje Lõo
Malle Mägi
Olga Pilitsina
Karin Kalda
Anni Sepp

Tegevtoimetaja
Eve Kaju

Toimetaja
Eve Tammaru

Kaane fotod
Ingrid Orav
Aiki Järviste

Trükikoda Printall

Ajakirjas ilmunud artiklid,
fotod ja reproduktsioonid on
autoriõigusega kaitstud teosed,
mida ei tohi reprodutseerida
ilma väljaandja kirjaliku loata.

J U H T K I R I

Kallid lugejad!

Seekordse Laborimeditiini ajakirja toome teieni ajal, mil kevad viimaks pead tõstab ning meid nelja seina vahelt välja liikuma kutsub. Liikumisaastale omaselt tutvustab selles numbris värskelt ja edukalt doktoritööd kaitsnud Liisa Kuhi liigesevalusid ja liikuvuse piiranguid põhjustavat osteoartriiti. Tutvume lähemalt Liisa doktoritöö temaga „II tüüpi kollageeni neoepitop C2C uriinis kui põlve osteoartriidi diagnoosimise ja kulu biomarker“.

Käesoleva ajakirja numbris toob Karel Tomberg teieni sisuka ülevaate Tallinnas toimunud XVI Balti Laborimeditiini kongressist, mis on Balti riikide laborimeditiini koostöö üks eredamaid näiteid. Ühtlasi tutvustame ka kongressi edukamaid posterettekandeid, mida peeti auhinnaalaste I–III koha vääriliseks. Esitame ELMÜ laboratoorse hematoloogia töörühma soovitusel hemogrammi laste referentsväärtuste harmoneerimiseks ning tutvume Põhjamaade laste hemato-onkoloogide koostööorganisatsiooni NOPHO tööga.

Laborimeditiini omaselt räägime standardiseerimisest, sel korral pisut lähemalt Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komiteest ja antimikroobse tundlikkuse määramise standardiseerimisest. Põnevad lugemist leiab ka muudel teemadel!

Persoonilood räägivad Ülle Tomsonist ja Monyca Sepast. Ülle räägib hea juhi omadustest, bioanalüütiku eriala arendamisest nii ühingu kui ka praktikabaasis ning enesearendamise võimalustest läbi koostöppe. Saame osa ka Marit Nappi intervjuust ELMÜ juhatuse liikme Monyca Sepaga, kes jagab mõtteid ja kogemusi juhtimisest ning mõneti ka laborimeditiini minevikust, olevikust ja tulevikust.

Tutvume Tiiu-Mare Romanenkovaga, kes pärast 50 aastat edukat laboritööd SA Tartu Ülikooli Kliinikumis läks 1. aprillil pensionile. Täname Tiiu-Maret tubli, usaldusväärse ja pühendunud töö eest!

Mälestame kiiduväärt kolleegi Malle Ellamaad. Malle panus immunohematoloogia referentlabori asutamisse oli oluline, see ei jäänud märkamata ka kolleegidele. Tunnustame Malle Ellamaa elutööd ning vaatame tagasi tema põnevale ja pühendunud eluteele immunohematoloogia vaatevinklist.

Sellest kõigest ning pisut enamastki saate lugeda käesoleva Laborimeditiini ajakirja kaante vahelt. Muhedat lugemist ning tervitused kõigile bioanalüütikutele 15. aprillil möödunud bioanalüütikute päeva puhul. Tähtsa pidupäeva puhul vaatame tagasi kahe ajakirjanumbri vahel toimunud EBÜ koolituspäevadele. 🧡



Karin Kalda
laboratooriumi juhtiv bioanalüütik
Põhja-Eesti Regionaalhaigla



Monyma
2017. aastal
Ateenas.

ERAKOJU

Uudishimulik hakkaja Monyma Sepp

Ida-Viru Keskhaigla kvaliteedijuht ja pikka aega laborites töötanud **Monyma Sepp** on oma värvika teekonna jooksul õppinud, kuidas luua süsteeme ning tulla välja igast raskusest.

Monyma, kui ma paluksin teil end iseloomustada, siis mida te enda kohta ütleksite?

Ma olen uudishimulik. Ma ei rahuldu sellega, kui mulle öeldakse, kuidas peab tegema – mina pean mõistma, miks just nii tuleb teha. Ma olen piisavalt laisk, et teha asju ainult üks kord. See tähendab, et ma mõtlen väga hooliga enne, kui tegutsema hakkkan.

Kust te pärit olete?

Ma olen Tallinnas sündinud, kasvanud ja koolis käinud. Ma lõpetasin Tallinna 44. keskkooli (*Tallinna Mustamäe Gümnaasium – M. N.*) keemia eriklassi. Pean tunnistama, et mulle ei meeldinud keemia kuni 7. klassini, sest seal pidi asju pähe õppima. Vaikselt hakkas aine aga meeldima.

Kas koolis omandatu tõttu jõudsite ka oma erialani?

Kooliaeg pani kindlasti karjäärile aluse. Lisaks keemiale meeldis mulle ka

bioloogia. Suur osa selles oli meie entusiastlikul bioloogiaõpetajal Tiit Saaval. Nooremata mõtlesin isegi arstiks saada, aga ma kartsin verd.

Mäletan siiski üht juhtumit ülikooli sisseastumiskatsetelt, kus minu tulevased kursusevennad läbi klaasi lendasid, ja mina olin ainus, kes nende haavu julges siduma minna. Süda läks küll pahaks, aga ära tegin!

Mis on ülikooliajast meelde jäänud?

Ma olen väga rahul selle haridusega, mis ma ülikoolist sain. Toona omandatud bioloogia kõrgharidus andis laia põhja ja avara silmaringi. Me õppisime füsioloogiat näiteks sama palju kui arstitudengid ja käisime samasugustes praktikumides.

Mulle on meelde jäänud ka mitmed teised praktikumid, näiteks zooloogias ja botaanikas, kus seenevana Erast Parmasto mükoloogia praktikumi juhendas.

Ülikooliaeg oli laias laastus kindlasti iseseisvumise aeg. Elasin viis aastat ühikas ja sain seal tõelise elukooli. Mina olin Leningradi 27 ühikas (*täna Narva maantee 27 – M. N.*). Alatiseks jäävad vist meelde need pühapäeva õhtud, mil ma, seljakott seljas, ühikasse jõudsin ja pidin üheksandale korrusele kõmpima, sest majahoidja oli ühes liftiga kell viis juba töö lõpetanud ...

Kuhu te pärast ülikooli lõpetamist suundusite?

Aasta oli siis 1990 ja mind suunati õpetajaks. Ma ei arva, et oleksin olnud hea õpetaja, olen selleks liiga kärsitu ja nõudlik (*naerab*), aga mõni lapsevanem käis mind siiski ka tänamas. Olin koolis seitse kuud, ja nagu paljud noored õpetajad, olin ka mina läbipõlemise äärel. Pidin õpetama lapsi neljandast kuni üheksanda klassini, ja mitut ainet – keemiat, bioloogiat, geograafiat, maateadust ja inimeseõpetust. See oli päris raske.

CV

MONYCA SEPP

- Sündinud 8. oktoobril 1966 Tallinnas

Töökogemus

- 2014– SA Ida-Viru Keskhaigla kvaliteedijuht
- 2011–2014 SA Pärnu Haigla laborispetsialist (vastutusvaldkond immuunanalüüs)
- 2009–2011 SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla diagnostikakliiniku verekeskuse immunoematoloogia referentslabori laborispetsialist SA Ida-Viru Keskhaigla laboriteenistuse direktor
- 2004–2008 SA Ida-Viru Keskhaigla laboriteenistuse direktor
- 2000–2004 AS Ida-Tallinna Keskhaigla kesklabori juhataja Tallinna Keskhaigla laborijuhataja
- 1998–2000 AS Oriola laboritarvete müügiesindaja müügijuhi ülesannetes
- 1991–1998 Põhja-Eesti Verekeskuse veregruppide labori ja Riikliku Immuunematoloogia Referentslabori laborispetsialist Eesti Verekeskuse koosobivuslabori laborispetsialist
- 1990–1991 Ääsmäe Põhikooli bioloogia-, keemia-, geograafiaõpetaja

Hariduskäik

- 1985–1990 TÜ bioloogia-geograafiateaduskond bioloogia osakond (bioloog-geneetik) magistriskraadile vastav 5aastane õpe
- 1976–1985 Tallinna 44. Keskkool (keemia eriklass)

Koolist suundusite tööle toonasesse Põhja-Eesti Verekeskusesse. Kuidas see juhtus?

Verekeskusesse kutsus mind kooli-kaaslane Anna-Liisa Siimar. Seal oli just avatud koosobivuse analüüside labor. Tegemist oli teedrajava laboriga – mäletan, kuidas käisime kolleegidega isegi Peterburis ühest instituudist seerumeid toomas, et ise määramisplaate teha. Eks see seerumite kvaliteet jättis natuke soovida, aga vähemalt olime me algust teinud! Minu jaoks oli see väga põnev aeg, sain palju õppida ja areneda.

Kui kaua te koosobivuslaboris töötasite?

Töötasin seal aastatel 1991–1994. Ühel neljapäeval, see on mul tõesti hästi mees, tuli minu juurde verekeskuse juhataja Raivo Kolle ja ütles, et alates esmaspäevast töötan ma immunoematoloogia referentslaboris. Tegemist oli alles loodud laboriga, kus üheskoos Malle Ellamaa ja Silvia Lemberiga me toimetama asusime.

Ma olen alati naernud, et olime kolmekesi nagu jumalad veresobitamise alal, nii-öelda viimane instants, kuhu pöörduti. Ma pean tõdema, et seal laboris töötamine oli tohutu õppimise aeg! Need neli aastat referentslaboris oli üks ägedamaid perioode minu elus. See, mismoodi me võrdse naiskonnanalaborisse panustasime, oli imeiline. Lisaks laboritööle tegime koolitusi üle Eesti, kus käis nii kolleege kui ka

teiste erialade esindajaid, näiteks anesteziolooge.

Millised on olnud teie hinnangul peamised arengud immuunematoloogias ja transfusioloogias viimase 30 aasta jooksul?

Ühe näitena tooksin kindlasti välja, kuidas me kunagi sobivusproovide tegemisel želatiinmeetodit kasutasime. Eesti oli vist esimene riik Baltimaades, kus hakati selle asemel geelkolonntechnikat kasutama. See geel oli suur revolutsioon, koolitustel tutvustasin ma seda meetodit kõigile huvilistele. Tänapäeval näeme suuri arenguid geenitehnoloogia valdkonnas – ja see jätkub kindlasti ka järgnevatel aastatel.

Kuidas on nende aastate jooksul muutunud erialaga seotud väljakutsed?

Ma näen, et mida rohkem meil on informatsiooni, seda olulisemaks muutub küsimus, kuidas seda interpreteerida. Me võime määrata geenide järjestuse, aga hoopis teine küsimus on, kuidas see kõik tegelikult avaldub, millised on mõjud. Selleks, et me seda infot interpreteerida oskaks, peame pidevalt juurde õppima ja vaatama, mida teised on saavutanud.

Referentslaborist läksite müügitööga tegelema. Millise kogemuse andis töö meditsiinfirmas Oriola?

Oriolas olin ma laboritarvikute müügiesindaja. See oli raske töö, aga

Ma olen väga rahul selle haridusega, mis ma ülikoolist sain. Toona omandatud bioloogia kõrgharidus andis laia põhja ja avara silmaringi. Me õppisime füsioloogiat näiteks sama palju kui arstitudengid ja käisime samasugustes praktikumides.



Immuunematoloogia referentslabori töötajad 1998. aastal.

tänapäeval on vist veel keerulisem, sest nüüd on ainult riigihanked. Toona oli võimalik veel ära põhjendada, miks minu kallim toode on tegelikult konkurendi odavamast seadmest parem, täna enam nii ei saa. See töö andis mulle ülevaate Eesti laboritest, aga ka juhtimis- ja otsustamisstiilidest. Kindlasti õppisin hästi tundma laboritööd nii-öelda kõigipoolt.

Mul on mees üks tööpäev, mil pidin külastama ühte laborit. Mulle helistas toonase Tallinna Keskhaigla (tänapäeval Ida-Tallinna Keskhaigla – M. N.) naistekliiniku juhataja ja ütles, et ta helistab ülemarsti nimel. Ma jõudsin juba mõelda, et mis sponsorlust ta soovib. Aga tema küsis hoopis, et kas ma ei tahaks neile laborijuhatajaks tulla. See küsimus lõi mind täiesti pahviks. Aga ma otsustasin ettepaneku vastu võtta.

Millega tuli kõige rohkem tegeleda Ida-Tallinna Keskhaigla labori juhatajana?

Noore juhina arvasin, et kõik inimesed saavad asjadest aru nii, nagu mina. Ma ei oleks saanud rohkem eksida. Ma pidin palju õppima, eelkõige seda, kuidas saada hakkama arvamuste paljususega. Ma tean, et võin olla käre ja otsekohene, ja mõned võtavad seda hinge. Võtsid ka keskhaiglas, sest minu käekiri oli võõras.

Ma olin verekeskusest tulnud – see oli Eestis üks esimesi kohti, kus tegevusi standardiseeriti. Hollandlased käisid meid õpetamas, kuidas kvaliteedisüsteemi üles ehitada. Ma teadsin, kuhu suunas asjad võiksid liikuda, aga need muutused ei tulnud valutult, seda enam, et samal ajal moodustati ühinenemiste teel Ida-Tallinna Keskhaigla. Mina vedasin haiglate laborite ühenda-

mist, ja pärast seda otsustasin haiglast lahkuda.

Miks nii?

Tundsin, et Ida-Tallinna haigla periood hakkas minu jaoks läbi saama. Ma olin süsteemi üles ehitanud, kõik hakkas kenasti toimima. Mina janunesin uue väljakutse järele, ja kui ma täiesti juhuslikult ühel päeval ajalehest lugesin, et Ida-Viru Keskhaigla otsib laboriteenistuse juhatajat, ei mõelnud ma pikalt.

Teadsin, et kui ma Ida-Virumaal hakkama saan, siis saan hakkama kõikjal! Esimest korda haiglasse saabudes olin siiski väga ehmatanud. Labor vajab hädasti nüüdisajastamist, sisuliselt oli tarvis haigla mitmest laborist üks kokku panna.

Töötasin seal mõned aastad ning ühel hetkel leidsin end taas Tallinnas



1990ndate lõpus töötas Monyma meditsiinifirmas Oriola müügiesindajana.

referentslaboris, mis oli kolinud PERH-i. Seal olles tundsin järjekordselt, et vajan uut väljakutset.

Nii suundusin Pärnusse laborispetsialistiks. Mina vastutasin immuunanalüüsi eest. Sain tegeleda näiteks nakkustekitajatega, mis oli väga põnev.

Pärnus sain ma ka süüfilise ema tiitli (*naerab*). Ma sain aru, et süüfilise diagnostika Eestis ei olnud päris see, mis ta oleks pidanud olema. Me põrusime välisvõrdluskatsetes, asjad ei olnud korras. Ma hakkasin uurima, et mis test-süsteemid üldse olemas on, ja siis me saimegi aru, et me ei kasutanud Eestis parimaid lahendusi. Aga nüüd on olukord hea!

Pärast Pärnut läksite Ida-Viru keskhaigla kvaliteedijuhiks, kus olete tänaseni. Mida see töö endast kujutab? Kuidas kvaliteeti juhtida?

Kvaliteeti ei saa juhtida, kvaliteet peab olema mõtteviis. Ma püüan iga päev näidata, et organisatsioon on ter-

vik. Ühe inimese tegevus on sisend teise inimese tegevusse.

Õnneks on mul tubli abiline, kvaliteedispetsialist, kellega koos me kvaliteeti nügime. Ma arvan, et see ongi kõige keerulisem osa minu tööst – kuidas viia inimesteni teadmused kvaliteedist.

Kas laboritööd ka täna veel ette tuleb?

Ikka, selleta ma ei saa! Olen oma haiglas immunohematoloogia konsultant, lisaks olen patsiendilähedaste uuringute komitee aseesimees.

Olete Eesti Laborimeditiini Ühingu kauaaegse juhatuse liikmena korraldanud mitmeid suvekoole ja üldkoosolekuid. Mis annab teile sellise energia?

Kui meil nüüd viimased valimised olid, siis ma ütlesin, et hea küll, kandideerin, aga sellel on juba korruptiivne maik – ma olen juba pea 20 aastat juhatuses olnud! Aga kust tuleb minu energia? Ma arvan, et see on missioonitunne. Laborispetsialistid on väga olulised, nad on väga vajalikud ja ma pingutan selle nimel, et meie kogukond ja eriala areneks.

Kvaliteeti ei saa juhtida, kvaliteet peab olema mõtteviis. Ma püüan iga päev näidata, et organisatsioon on tervik. Ühe inimese tegevus on sisend teise inimese tegevusse.



Monyma koos kolleegidega 2001. aastal Ida-Tallinna Keskhaiglas.

Keda peate oma põhiliseks õpetajaks?

Ma arvan, et kõige suurema tänu võlgnen Malle Ellamaale. Temalt õppisin, kuidas näha tervikut ja olla inimlik juht.

Teie karjäär on olnud väga värvikas, aga olete alati laborimeditiiniiga seotuks jäänud. Mis on see, mis laborimeditiini juures paelub?

Nähtavasti on see miski, millest ma saan aru (*naerab*). Ma saan aru, kuidas olla kasulik, kuidas inimesi aidata. Ma tunnen hästi oma võimeid ja piire ning saan oma teadmisi ja oskusi just sellel alal kõige paremini rakendada. Laborimeditiini valdkond on toinud minu uudishimu ja pakkunud mulle alati põnevaid väljakutseid!

Millises suunas on laborimeditiini liikumas? Millised on eelseisvad väljakutsed?

Mulle tundub, et tulevikus muutub üha olulisemaks patsiendikesk-

Mulle tundub, et tulevikus muutub üha olulisemaks patsiendikesksus. Mis on see põhjus, miks me oma tööd teeme? Mitte selleks, et mingile standardile vastata, vaid selleks, et patsient saaks õigel ajal õiged vastused.

sus. Mis on see põhjus, miks me oma tööd teeme? Mitte selleks, et mingile standardile vastata, vaid selleks, et patsient saaks õigel ajal õiged vastused.

Ma arvan, et järjest enam tuleb pingutada ka selle nimel, et meil oleks parem koostöö raviarstidega – me oleme spetsialistid ja peame seda paremini edasi andma, et arstid meid veelgi enam usaldaksid.

Kuidas veedate töövälisel ajal aega?

Minu hobi on aiandus. Mul on maja ümber suur aed ja terrass, õues toimetamine võtab suure osa minu ajast. Praegu saan juba oma aknalaul kasvavaid tomatitaimi imetleda. Mulle meeldib ka käsitöö – hiljuti heegeldasin pitsi ühe sõbranna köögikäterätiku-tele.

Küsitles
Marit Napp

Ülle Tomson: bioanalüütikute ülesanne on tagada ja säilitada kvaliteeti

Lõuna-Eesti Haigla diagnostikateenistuse vastutav bioanalüütik **Ülle Tomson** leiab, et töötamine väiksemas laboris on vaheldusrikas ja aitab hoiduda rutiinist.

Palun rääkige, kuidas te oma eriala juurde jõudsite.

Meditsiini vastu oli mul huvi juba lapsepõlves. Tartu Meditsiiniikooli (täna Tartu Tervishoiu Kõrgkool – M. N.) laborandi eriala tundus mulle põnev ja uudne. Pärast kooli lõpetamist 1990. aastal asusin tööle oma kodulinna Võrru. Kui meditsiiniikoolis hakati laborantidele pakkuma bioanalüütiku tasemeõpet, siis nägin selles võimalust täiendada oma laborialaseid teadmisi ja asusin taas õppima. Ma lõpetasin kooli uuesti 2004. aastal ja sain bioanalüütiku rakenduskõrghariduse.

Te omandate hetkel magistrikraadi sootuks teisel erialal. Miks?

Ma õpin hetkel Tartu Ülikooli õendusteaduse magistriõppes. Õppekava valikul sai määravaks asjaolu, et see annab süvendatud teadmised juhtimisest ja pedagoogikast. Õppes omandatud teadmisi saan rakendada nii haiglas töötades kui ka keskastmejuhina labori tööd korraldades. Mulle tundus see õpe ka seetõttu sobivat, et olin eelnevalt läbinud sama õppekava juhtimisalaseid aineid täiendõppijana ja sain enda jaoks kinnitust, et just sellel õppekaval õppides on võimalus saada tööks vaja-

likke uusi teadmisi. Samas ei saa vähem oluliseks pidada väärtuslikku koosõppimist teiste tervishoiu esindatud kolleegidega: õdede, ämmaemandate, füsioterapeutide ja radioloogiatehnikutega. Oleme haiglas kõik koos ühe suure õendusmeeskonna liikmed ja seega on oluline tervishoiu toimivatest protsessidest üheselt aru saada.

Millised on teie hinnangul hea juhi tunnused?

Kindlasti on vajalik empaatiavõime. Juht peab olema paindlik, hea suhtleja ja mõistma, mida tema kolleegid tege-



ERAKOGU

likult soovivad ja vajavad. Mainiksin veel, et juhile on oluline hea stressitaluvus ja kiire kohanemine. Kohati on üsna keeruline juhtida eri põlvkondade töötajaid ühes suunas ja vastavalt organisatsiooni eesmärkidele. Üks põhjust, miks ma taas õppima läksin, oli see, et ma tundsin vajadust täiendada oma juhtimisalaseid teadmisi. Elu on muutumises ja see juhtimine, mis toimus paar aastat tagasi, enam ei toimi.

Palun rääkige oma laborist ja tööst, mida aastate jooksul seal teinud olete.

Lõuna-Eesti Haigla asub Võru külje all, männimetsa keskel. Labor kuulub diagnostikateenistuse üksuse alla. Laboris töötab meil 12 bioanalüütikut, neist paljudel on väga pikk laboritöö kogemus. Laboris teeme hematoloogilisi, kliinilise keemia, immuun- ja immunohematoloogilisi uuringuid. Laborianalüüse pakume nii oma maja siseselt kui ka meilt analüüse tellivatele perearstidele. Meie laboris on tagatud ööpäevaringne valve.

Meie laboril on toimiv kvaliteedisüsteem, selle tänapäevastamisele on kaasa aidanud Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabor. Me kasutame ühendlaboriga sama infosüsteemi, mis võimaldab ettetulevaid probleeme ka kaugelt lahendada. Oleme Kliinikumi ühendlaboriga tihedas koostöös just kvaliteedi tagamise osas. Ka Põlva ja Valga laboritega on tihe koostöö, näiteks jagame kogemusi, sest me kasutame sarnaseid analüsaatoreid ja laborite kvaliteedinõuded on sarnased.

Ma leian, et laboritöö on võrreldes minu tööalase karjääri algusaastatega teinud väga suure arengu. Toona oli laboris väga palju käsitööd, aga praegu on laboritöö muutunud tehniliseks, kasutusel on palju erinevaid analüsaatoreid. Samas on bioanalüütikute roll väga oluline, sest igapäevaselt tuleb tagada analüüsitulemuste kvaliteet ja patsiendi ohutus. Haiglas on ka oluline koostöö õdedega. Panustame kolleegide õpetamisse haiglasiseselt ja vajalike juhendite koostamisse. Õdedel on väga suur osa preanalüütilises etapis, et analüüsi vastused oleksid õiged ja patsient saaks vajaliku ja õiget ravi.

CV

ÜLLE TOMSON

- Sündinud 7. mail 1972 Võrus

Hariduskäik

- 2022– Tartu Ülikool, õendusteaduse magistriõpe
- 2005–2008 M.I. Massaažikool, massöör
- 2002–2004 Tartu Meditsiiniikool, rakenduskõrgharidus, bioanalüütik
- 1987–1990 Tartu Meditsiiniikool, velsker-laborant

Töökogemus

- 2009– Lõuna-Eesti Haigla AS, vastutav bioanalüütik
- 2002–2009 Lõuna-Eesti Haigla AS, bioanalüütik
- 1998–2002 MTÜ Võrumaa Haigla, laborant
- 1990–1998 Võrumaa Haigla Polikliinik, laborant

Kui rääkida nüüd vastutava bioanalüütiku tööst, siis selles ametis olen 2009. aastast. Minu igapäevasteks tööülesanneteks on laboritöö korraldamine, kvaliteedi tagamine ja ettetulevate probleemide lahendamine. Lisaks osalen ka praktilises tööprotsessis ja juhendan praktikale tulevaid üliõpilasi. Töös on olulisel kohal suhtlemine nii kolleegidega laboris kui ka analüüse tellivate osakondadega.

Teie labor kuulub pigem väiksemate laborite hulka. Millised on teie hinnangul väikeste laborite eripärad?

Väikese labori eripäradest saan rääkida ainult enda labori näitel. Meie töötajad on väga tublid, sest nad valdavad kõiki tööloike. Suurte haiglate laborites see nii ei ole. Selline rotatsioon aitab tagada valveks vajaliku pädevuse. Lisaks on lihtsam tööd ümber korraldada, kui näiteks keegi haigestub.

Usun, et tänu sellisele töökorraldusele ei teki töötajatel rutiini, töö on väga vaheldusrikas. Väikestes laborites on ka tööprotsess rahulikum, sest töömaht on võrreldes suurte laboritega analüüsides arvult väiksem. Positiivne on ka see, et väikese koha laboris tunnevad inimesed üksteist väga hästi, on kokkuhoidvad, vajadusel aitavad üksteist töös. Meil on ka lisaks tööväliseid ühisüritusi, mis personali liidab.

Millised on aga kitsaskohad?

Miinusena saab välja tuua, et väikestes kohtades on personalipuudus. Paljud kooli lõpetavad bioanalüütikud soovivad tööle minna suurematesse labori-



Ülle koos kolleegidega Lõuna-Eesti Haigla laborist.

tesse. On muidugi ka erandeid, näiteks meiega töötab möödunud suvest üks noor, äsja kooli lõpetanud kolleeg.

Mille üle te koos kollektiiviga kõige rohkem uhkust tunnete?

Laboritöös on minu tööaastate jooksul on olnud väga palju muutusi. Ma leian, et see, et me oleme saanud nende muudatustega nii hästi hakkama, on märkimisväärne.

Kuidas mõjutas koroonaviiruse kriis teie labori tööd?

Koroonaviirus oli laboritöö korraldamisel väga suur proovikivi. Eelkõige seetõttu, et Võrumaal oli koroonaviiruse levik kiire. Koostöös Kliinikumi ühendlaboriga tuli kiiresti leida võimalus hakata tegema erakorralisi koroonaviiruse RNA analüüse oma laboris. Me olime ühed esimestest Kliinikumi gruppi kuuluvatest partnerhaigla laboritest, kellel õnnestus ühendlaboriga koostöös soetada endale molekulaarpõhimõttel töötav analüsaator. See tähendas, et saime juba kaks kuud pärast koroonaviiruse leviku laienemist Võrumaal teha neid analüüse kohapeal.

Labori töötajad kohanesid olukorraga kiiresti. Koroonakriis mõjutas väga palju töötajate koormust, eelkõige seetõttu, et ka töötajad haigestusid. Toona oli ju nii, et kui töötaja puutus viirus kandjaga kokku, pidi ta koju jääma. See tegi ka olukorra pingelisemaks. Ma leian, et meie töötajate panus selle olu-



Ma arvan, et iga labor, kus ollakse valmis võtma üliõpilasi praktikale, aitab kaasa eriala säilitamisele ja arendamisele. Ma olen sellega seoses mõelnud, et iga praktikabaas peab järjest enam mõtlema sellele, kuidas aidata kaasa üliõpilase positiivse laboritöö kogemuse kujundamisele.

korraga toime tulemiseks oli märkimisväärne. Töötajad olid tublid ja näitasid üles initsiatiivi, et kiirelt erinevaid probleeme lahendada. See periood tõi välja meie meeskonna nõrgad küljed, aga ka tugevused. Ja see, et meie meeskonna liikmed suudavad kõiki tööloike laboris katta, on kindlasti meie tugevus.

Mis on kõige suurem õppetund, mida sellest perioodist kaasa võtta?

See andis teadmisi, kuidas kriisiolukordadega paremini toime tulla. Kindlasti tuletas koroonakriis nii labori- kui ka haiglapersonalile meelde, kuidas korrektselt isikukaitsevahendeid kasutada ja kuivõrd oluline see on.

Olete aktiivselt osalenud bioanalüütikute ühingu töös. Miks peate ühingu tegevustes kaasa löömist oluliseks?

Ühingu töö on väga oluline, sest see aitab kaasa kutseala säilitamisele ja arendamisele.

Kõik koolitused, mida ühing korraldab, on olulised, sest need viivad kokku sama eriala inimesi, ja sealt saadavad teadmised aitavad samuti kutseoskusi tänapäevastada. Bioanalüütikute ühingu tegevus toob kokku ka tööandjaid ja bioanalüütikuid, aga ka tervishoiukõrgkooli. Mitmekülgne koostöö ja tagasiside on kõikidele osapooltele väga oluline, eelkõige järelkasvu mõttes.

Ma arvan, et iga labor, kus ollakse valmis võtma üliõpilasi praktikale, aitab kaasa eriala säilitamisele ja arendamisele. Ma olen sellega seoses mõelnud, et iga praktikabaas peab järjest enam mõtlema sellele, kuidas aidata kaasa üliõpilase positiivse laboritöö kogemuse kujundamisele.

Väikestes kohtades on personali puudus, mistõttu tuleb pingutada, et noor inimene sooviks oma töökohaks just mõne väiksema labori valida.

Kuidas te täna seda positiivset kogemust oma laboris kujundate?

Ma toaksin välja, et kindlasti peab lähenemine olema individuaalne. Me võtame oma laboris aega üliõpilase jaoks, ta saab rahulikult läbida kõik tööks vajalikud etapid.

Kus on teie hinnangul eriala kümne aasta pärast?

Kindlasti muutub eriala tehnilisemaks, eelkõige tehisintellekti kiire arengu tõttu.

Ma tahaksin siiski loota, et bioanalüütiku roll selles protsessis suuresti ei muutu – bioanalüütikute ülesanne on tagada ja säilitada kvaliteeti. Seega on tulevikus kindlasti järjest suurem rõhk kvaliteedil ja kindlasti patsiendi ohutuse tagamisel. 🧡

Küsitles
Marit Napp

Ma leian, et laboritöö on võrreldes minu tööalase karjääri algusaastatega teinud väga suure arengu. Toona oli laboris väga palju käsitööd, aga praegu on laboritöö muutunud tehniliseks, kasutusel on palju erinevaid analüsaatoreid.

Tiiu-Mare Romanenkova – 50 aastat Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaboris

Täpne, korrektne, usaldusväärne, professionaalne – nii võiks iseloomustada Tiiu-Mare 50 aastat töötamist laboris.

Kohe peale Tartu Meditsiini-
kooli lõpetamist 1972. aastal
suunati Tiiu-Mare tööle Tartu
Vabariiklikku Kliinilise Haigla
(kliinikumi eelkäija) hematoloogia
laborisse. Tolleaegses kliinilises laboris
kasutati palju käsitsi tehtavaid uurin-
guid: vererakud loeti Gorjajevi kamb-
ris, hemoglobiini määrati Sahli hemo-
globinomeetriga jne, automaatanalüüs
oli sel ajal tundmata. Laborandi töö
vajab äärmist korrektsust, eksimise või-
malus ning vastutus patsiendi elu ees
oli suur. Suhtlemine arstidega oli tihe
(vastused liikusid vaid paberikandjal või
suuliselt). Põletikumarkeritest oli kät-
tesaadavad peamiselt vaid erütrotsüü-
tide settekiirus, leukotsüütide sisaldus
ja kepptuumsete neutrofiilide suhtarv.
Tiiu-Mare on meenutanud kerge huu-
moriga, et noor dr Linkberg külastas
sageli laborit ja küsis, palju keppe ühel
või teisel patsiendil on, et teha ravi-
otuseid.

Uut laadi südameoperatsioonide alus-
tamine 1975.–1976. a Tartus (südame-
klappide operatsioon ja šunteerimine)
tõi endaga kaasa ka suurema laboratoorse
diagnostika vajaduse, eeskätt vajati kiiresti
happe-aluse tasakaalu ja veregaaside, aga
ka glükoosi, kaaliumi jt analüüside mää-



ramist. Tiiu-Marelt nõudis see uute sead-
mete ja meetodite väljaõpet ning pühen-
dumist.

Iseloomuomadustelt korrektne ja usal-
dusväärne Tiiu-Mare oli pikki aastaid ka
kliinilise keemia osakonna vanemlabo-
rant, korraldades osakonna laborantide
tööd.

Kui Tiiu-Mare keskkooli lõpetas, soo-
vis ta saada hoopiski õeks, kuid Tartu
Meditsiini- ja Kirurgia instituudi räägiti
talle, et laborandi töö on väga huvitav –
nii otsustaski Tiiu-Mare laborandi õppe-
kasuks. Selle otsuse üle on meil kõigil

väga hea meel — Tiiu-Mare on nende
pikkade aastate jooksul olnud paljudele
eeskujuks, õpetanud noori kolleege ning
loomulikult andnud väga suure panuse
oma pühendumusega patsientide elu ja
tervise hüvanguks.

1. aprillil siirdus Tiiu-Mare pensionile,
täname teda tehtud töö eest ja soovime
talle toredat pensionipõlve tema vanema-
tekodus Tartumaal Ulilas! 🍷

Aivar Orav
Kai Jõers

Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku esimene tööaasta uues struktuuris



Sander Pajusalu
geneetika ja personaal-
meditsiini kliiniku juht
Tartu Ülikooli Kliinikum

Eelmise aasta 1. aprillil alustasid tööd Tartu Ülikooli
Kliinikumi (TÜK) geneetika ja personaalmeditsiini
kliiniku kliinilise geneetika, laboratoorse geneetika
ja personaalmeditsiini osakonnad. Töö algas uues
kliinikus hoogsalt, jätkates eelneva struktuuriüksuse –
kliinilise geneetika keskuse – aastate pikku sisse-
käidud teed.

Esimene aasta suurimaks saavutu-
seks võib pidada üha suurene-
vate töömahtudega toimetule-
kut. Meditsiinigeneetilistele vas-
tuvõttudele eraldatud haigekassa lepingu
täitmine tõusis 2022. aastal 2021. aastaga
võrreldes 27,8% summas ja 14,6% ravi-
juhtudes ning võrreldes COVID-i-eelsete
aastatega on töömaht kasvanud juba pea
50%. Laboratoorse geneetika osakonnas
on analüüside kogumaksumus samuti
tõusnud 50% võrreldes 2019. aastaga ja
21,5% viimaste aastate võrdluses. Need
arvud näitavad, et geneetika on meditsii-
nisüsteemi üha tugevamalt juurdunud ja
üha rohkem erialasid on geneetilised ana-
lüüsid oma käsitusjuhenditesse löimi-
nud. Nagu eelmisel aastal eesmärgiks vee-
tud, siis eriti suurel määral kasvasid just
kasvajatega seotud analüüsid, nii pärilike
riskide hindamiseks kui ka juba kasvaja-
liste haiguste somaatiliste muutuste profi-
leerimiseks, mis on üha enamaste kasvaja-
paikmete korral tänapäevase ravikäsitluse
lahutamatu osa. Analüüside juurutamisel
on teinud suure töö molekulaardiagnos-
tika laborispetsialistid, kes on neid ana-
lüüsi järjepidevalt Eesti arstikonnale tut-
vustanud ja metoodikaid arendanud.

2022. aastal algas kliiniku osalusel
ka esimene personaalmeditsiini uuring
BRIGHT, mis arendab ja hindab rinna-

vähi ennetuse tänapäevase teenusmodeli
ellu viimist. BRIGHT-uuringut tehakse
TÜK-is hematoloogia-onkoloogia klii-
niku ja dr Kristiina Ojamaa juhtimisel,
kuid geneetika kliinikul on oluline roll
just pärilike kõrgriskidega patsientide
nõustamisel ja uurimisel. 2023. aasta
alguses algas samuti koostöös hemato-
loogia-onkoloogia kliinikuga osalus suu-
res Euroopa Liidu projektis PCM4EU
(Personalised Cancer Medicine for all
EU citizens), kus töötatakse selle nimel,
et kõigis liikmesriikides oleks onkoloogi-
line täppismeditsiin samadel põhimõte-
tel patsientide teenistuses.

2023. aasta esimeses pooles jõua-
vad laboratoorse geneetika osakonda
kaks uusima põlvkonna diagnostikasea-
det – suure läbilaskevõimega teise põlv-
konna sekvenaator, mis võimaldab suu-
res mahus eksoomide ja genoomide
kohapealset sekveneerimist, ning siht-
märgistamata metaboolmikat võimal-
dav kvadrupool-lennuaja kõrgresolutsio-
on-massispektromeeter. Mõlemad
seadmed võimaldavad nii molekulaar-
diagnostika kui ka metaboolmika viia
uutele tasanditele, mis kindlasti on suur
proovikivi, kuid laboratoorse geneetika
osakond koos oma juhi vanemarst-õpe-
jõu dr Tiina Kahrega on nendeks väl-
jakutseteks valmis.

Hoogsalt on jätkunud ka harvikhai-
guste alane ravi- ja teadustöö prof Katrin
Õunapi juhtimisel. TÜK harvikhaguste
kompetentsikeskuses toimuvad regulaar-
selt interdistsiplinaarsed konsiiliumid
leidmaks harvikhagustega patsientidele
parimat raviteekonda. Üha rohkem on
fookus liikumas diagnostikalt ravile ja see
vajab struktureeritud meeskonnatööd,
mida harvikhaguste kompetentsikeskuse
töökas kollektiiv on vedamas.

Kliiniku interdistsiplinaarsust iseloo-
mustab ka meie prioriteetne valdkond
vastündinute söeltestimine, mida laien-
dati esmalt 2022. aastal spinaalse lihas-
atroofia (SMA) testimise osas ning plaanis
on aastal 2023 piloteerida ka tsüstilise fib-
roosi söeltestimist. Peatselt pärast spinaalse
lihasatroofia pilootskriiningu käivitamist
2022. aasta juunis kinnitus ka esimene
SMA diagnoos ja Eestis sündinud laps sai
varajasele ravile enne sümptomite algust,
mis võimaldab temale juba oluliselt pare-
mat prognoosi. Kliinikus loodi ka vastün-
dinute söeluuringute töögrupp, mille tööd
on vedanud kliinilise osakonna juhataja
dr Karit Reinson koos prof Katrin Õunapi
ja dr Tiina Kahrega. Vastündinute söel-
uuringut nagu ka muid harvikhaguste
teemalisi arenguid on kliinik teinud koos-
töös TÜK Lastefondiga, kellela mitmed
uuendused ei oleks olnud võimalikud. 🍷

Anu Tamm

ELMÜ juhatuses esimees

Katrin Reimand

ELMÜ sekretär

MTÜ EESTI LABORIMEDITSIINI ÜHINGU (ELMÜ) põhitegevus on **laborimediitsiini kui meditsiini ühe eriala edendamine ja väärtustamine Eesti Vabariigis**, oma liikmete erialaste teadmiste täiendamine ja haridustaseme tõstmine ning teadustöö soodustamine oma erialal.

ELMÜ tegevus- aruanne 2022

LIIKMESUS

Seisuga 31.12.2022 on ühingu 239 füüsilisest isikust liiget, neist 21 seeniorliiget, 8 juriidilisest isikust toetajaliiget (Siemens Healthcare Oy Eesti filiaal, Baltic Laboratory Systems OÜ, AS Surgitech, Abbott Diagnostics Division Baltics Region, Quantum Eesti AS, Labema Eesti OÜ, Semetron AS (endine InBio OÜ) ja Mediq Eesti OÜ).

Aruandeaastal võeti vastu 7 uut liiget (Grete Kask, Laura Truu, Ekaterina Gushcha, Natalja Kuznetsova, Evelina Gretsko, Merili Peltser, Merit Rebase) ja lahkus kokku 10 liiget: 9 seoses loobumisega (Vaike Viia, Mirje Kähari, Aivar Närep, Ariana Tšernõševa, Silvia Jänes, Robert Tsanev, Maire Tehvre, Margot Saare, Rita Peetso) ja 1 surmaga (Malle Ellamaa).

ELMÜ PEAMISED TEGEVUSSUUNAD

Väga suure osa ELMÜ tööst 2022. aastal moodustas 22.–24. septembril 2022 Tallinnas toimunud XVI Balti Laborimediitsiini kongressi korraldamine. Kongress toimus IFCC ja EFLM egiidi all. Kongressi korraldustoimkonda kuulusid ELMÜ poolt Anu Tamm (president), Agnes Ivanov, Piret Kedars, Marge Kütt, Katrin Reimand, Monyca Sepp ja Kaja Vaagen. Kongressi teaduskomiteesse kuulusid ELMÜ poolt Kalle Kisand (esimees), Kai Jöers, Liisa Kuhi, Siiri Kõljalg, Karel Tomberg ja Neeme Tõnisson. Kokku oli kongressil 462 osavõtjat: Eestist 192, Lätist 121 ja Leedust 110, muudest riikidest 39 (kokku oli osalejaid 17 riigist), sealjuures lektoreid oli 56 ning näitusel osalejaid 71.

Samuti toimus üldkoosolekute ettevalmistamine ning ühisseminaride korraldamine teiste erialaseltsidega ja organisatsioonidega (nt virtuaalne interdistsiplinaarne koostööseminar Geen).

ELMÜ osaleb jätkuvalt rahvusvaheliste erialaorganisatsioonide (IFCC, EFLM, BALM, EUCAST, ESCMID) töös.

Jätкус tegevus kliinilise mikrobioloogia ja laboriarstide sektsioonis ning terminoloogia, LOINC, kvaliteedi, südame-markerite, neerumarkerite, laboratoorse hematoloogia, urogenitaalinfektsioonide diagnostika (UGID), valkude elektroforeesi, voolutsütomeetria ja ensüümide määramismeetodite harmoneerimise töörühmas. Loodi uus IVDR määruse (EL) 2017/746 rakendamise töörühm (juh Kai Jöers, SA TÜK Ühendlabor).

Anti tagasisidet ja tehti parandusettepanekuid seitsmele ravijuhendile (täpsemalt vt laboriarstide sektsiooni töökirjeldus).

ELMÜ esindajad (Karel Tomberg, Katrin Reimand) osalesid Eesti Haigekassa juhitava riikliku jämesoolevähi sõeluuringu töörühma töös. Töörühm uuendas sõeluuringu korraldusjuhendit ning novembris ilmus uus „Jämesoolevähi sõeluuringu korraldusjuhend 2.0“.

ELMÜ esindajad (Kai Jöers, Viive Herne) osalesid Eesti Haigekassa juhitava riikliku emakakaelavähi sõeluuringu töörühma töös.

Anu Tamm osales ELMÜ esindajana TEHIK-u projekti „E-Labor“ juhtrühma töös.

Piret Kedars osales ELMÜ esindajana TEHIK-u projekti „Tervise infosüsteemi andmevaatur“ juhtrühma töös. Anu Tamm, Katrin Reimand, Piret Kedars, Marge Kütt ja Karel Tomberg osalesid sama projekti sisutöörühma töös.

Tiina Kahre osales ELMÜ esindajana projekti „ERF TAT Personaalmедиitsiini rakendamine Eestis“ farmakogeneetika töörühmas.

Sander Pajusalu osales ELMÜ esindajana projekti „ERF TAT Personaalmедиitsiini rakendamine Eestis“ kliinilises töörühmas.

Kai Jöers osales ELMÜ esindajana projekti „ERF TAT Personaalmедиitsiini rakendamine Eestis“ kvaliteedi töörühmas.

Anu Tamm ja Marge Kütt nimetati ELMÜ esindajateks Eesti Haigekassa projekti „Kodulähedased analüüsid“ juht-
rühmas.

Mehis Bakhoff nimetati ELMÜ esindajaks rahvusvahelisesse töörühma EFLM Task Force „Green & Sustainable Laboratories“ (TF-Green Labs).

Siim Iskül nimetati ELMÜ esindajaks (korrespondentliige) IFCC töörühma WG-eNews.

Vastavalt Tervishoiu Kutsenõukogu otsusele on meditsiinilabori spetsialisti kutse andja Eesti Laborimediitsiini Ühing. Taotluse meditsiinilabori spetsialisti kutse saamiseks esitas ELMÜ kutsekomisjonile 2022. aastal kolm laborispetsialisti, kutsetunnistus omistati kõigile kolmele meditsiinilabori spetsialistile.

Kuulutati välja kolm stipendiumi noorele (≤ 40 a) ELMÜ liikmele laborimediitsiini konverentsist/kongressist osavõtuks osalustasusuuruses summas. Taotlusi ei laekunud.

Kuulutati välja viis stipendiumi laborimediitsiini residentidele XVI Balti Laborimediitsiini kongressist (Tallinn, 22.–24. september 2022) osavõtuks osalustasusuuruses summas. Taotlusi ei laekunud.

Ilmus ELMÜ ja Eesti Bioanalüütikute Ühingu ajakirja „Eesti Laborimediitsiin“ kaheksas number (mai 2022, toimetuse kolleegium: Kai Jöers, Jane Kurm, Aivar Orav, Karel Tomberg).

HARIDUSTEGEVUS Virtuaalne interdistsiplinaarne koostööseminar GEEN

1. aprillil

Ettekanded „Pärilike haiguste diagnostika – olevik ja tulevik“ – Sander Pajusalu, „Molecular ufficiale ehk harilik molekulaardiagnostika“ – Kedy Medar, „DNA – molekulaardiagnostikast kunstini“ – Silvia Jänes, „mRNA vaktsiinid“ – Karl Mitt.

Eesti Arstide Päevad 2022

12.–13. mai, Eesti Rahva Muuseum, Tartu

ELMÜ korraldas sessiooni „Labor vastab kliinilisele küsimusele: algoritmid ja juhised“ (sessiooni juhatas Karel Tomberg).

ELMÜ liikmete ettekanded: „Sissejuhatus: diagnostilistest algoritmidest“ – Marge Kütt; „Hüübimisanalüüsides algoritmid, uued antikoagulandid – Marika Pikta; „Valkude uuringute algoritm monoklonaalsete gammopaatiate korral“ – Kaja Vaagen, Galina Zemtsovskaja; „Tsöliaakia diagnoosini jõudmine“ – Maiga Mägi; „Dermatofüütide diagnostika algoritme“ – Raili Randoja. Lisaks esinesid sessioonis „Transfusioonravi juhend – head näited äsja valminud ravijuhendist“ ettekannetega ELMÜ liikmed Renna Truus („Kaasaegne transfusioloogia“) ja Kadri Rohtla („Täisvere uus tulemine“).

Üldkoosolek

19. mai, Jäaaja Keskus, Äksi, Tartu maakond

Põhiteemad: skeletikoepangast kliinikumis; andmevaatur ja standardiseerimine; farmakogenoomika; New approach for cardiovascular risk prediction in ambulatory care. New era of hsTnI test (toetajaliikme ettekanne: Abbott Diagnostics Division Baltics Region); pediaatrilised referentsväärtused. Probleemid ja väljakutsed; osteoartriit ja kõhremarkerid; ELF (Enhanced Liver Fibrosis Test) in clinical practice (toetajaliikme ettekanne: Siemens Healthineers Oy Eesti filiaal); 2021. a aastaaruande kinnitamine.

Üldkoosolek oli otsustusvõimeline – koos volitustega osales 95 hääleõiguslikku isikut (ELMÜ liikmete arv seisuga 19.05.2022 – 244 füüsilist isikut).

Osalejaid 102, neist ELMÜ liikmeid 95 (73 füüsilist isikut ja 22 volitust).

ESCMID Postgraduate Education Course „Antimicrobial susceptibility testing with EUCAST criteria and methods“

27.–30. september, Tallinn

Kursuse koordinaator oli Marina Ivanova, korraldamisel osalesid ELMÜ liikmed Anastasia Bilozor, Helle Järv, Marika Jürna-Ellam ja Paul Naaber (vt täpsemalt kliinilise mikrobioloogia sektsiooni aruanne).

Üldkoosolek

8. detsember, Jõhvi Kontserdimaja, Jõhvi, Ida-Virumaa

Põhiteemad: kokkuvõte kursusest: ESCMID Postgraduate Education Course „Antimicrobial susceptibility testing with EUCAST criteria and methods“; laboriarstide pädevuse hindamine; meditsiinilabori spetsialistide kutsestandardi muutus. Uued spetsialistid; Clinical impact of rapid molecular diagnosis of sepsis (toetajaliikme ettekanne: Labema Eesti OÜ); Molecular controls as a routine tool in the laboratory QC practice (toetajaliikme ettekanne: Quantum Eesti AS); uue koostööpartneri Nova Biomedical tutvustus (toetajaliikme ettekanne: Baltic Laboratory Systems OÜ); Ida-Viru Keskhaigla laboriteenistuse uute ruumide külastus; ELMÜ 4 aasta tegevuse kokkuvõte; ELMÜ juhatuse valimine aastateks 2023–2026. Juhatusse valiti Kai Jõers (SA TÜK Ühendlabor), Marge Kütt (SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla), Paul Naaber (SYNLAB Eesti OÜ), Ruth Pulk (SA Pärnu Haigla), Monyca Sepp (SA Ida-Viru Keskhaigla), Anu Tamm (SA TÜK Ühendlabor), Karel Tomberg (SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla).

Üldkoosolek oli otsustusvõimeline – koos volitustega osales 101 hääleõiguslikku isikut (ELMÜ liikmete arv seisuga 08.12.2022 – 240 füüsilist isikut).

Osalejaid 111 (68 füüsilist isikut ja 43 volitust), neist ELMÜ liikmeid 101 (58 füüsilist isikut ja 43 volitust).

JUHATUSE TÖÖKOOSOLEKUD

3. veebruaril Tartus

Juhatus kinnitas ELMÜ 2022. aasta eelarve ja 2021. aasta tegevusaruande.

Arutati ELMÜ XXII suvekooli eelarve täitmist. Otsustati maksta tasu suvekooli korraldajatele: Liisa Kuhi, Piret Kedars, Maarit Veski (à 248.76 eurot).

Juhatus otsustas, et EFLM Akadeemia 2022. a liikmeks tasub liitunute eest (54 ELMÜ liiget, kellest 11 taotles ka Euroopa laborimediitsiini spetsialisti sertifikaati) ELMÜ.

Arutati 2021. aasta tegevuskava ning otsustati korraldada ELMÜ kevadine üldkoosolek 7. aprillil Tartu piirkonnas (korraldab SA TÜK Ühendlabor, lükkus edasi epidemioloogilise situatsiooni tõttu, toimus 19. mail) ning talvine üldkoosolek 8. detsembril Ida-Virumaal (korraldab Monyca Sepp). Otsustati, et ELMÜ toetajaliikmete loengutega esinemist ELMÜ 2022. aasta üritustel korraldab Monyca Sepp.

Otsustati ELMÜ eelarves ette näha kolm stipendiumi noorele (≤ 40 a) ELMÜ liikmele teadusüritustest osavõtuks osavõtumaksusuuruses summas. Otsustati ELMÜ eelarves ette näha viis stipendiumi laborimediitsiini residentidele XVI Balti Laborimediitsiini kongressist (Tallinn, 22.–24. september 2022) osavõtuks osalusasuuruses summas.

Arutati XVI Balti Laborimediitsiini kongressi korraldamisega seonduvat.

Arutati Eesti Arstide Päevad 2022 (12.–13. mai, Eesti Rahva Muuseum, Tartu) kavva kuuluva sessiooni „Labor vastab kliinilisele küsimusele: algoritmid ja juhised“ korraldamise ja ettekannetega seonduvat.

Otsustati nimetada Mehis Bakhoff ELMÜ esindajaks rahvusvahelisse töörühma EFLM Task Force „Green & Sustainable Laboratories“ (TF-Green Labs).

Anu Tamm informeeris juhatust ELMÜ liikmete tegevusest TEHIK-u projekti „Tervise infosüsteemi andmevaatur“ juures ning TEHIK-u uuendustest (automaatne NAKIS-e teatiste genereerimine).

Anu Tamm andis ülevaate Eesti Haigekassa projektist „Kodulähedased analüüsid“.

Arutati Euroopa Parlamendi ja Euroopa Nõukogu määruse (EL) 2017/746, 5. aprill 2017, *in vitro* diagnostikameditsiiniseadmete kohta täies mahus rakendumisega seonduvat. ELMÜ on pöördunud selles küsimuses nii Terviseameti kui Sotsiaalministeeriumi esindajate poole.

Otsustati koostada analoogselt ELMÜ juhendile „Analüütide verifitseerimine meditsiinilaborites“ ka juhend „Analüütide valideerimine meditsiinilaborites“ (valdkondade kaupa).

Arutati Eesti Akrediteerimiskeskuse nõuet EAK logo ja akrediteerimissümboli kasutamisest analüüsitulemustel. Otsustati võtta EAK-ga ühendust ning selgitada, miks akrediteeringule viitamise nõuet ei ole võimalik täita.

Otsustati esitada Karel Tomberg ELMÜ esindajaks EFLM postanalüütilise faasi töörühma EFLM Working Group „Postanalytical Phase“ (EFLM WG-POST) (jää 2022. aastal esitamata).

Kai Jõers tõstatas küsimuse Synlab Eesti AS HPV-testi meetodika vastavusest nõuetele riiklikus emakakaevähi sõeluuringus. Otsustati, et Anu Tamm ja Kai Jõers koostavad järelepärimise Haigekassale.

12. septembril Tallinnas

Arutati XVI Balti Laborimediitsiini kongressi korraldamisega seonduvat.

Marina Ivanova andis ülevaate ESCMID täiendkursuse „Antimicrobial susceptibility testing with EUCAST criteria and methods“ korraldamisega seonduvast.

Anu Tamm andis ülevaate arengutest Eesti Haigekassa projektis „Kodulähedased analüüsid“.

Otsustati IFCC presidendi valimistel aastateks 2024–2026 hääletada prof Michael Neumaieri (German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL)) poolt.

Otsustati, et Mehis Bakhoff tutvustab EFLM dokumenti „EFLM Guidelines for Green and Sustainable Medical Laboratories“ järgmisel ELMÜ üldkoosolekul 8. detsembril.

Anu Tamm tõstatas küsimuse analüüsides registreerimisest TEHIK-u andmebaasi eLHR: mittetöenduspõhistele analüüsides ei peaks andma LOINC-koodi ning neid ei tuleks kanda andmebaasi. Samuti arutati proovimaterjalide „täpsustamata materjal“ ja „veri“ vajalikkuse üle.

Karel Tomberg informeeris juhatust laboratoorse hematoloogia töörühma kavast ühtlustada Eestis pediaatrilised hematoloogilised referentsväärtused. Alates 2. eluaastast võetakse kasutusele CALIPER-uuringu andmebaasi väärtused. Kinnitati töörühma dokument „ELMÜ laboratoorse hematoloogia töörühma soovitusel hemogrammi laste referentsväärtuste harmoneerimiseks“.

Arutati Terviseametist saabunud informatsiooni Euroopa Liidu referentlaborite määramise taotlusvooru kutse kohta.

Otsustati, et 2023. aasta ELMÜ suvekooli korraldab SA TÜK Ühendlabori meeskond.

SEKTSIOONIDE JA TÖÖRÜHMADE TEGEVUSED

Kliinilise mikrobioloogia sektsioon

(juh Marina Ivanova, AS Ida-Tallinna Keskhaigla)

Sektsiooni liikmete osalusel viidi 27.–30. septembril Tallinnas läbi rahvusvaheline täienduskursus ESCMID Postgraduate Education Course „Antimicrobial susceptibility testing with EUCAST criteria and methods“.

Kursuse koordinaator oli Marina Ivanova, korraldamisel osalesid ELMÜ liikmed Anastasia Bilozor, Helle Järv, Marika Jürna-Ellam ja Paul Naaber. Lektoritena osalesid sektsiooni liikmed Helle Järv ja Anastasia Bilozor. Kursuse raames toimusid praktilised meetodikate demonstratsioonid SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla ja SYNLAB Eesti OÜ mikrobioloogialaborites, mida viisid läbi sektsiooni liikmed. Kursusel oli 45 osalejat 20 riigist (viis sektsiooni liiget – Leila Farah, Ülle Laaring, Lele Liiv, Linda

Pirožkova ja Pavel Volónkin – pälvisid osalemiseks ELMÜ stipendiumi).

Sektsiooni liige Siiri Kõljalg osales XVI Balti Laborimediitsiini kongressi teaduskomitee töös ning modereeris sessiooni „SARS-CoV2 epidemic“, kus ettekannetega esinesid sektsiooni liikmed Paul Naaber ja Helle Järv.

Aruandeaastal viidi läbi üks koosolek/koolitus: 12. aprillil Terviseametis. Koosoleku programm ja ettekannete materjalid on avaldatud ELMÜ kodulehel.

Jätkusid rakendusüritusi AMR-RITA (Antibiootikumiresistentsuse levikuteed ja resistentsuse ohjamise võimalused, AMRRITA1/02-75-02) raames kliinilistest materjalidest isoleeritud resistentsete mikroobitüvede kogumised ning patsientide riskifaktorite hindamine, antibiootikumide kasutamise uuring Eesti haiglates ning meetmete väljatöötamine, kuidas edaspidi ohjata antibiootikumiresistentsete tüvede levikut.

Marika Jürna-Ellam, Marina Ivanova ja Anastasia Bilozor osalesid koostöös Terviseameti laboriga EURGen-RefLabCap projektis. Projekti eesmärk on juurutada AMR patogeene sekveneerimine Eestis. 2022. aasta suvel toimus projekti koordinaatorite visiit Eestisse, sügisel viidi läbi uuring mikrobioloogialaborite võimekuse kaardistamiseks karbapeneemja/või kolistiinresistentsete mikroorganismide osas, edastati üleskutse laboritele nii säilitatud kui ka uute avastatud karbapeneem- ja/või kolistiinresistentsete tüvede saatmiseks Terviseameti nakkushaiguste laborisse täiendavateks uuringuteks PCR- ja edaspidi WGS-meetoditel (jätkub vastava meetodika juurutamine, esimesed sekveneerimised Oxford Nanopore MinION platvormil teostatud ja nende bioinformaatiline analüüs läbi viidud).

Koos Eesti Perearstide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsiga on koostamisel ravijuhend „Sagedasemate haiglavälise infektsioonhaiguste diagnostika ja ravi algoritmid perearstidele“. I etapi käigus käsitletakse hingamisteede infektsioone ja uroinfektsioone. Esitatud on taotlus juhendi II osa koostamiseks, mille käigus käsitletakse seedetrakti ja pehmete kudede infektsioone.

Marina Ivanova ning Paul Naaber osalesid Sotsiaalministeeriumi antimikroobse resistentsuse ohjamise juhtrühma töös.

2022. aasta alguses avaldati ELMÜ kodulehel soovituslikud antibiogrammid (versioon 12) vastavalt EUCAST standardi muudatustele.

Jätkus koostöö TEHIK-uga mikrobioloogiliste analüüsides andmelao loomisel ja selle kasutamisel järelevalves (NAKIS, AMR).

Marika Jürna-Ellam osales kongressil ECCMID 2022 EUCAST töörühma aastakoosolekul.

Toimusid korralised sektsiooni juhi valimised, aastateks 2023–2026 valiti sektsiooni juhiks Paul Naaber ja juhi abiks Anastasia Bilozor.

EUCAST AFST töörühm modifitseeris kaks hallitusseente ravimtundlikkuse meetodikat: minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni määramise referentmeetodika (aprill 2022) ja

skriiningmetoodika asoolidele ja ehhinokandiinidele (juuni 2022). Metoodikatest publitseeriti uued versioonid vastavalt „EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.DEF 9.4 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds”; J. Guinea, J. Meletiadis, S. Arian-Akdagli, K. Muehlethaler, G. Kahlmeter, MC Arendrup and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ja „EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.Def 10.2 Screening method for the detection of azole and echinocandin resistance in *Aspergillus* using antifungal-containing agar plates, exemplified by *A. fumigatus*”; J. Meletiadis, J. Guinea, S. Arian-Akdagli, N. Friberg, G. Kahlmeter, MC Arendrup and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Metoodikad on leitavad EUCAST kodulehelt https://www.eucast.org/astoffungi/methodsinantifungalsusceptibilitytesting/ast_of_moulds.

EUCAST AFST tööühma aastakoosolek toimus 28. aprillil 2022 *on-line*. 2023. aastaks on seente ravimundlikkuse määramise vallas seatud hulk eesmärgid – tegeletakse uute ravimitega (rezafungiin), mille ravimundlikkuse määramiseks seni metoodika puudub; kavas on välja töötada skriiningmeetod dermatofüütide ravimundlikkuse määramiseks (terbinafiinile ja itrakonasoolile) ning viia läbi võrdluskatsed *Aspergillus spp* ehhinokandiinide ravimundlikkuse määramiseks. Töögrupi korraline kokkusaamine toimub Kopenhaagenis aprillis 2023 ECCMID kongressi raames.

Helle Järv esines EUCAST AFST tööühma tegevust käsitleva ettekandega 29. septembril 2022 Tallinnas ESCMID Postgraduate Education Course „Antimicrobial susceptibility testing with EUCAST criteria and methods” raames.

ELMÜ esindaja Euroopa Meditsiinimükoloogia Konföderatsiooni (ECMM) juures Marika Jürna-Ellam oli kaasautoriks artiklile Cândida Driemeyer, Diego R. Falci, Martin Hoenigl, Oliver A. Cornely, Arunaloake Chakrabarti, et al. „The Current State of Clinical Mycology in Eastern and South-Eastern Europe”. Medical Mycology, 2022, 60 (4).

Muid tegevusi ECMM-is 2022. aastal ei toimunud.

EUCAST AMST alamkomitee ELMÜ esindaja Kadri Klaos viibis aastal 2022 lapsehoolduspuhkusel.

Laboriarstide sektsioon

(juh Marge Kütt, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla)

Sektsiooni koosolek toimus 17. novembril, arutelu teemaks oli uuringute võrreldavus eLHR andmebaasis ning tõendus põhised ja mittetõendus põhised laboriuuringud, neile LOINC-koodide andmine ja eLHR andmebaasi arvamine. Laboriarstide sektsioon alustas eLHR halduri Egert Vinogradovi edastatud uute andmebaasi lisamise taotluste läbivaatamist ja hinnangute andmist, 2022. a jõuti koostada üks vastav protokoll.

Anti tagasisidet ja tehti parandusettepanekuid järgmistele ravijuhenditele: „Detection of antinuclear antibodies. Consensus-based recommendations from EFLM, EASI and ICAP”, „Epilepsia fertiilses eas naistel ja rasedatel”, „Transfusioonravi juhend (I osa). Äge verejooks ja transfusioonravi; patsiendi operatsioonile eelnev ambulatoorne ja perioperatiivne käsitlus”, „Migreeni esmane diagnostika ja farmakoteraapia täiskasvanutel”, „Lamatiste käsitlus – ennetamine ja ravi”, „Infektsiooni-kontrolli standardnõuded”, „Lapse tervise jälgimise juhend”.

LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes) tööühm

(juh Anu Tamm, SA TÜK Ühendlabor)

LOINC tööühm tegeles tavapärase tööga laborite andmete haldamisel, uutele analüüsidele nimetuste ja LOINC-koodide omistamisel eLHR andmebaasis.

19. oktoobril toimus tööühma virtuaalne koosolek, kus arutati materjalide loendis olevate materjalide „veri” ja „täpsustamata materjal” kasutamist. Otsustati muuta kehtetuks „täpsustamata materjal” ning soovitati materjali „veri” asemel kasutada materjale „venoosne veri” või „kapillaarne veri”, tagamaks analüüsitulemuste korrektset interpreteerimist. Arutati referentsväärtuste kuvamist ning otsustati liikuda edasi ühikute ühtlustamise poole Eestis.

14.–15. novembril toimus seminar kolleegidega Leedu Laborimediitsiini Seltsist, kus jagati kogemusi analüüside LOINC-kodeerimisest ning eLHR andmebaasi loomisest.

Ilmnes vajadus hinnata eLHR-i esitatud analüüsitautluste teaduspõhisust. Laboriarstide sektsioon on valmis regulaarselt taotlusi üle vaatama ja andma kirjanduse andmetele toetudes hinnangu, kas taotlused kinnitada. Tegevuse täpne reglement on väljatöötamisel.

Terminoloogia tööühm

(juh Kaja Vaagen, SA TÜK Ühendlabor)

Toimus järjepidev töö eLHR andmebaasi lisanduvate analüüside, proovimaterjalide ja proovinõude nimetuste korrigeerimisel.

Kvaliteedi tööühm

(juh Agnes Ivanov, SA TÜK Ühendlabor)

Otsustati koostada analoogselt ELMÜ juhendile „Analüütide verifitseerimine meditsiinilaborites” eraldi juhend „Analüütide valideerimine meditsiinilaborites” (valdkondade kaupa). Toimus esimese juhendi täiendamine ning teise koostamine. Planeeritud on juhendite kinnitamine 2023. aastal.

Südamemarkerite tööühm

(juh Kaja Vaagen, SA TÜK Ühendlabor)

Tööühmal vahetus juhataja: senine juhataja Galina Zemtsovskaja andis tööühma juhtimise üle Kaja Vaagenile.

Koostati ülevaade BNP/NT-proBNP määramismeetoditest ja kasutusel olevatest otsustuspiiridest/referentsväärtustest Eesti laborites. Andmete kogumise jätkuks on plaanis BNP ja NT-proBNP otsustuspiiride/referentsväärtuste harmoneerimine Eestis.

Neerumarkerite tööühm

(juh Katrin Reimand, SA TÜK Ühendlabor)

Vastati EFLM küsitlusele TFG-CKD survey 2022: „EFLM survey on the state of the art of creatinine, cystatin C and measurement of the glomerular filtration rate”. Tööühma koosolek toimus 17. novembril SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, kus oli arutusel põhiliselt eGFR arvutusvalemi küsimus: kas kasutada uut rassivaba CKD-EPI valemist või lähutada EFLM 2022 aasta soovituselt seda Euroopa laborites mitte kasutusele võtta. Samuti arutati uriini ribaanalüüsi tulemuste väljendusviisi: kas kasutada pluss-süsteemi või poolkvantitatiivset arvulist skaalat.

Valkude elektroforeesi tööühm

(juh Galina Zemtsovskaja, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla)

2022. aastal jätkus koostöö Eesti Hematoloogide Seltsiga valkude uuringute algoritmi teemal, mille tulemusena valmis täiendatud ja täpsustatud juhendmaterjali „Valkude uuringute algoritm monoklonaalsete gammopaatiate korral” teine versioon.

Kaja Vaagen tutvustas algoritmi rakendamise seotud küsimusi Hematoloogide Seltsi koosolekul 11. märtsil.

Töö tulemused esitati XVI Balti Laborimediitsiini kongressil suulise ettekandena: Kaja Vaagen, Galina Zemtsovskaja „Harmonization of electrophoretic investigations in evaluation of monoclonal gammopathies in Estonia”. Samuti tutvustas Kaja Vaagen algoritmi Läti ja Leedu kolleegidele Riias toimunud Sebja infopäeval 12. oktoobril.

Laboratoorse hematoloogia tööühm

(juh Marika Pikta, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla)

Aruandeaastal korraldati kolm Teamsi koosolekut. Käsitleti kahte teemat: laste hematoloogiliste referentsväärtuste harmoneerimise võimalused ning perifeerse vere rakkude morfoloogia ja terminoloogia standardiseerimine vastavalt rahvusvahelistele soovitudele „ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features”.

Otsustati harmoneerida hematoloogilise automaatuuringu laste referentsväärtused kirjanduspõhistena, kuna reaalses elus puudub võimalus koguda tervete laste proove igas vanusegrupis eraldi tüdrukutel ja poistel. Tööühmal valmis dokument „ELMÜ laboratoorse hematoloogia tööühma soovitud hemogrammi laste referentsväärtuste harmoneerimiseks”,

mis kinnitati ELMÜ juhataja koosolekul 12. septembril ning avaldati ELMÜ kodulehel.

Hematoloogilise automaatuuringu referentsväärtuste harmoneerimise Eesti kogemust ning tulemusi tutvustasid XVI Balti Laborimediitsiini kongressil suulises ettekandes „Hemogram reference values in Estonia” Karel Tomberg ja Marika Pikta.

Arutati ning kommenteeriti perifeerse vere rakkude morfoloogia ja terminoloogia standardiseerimise ELMÜ dokumendi esimest versiooni, töö jätkub 2023. aastal.

Urogenitaalinfektsioonide diagnostika (UGID) tööühm

(juh Kai Jöers, SA TÜK Ühendlabor)

Toimus Eesti Haigekassa dokumendi „Emakakaelavähi sõeluuringu tegevusjuhend” ülevaatus. Ülevaatus käigus lisati tegevusjuhise peatükki „Kvaliteedinõuded HPV NAT analüüse teostavale laborile ja diagnostikumidele” alampeatükk „Nõuded sõeluuringus kasutatavale HPV NAT diagnostikumile”.

Voolutsütomeetria tööühm

(juh Eva Reinmaa, SA TÜK Ühendlabor)

Toimus voolutsütomeetria spetsialistide kohtumine ja arutelu teemal „Voolutsütomeetria analüüside eripära IVDR nõuete valguses”. Võrreldi hematopatoloogilisi voolutsütomeetria analüüse laborite vahel.

Ensüümide määramismeetodite harmoneerimise tööühm

(juh Aivar Orav, SA TÜK Ühendlabor)

Tööühmal toimus kolm virtuaalset koosolekut Zoomi vahendusel. Koostati küsimustik laboritele nende poolt kasutatavate ensüümide määramismeetodite kohta.

IVDR määruse (EL) 2017/746 rakendamise tööühm

(juh Kai Jöers, SA TÜK Ühendlabor)

Tööühm loodi 17. juunil tulenevalt vajadusest jagada meditsiinilaborite vahel informatsiooni nimetatud määruse ja sellega kaasnevate rakendusaktide ning juhiste tõlgendamise küsimustes. Tööühma loomine oli ajendatud ka vajadusest suhelda eri institutsioonidega, et laborite mured ja vajadused ei jääks määruse rakendamise raskuste osas märkamata.

Tööühm on alustanud juhismaterjali koostamist, mis peaks olema abiks laborite igapäevatöö küsimustes, kus on vaja juhendada IVDR määrusest. Samuti on tööühm loonud hea kontakti Terviseameti meditsiiniseadmete osakonnaga.

RAHVUSVAHELINE TEGEVUS

Organisatsioon	ELMÜ esindaja
IFCC, EFLM	Karel Tomberg
EUCAST	Marina Ivanova
EUCAST AFST mükoloogia töörühm	Helle Järv al 2017
EUCAST AMST mükobakterite antimikroobse tundlikkuse töörühm	Kadri Klaos al 2019
BALM	Agnes Ivanov
ECMM	Marika Jürna-Ellam al 2019
IFCC TF-POCT töörühm WG-GMECC (glükomeetrite kasutamine intensiivravis)	Agnes Ivanov (korrespondentliige) al 2013
IFCC-WG-LEPS töörühm (kvaliteedi indikaatorite kasutamine)	Agnes Ivanov al 2008
IFCC TF-YS töörühm (noored teadlased)	Anna Velts-Lindh (korrespondentliige) al 2015
EFLM WG-PFLM töörühm (patsiendile suunatud laborimeditiin)	Marge Kütt (korrespondentliige) al 2015
IFCC komitee C-CB (südamemarkerite kliinilisest rakendusest)	Galina Zemtsovskaja (korrespondentliige) al 2017
IFCC komitee C-BM (luu ainevahetus)	Galina Zemtsovskaja (korrespondentliige) al 2019
EFLM Task Force on „European Regulatory Affairs“ (TF-ERA)	Anu Tamm ja Kai Jõers al 2020
IFCC komitee C-MD (molekulaardiagnostika)	Mikk Tooming (korrespondentliige) al 2021
EFLM Task Force „Green & Sustainable Laboratories“	Mehis Bakhoff al 2022
IFCC WG-eNews töörühm	Siim Iskül al 2022

• IFCC ja EFLM juures esindab ELMÜ-d Karel Tomberg.

Karel Tomberg osales IFCC nõukogu ja EFLM üldkoosolekutel kongressi Euromedlab 2022 raames Münchenis, osales ametiisikute valimisel ning vahendas nende organisatsioonide kirju ja küsimustikke ELMÜ liikmetele.

IFCC uue algatuse raames oli Karel Tomberg aprillis 2022 IFCC National Week Championil, vahendades IFCC koostatud eriala tutvustavat materjali ELMÜ liikmetele. 26. augustil kohtusid Anu Tamm ja Karel Tomberg videosilla vahendusel IFCC presidendikandidaat Michael Neumaieriga ning arutasid laborimeditiini aktuaalseid küsimusi ja koostöövõimalusi. Karel Tomberg andis intervjuu EFLM presidendile Tomris Ozbenile (Coffee with the EFLM president. EuroLab News 2022(5):9-10.).

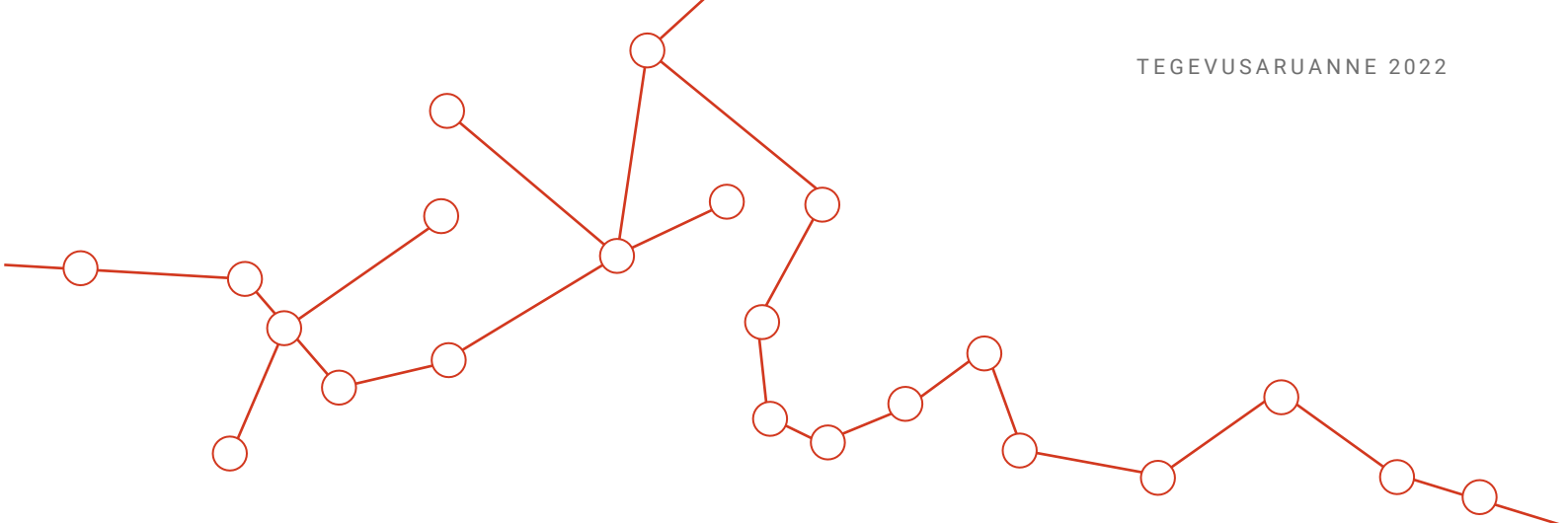
Kutsutud esinejana tutvustas EFLM-i uusi võimalusi XVI Balti Laborimeditiini kongressil EFLM-i juhatuse liige Dalius Vitkus.

EFLM Akadeemiaga liitus esimesel liitumise aastal ELMÜ-st 54 kolleegi (22,5% ELMÜ liikmeskonnast), neist 11 taotles ja sai ka

Euroopa Laborimeditiini spetsialisti sertifikaadi (ca 1/3 residentuuri lõpetanud laboriarstidest). EFLM Akadeemia 2022. a liikmemaksu tasus liitujate eest ELMÜ.

ELMÜ laboriarstid esitasid täiendustepanekuid EFLM-i, EASI ja ICAP-i dokumendile „Detection of antinuclear antibodies. Consensus-based recommendations from EFLM, EASI and ICAP“, mille kinnitas 2022. a ka EFLM. Lisaks eelmainitule olid tähtsaimad EFLM-i kinnitatud dokumendid „EFLM Guidelines for Green and Sustainable Medical Laboratories“ ja „The European Register of Specialists in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Code of Conduct, version 3 – 2022“.

- ELMÜ liige Agnes Ivanov osaleb liikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Working Group „Laboratory Errors and Patient Safety“ (IFCC-WG-LEPS).
Aruandeaastal aktiivset tegevust ei toimunud.
- ELMÜ liige Agnes Ivanov osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC TF-POCT Working Group: „How should Glucose Meters be Evaluated in Critical Care (WG-GMECC)“. Töörühma eesmärk on anda välja juhend glükomeetrite kasutamiseks intensiivravi haigetel.
Aruandeaastal aktiivset tegevust ei toimunud.
- ELMÜ juhatuse liige Marge Kütt osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas EFLM Science Committee Working Group „Patient Focused Laboratory Medicine“. Töörühmal toimus üks virtuaalne koosolek Zoomi vahendusel. Vaadati üle planeeritavad tulevased küsimustikud. „Over-the-Counter“ (OTC) teste puuduv küsimustik Eesti poolt täidetud ja edastatud.



- ELMÜ liige Anna Velts-Lindh osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC TF-YS „Task Force Young Scientists“. Töörühm organiseeris sessioone kohalike ja rahvusvaheliste konverentside raames.
- ELMÜ liige Galina Zemtsovskaja osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (C-CB). Töörühm uuendas oma veebilehel olevad tabelid südamemarkerite (troponiin T ja troponiin I, troponiin T (kõrgtundlik) ja troponiin I (kõrgtundlik), troponiin T (POCT) ja troponiin I (POCT), BNP ja NT-proBNP) analüütiliste karakteristikute kohta. Galina Zemtsovskaja edastas ELMÜ töörühma liikmetele C-CB töörühma põhiliikmete avaldatud publikatsioonid. C-CB töörühm viis läbi webinarid „High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays – Clinical Applications“ (06.04.2022), „Analytical and Clinical Aspects of Natriuretic Peptides“ (26.04.2022), „Laboratory & Analytical Aspects of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Views from the C-CB“ (02.03.2022).

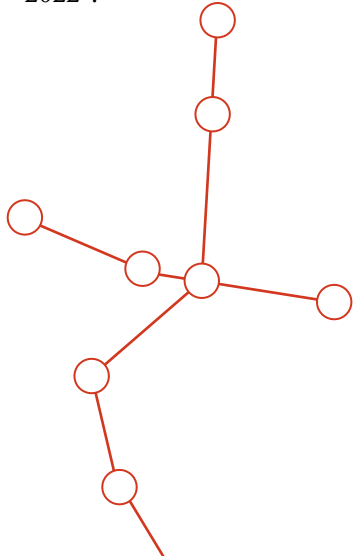
Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers“ (K. M. Aakre et al.), „The Need to Develop Clinical Guidance for the Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Pediatric and Neonatal Patients“ (A. Wang et al.), „Cardiac troponin measurement at the point of care: educational recommendations on analytical and clinical aspects by the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (IFCC C-CB)“ (P. Collinson et al., ilmub 2023), „Macro-troponin Complex as a Cause for Cardiac Troponin Increase after COVID-19 Vaccination and Infection“ (A. Bularga et al.)

• ELMÜ liige Galina Zemtsovskaja osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Committee on Bone Metabolism (C-BM).

Töörühma eesmärk on standardiseerida või harmoneerida luumarke-rite määramismeetodid, sh ka PTH ja vitamiin D. Galina Zemtsovskaja osales Zoomi kaudu mitmel koosolekul, kus arutati luuainevahetuse metabolismi markerite standardiseerimisele suunatud projektide tulemusi.

Tulemused on publitseeritud mitmete artiklite näol ajakirja Calcified Tissue International spetsiaalses väljaandes „Role of the Clinical Laboratory in the Assessment of Metabolic Musculoskeletal Diseases“. Plaanis on tutvustada tulemusi ELMÜ liikmetele.

- ELMÜ liige Mikk Tooming osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Committee on Molecular Diagnostics (C-MD). Aruandeaastal toimus töörühmas kaks kaks koolitust Türgis: 4.–10. septembril Nigdes „11th Beginners’ Course in Molecular Diagnostics (C-CMBC/IFCC)“ ja 1.–3. detsembril Adanas „2nd Advanced Course in Molecular Diagnostics (C-CMB / IFCC)“.
- ELMÜ liige Mehil Bakhoff osaleb ELMÜ esindajana rahvusvahelises töörühmas EFLM Task Force „Green & Sustainable Laboratories“ (TF-Green Labs).
- ELMÜ liige Siim Iskül osaleb korrespondentliikmena rahvusvahelises töörühmas IFCC Working Group eNewsletter (WG-eNews). Aruandeaastal aktiivset tegevust ei toimunud.
- Marina Ivanova tegevis The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Eesti esindajana, Helle Järve tegevis EUCAST seente ravim tundlikkuse määramise (AFST) töögrupi töös ja Marika-Jürna Ellami tegevis Euroopa Meditsiinimükoloogia Konföderatsiooni (ECMM) töös on kajastatud kliinilise mikrobioloogia sektsiooni aruandes.
- ELMÜ juhatuse liikmele Piret Kedarsile maksti tasu ELMÜ XXII suvekooli korraldamise eest (248.76 eurot).



ELMÜ laboratoorse hematoloogia töörühma soovitusel hemogrammi laste referentsväärtuste harmoneerimiseks

ELMÜ laboratoorse hemotoloogia töörühma nimel
Marika Pikta
Sirje Leedo
Karel Tomberg

Hematoloogiline automaatuuring (hemogramm 5-osalise leukogrammiga) on üks kõige sagedamini tellitavatest laboratoorsetest uuringutest.

Hetkel on Eesti meditsiiniastutustes selle uuringu laste referentsvahemikud laboriti erinevad, kuna pärinevad erinevatest kirjandusallikatest. ELMÜ laboratoorse hematoloogia töögrupp soovib harmoneerida hematoloogilise automaatuuringu laste referentsväärtused kirjanduspõhistena, kuna reaalses elus puudub võimalus koguda tervete laste proove igas vanusegrupis eraldi tüdrukutel ja poistel (vastavalt rahvusvahelisele standardile¹).

Soovitame vanuserühmas 1–18 aastat kasutada CALIPER-i (Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals) uuringu andmeid² (lisa 1). CALIPER-i uuring hõlmab 25 parameetrit ning referentsväärtused on välja töötatud tänapäevastel Sysmexi hematoloogia analüsaatoritel, mis on kasutusel ka Eestis. Vanuserühmas 0–1 aasta pole CALIPER-i uuringus piisavalt palju tulemusi ning seetõttu soovime kuni uute andmete tulekuni jätkata siiani

laborites kasutusel olevate referentsväärtustega. 🧡

Viited

1. CLSI and IFCC. C28-A3 document; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition, 2008; 28:1-76.
2. Bohn, M. K., Higgins, V., Tahmasebi, H. et al. Complex biological patterns of hematology parameters in childhood necessitating age and sex-specific reference intervals for evidence-based clinical interpretation. Int J Lab Hematol. 2020 Dec;42(6):750–760.

LISA 1. Laste referentsiväärtused²

RBC x1012/L	Vanus	N	M
	1– < 4 a	3,9–5,0	
	4– < 14 a	4,0-5,0	4,1-5,1
	14– < 18 a	4,0-5,4	4,3-5,7
HB g/L	Vanus	N	M
	1– < 4 a	100–132	
	4– < 14 a	112–141	
	14– < 18	112–151	129-167
HCT %	Vanus	N	M
	1– < 4 a	31–39	
	4– < 14 a	34–43	
	14– < 18 a	35–45	39-50
MCV fL	Vanus	N	M
	1– < 4 a	74–84	
	4– < 14 a	77–92	78-91
	14– < 18 a	80–95	
MCH pg	Vanus	N/M	
	1– < 4 a	23,5–28,2	
	4– < 14 a	25,1–30,3	
	14– < 18 a	25,6–32,0	
MCHC g/L	Vanus	N/M	
	1– < 18 a	314–345	
RDW-CV %	Vanus	N	M
	1– < 14 a	12–15	12–15
	14– < 18 a	12–16	
RDW-SD fL	Vanus	N	M
	1– < 14 a	35–44	
	14– < 18 a	37–46	36–45
PLT x 109/L	Vanus	N/M	
	1– < 12 a	203–431	
	12– < 18 a	173–361	
MPV fL	Vanus	N/M	
	1– < 4 a	8,3–10,7	
	4– < 18 a	9,0–12,8	

WBC x109/L	Vanus	N/M	
	1 a– < 3 a	5,8–13,5	
	3– < 5 a	4,9–11,8	
	5– < 18 a	4,2–10,0	
Neut#	Vanus	N/M	
	1– < 18 a	1,5–6,8	
Neut%	1– < 5 a	18,6–68,6	
	5– < 15 a	28,9–67,9	
	15– < 18 a	39,6–73,9	
Lymph#	Vanus	N/M	
	1– < 5 a	1,9–6,3	
	5– < 15 a	1,3–4,1	
	15– < 18 a	1,3–3,4	
Lymph%	1– < 5 a	20,6–71,6	
	5– < 15 a	21,1–58,8	
	15– < 18 a	15–45,4	
Mono#	Vanus	N	M
	1– < 5 a	0,4-1,5	
	5– < 18 a	0,3–0,8	
Mono%	1– < 5 a	5,1–12,6	
	5– < 18 a	4,3–12,1	5,1-11,5
Eo#	Vanus	N/M	
	1– < 4 a	< 0,8	
	4– < 15 a	< 1,0	
	15– < 18 a	< 0,5	
Eo%	1– < 4 a	< 8,3	
	4– < 15 a	< 13	
	15– < 18 a	< 6,7	
Baso#	Vanus	N/M	
	1– < 18 a	< 0,1	
Baso%	1– < 18 a	< 1,2	
IG#	Vanus	N/M	
	1– < 18 a	< 0,05	
IG%	1– < 18 a	< 0,80	
NRBC#	Vanus	N/M	
	1– < 18 a	< 0,12	
NRBC%	1– < 18 a	< 1,2	

Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee ja antimikroobse tundlikkuse määramise standardiseerimise lugu

**Paul Naaber
Marina Ivanova
Anastasia Bilozor
Marika Jürna-Ellam
Maria Viiklepp**

Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kursuse töögrupp

2022. a septembris toimus Tallinnas rahvusvaheline ESCMID-i (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) kursus, mis käsitles antimikroobse tundlikkuse testimist vastavalt EUCAST-i standardile (Antimicrobial susceptibility testing with EUCAST criteria and methods). Siinkohal on sobilik esmalt meenutada, miks antimikroobset tundlikkust testitakse ja kuidas see on aegade jooksul meil toimunud.

Juba penitsilliini avastaja Alexander Fleming hoiatas, et antibiootikumide ebaõige kasutamine põhjustab mikroobide muutumist ravimresistentseteks. Tema oli ka esimene, kes eksperimentaalselt püüdis hinnata mikroobide tundlikkust antimikroobsete ainete suhtes. Flemingi ennustus sai teoks – varem või hiljem pärast uue antibiootikumi kasutuselevõttu muutus mingi osa mikroobidest, mille suhtes varem antibiootikum toimis, resistentseteks, põhjustades ravi ebaõnnestumisi. See tingis vajaduse enne ravi kontrollida, kas antibiootikum ikka toimib selle konkreetse infektsiooni korral.

Tänapäevalgi laialt kasutatav antibiootikumitundlikkuse testimise diskidifusiooni meetod pärineb eelmise sajandi 40. aastatest. Kümnekond aastat hiljem alustati tundlikkuse testimise meetodikate standardiseerimisega. Mitmeid soovitusi ja standardeid töötas välja Maailma Terviseorganisatsioon ning Ameerikas NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, hilisem CLSI e Clinical and Laboratory Standards Institute). Ka Euroopa riigid hakkasid välja töötama (igäüks oma) standardeid ning neid tekkis vähemalt kuus.

Eri meetodikate harmoneerimise ja ühtse Euroopa standardi väljatöötami-

sega alustati 1990. aastate lõpus ning EUCAST asutati ametlikult 1997. aastal.

Ajalugu

Mikrobioloogiline diagnostika Eestis algas ametlikult aastal 1918, kui Karl Schlossmanni juhtimisel asutati ülikooli bakterioloogia kabinet (hilisem bakterioloogia instituut), mille juurde 1946. a loodi Kliinikute Valitsuse bakterioloogia ja seroloogia osakond (hilisema nimetusega Tartu Kliinilise Haigla eksperimentaallaboratoorium). 1979. a kolis nimetatud labor Maarjamõisa ja hakkas kandma nime Tartu Kliinilise Haigla mikrobioloogialabor.



Kursuse osalejad ja lektorid.

Tallinna Kiirabihaigla Mustamäel sai valmis Moskva olümpiamängudeks, avati 31. detsembril 1979, paar kuud hiljem seati sisse ka mikrobioloogia labor. Siiski arvestatav osa mikrobioloogilisest diagnostikast tehti tolal ajal sanitaar-epidemioloogiajaamade laborites.

Millal ja kuidas Eestis mikroobide antibiootikumtundlikkust määrata hakati, pole täpselt teada, kuid 1960–70-ndate testimisjuhistest võib lugeda, kuidas hinnata diskidifusiooni tulemusi.

Kõigi mikroobide ja antibiootikumide jaoks kehtisid samad kriteeriumid: kasvuvaba tsoon > 25 mm – mikroob on väga tundlik, 15–25 mm – mikroob on tundlik, kasvuvaba tsoon kuni 15 mm – mikroob on vähetundlik, tsoon puudub – mikroob on resistentne. Kuni 1990-ndate alguseni kasutasime Nõukogude Liidus toodetud söötmeid (AGV), antibiootikumide diske ja vastavaid interpreteerimisjuhiseid.

Tasside inokuleerimise meetodika ise oli siis veidi teine kui tänapäeval:

mikroobi suspensioon kallati söötmega tassile ja siis pipetiga imeti (mõnel pool veel suuga pipeteerides) liigne lahus ära, misjärel lisati ükshaaval diskid pintsettidega.

1990-ndate algul hakkas Eestisse tulema (osalt välismaise abina) selliseid antibiootikume, mida siin varem polnud ja mille kohta ka vastavad testidiskid puudusid. Siis ei jäänud muud üle, kui teha diskid ise – süstimiseks mõeldud pulber (või purustatud tablett) lahustati ja tilgutati iselõigatud filterpaberi kettale nii, et antibiootikumi hulk võis olla enam-vähem see, mis oli Ameerikas NCCLS-i soovitusel. Diskid kuivatati termostaadis ja kasutati niikaua, kui jätkus, ning siis tehti uus ports. Kvaliteedikontrollile siis veel eriti ei mõeldud.

Vahepeal sai siit-sealt ka abi korras välismaa diske, mida kasutati vastavalt tootja juhistele – seega olid kasutusel segamini eri diskid ja standardid. Segadust oli ka sellega, milliseid antibiootikume testida ja vastata. Kui 1976. aastal testitavate antibiootikumide vali-

kus oli seitse ravimit (samad kõigile mikroobidele), siis näiteks Tartus oli stafülokokkide reas 1989. aastal 24 ja 1992. aastal juba 31 antibiootikumi.

Uus tase

Uus tase saabus siis, kui Eestisse hakati lääneriikidest vahendama kommertsiaalseid laboritooteid. Tundlikkuse määramiseks kasutati siis nii diske ja NCCLS-i standardit kui ka ROSCO tablette koos nimetatud firma oma standardiga.

1994. aastal korraldasid Rootsi kolleegid ROSCO diskide kasutamise koolituse. 1990-ndate teises pooles viidi läbi mitmeid TÜ mikrobioloogia instituudi ja Rootsi infektsioonhaiguste kontrolli instituudi täiendusseminare antibiootikumitundlikkuse määramise ja standardiseerimise kohta. Eestis sai domineerivaks ameeriklaste NCCLS-i standard ning hakati sisse viima ka regulaarset kvaliteedikontrolli tüüp-tüvedega.

Koos standardite sisseviimisega sai ka selgemaks, milliseid antibiootikume

milliste mikroobigruppide suhtes on üldse mõtet testida ning mis preparaat võiks esindada tervet antibiootikumide gruppi.

EUCAST-i standardi kasutamise üle Eestis hakati arutama aastal 2004. Kuna alguses oli EUCAST standardiseerinud vaid puljonglahjendusmeetodi (mida rutiinis ei kasutatud), siis oodati, millal see laieneb ka igapäevatöös kasutatavale diskdifusioonmeetodile.

2009. a toimus Tartus EUCAST-i asutaja Gunnar Kahlmeteri osavõtul EUCAST-i tutvustav seminar ning sama aasta lõpuks moodustati ELMÜ juurde Eesti EUCAST-i ja kliinilise mikrobioloogia töörühm (alates aastast 2017 ELMÜ kliinilise mikrobioloogia sektsioon). EUCAST-i standardile läksime üksmeelselt ja kiirelt aastal 2010.

Pidevas muutumises

Oma loomisest alates on EUCAST pidevalt uuendanud oma standardit, andes iga aasta alguseks välja uue versiooni. Juurde on tulnud uusi hindamiskriteeriume nii spetsiifilisematele/kitsamatele mikroobigruppidele kui ka järjest enamate ja uuemate antibiootikumide suhtes.

Kuna antibiootikumiresistentsus maailmas järjest laieneb ning lisandub uusi resistentsusmehhanisme (nt uued karbapenemaase kodeerivad geenivariandid), siis ka testimine peab ajaga kaasas käima ja pidevalt täienema. EUCAST on välja andnud hulgalt juhiseid resistentsusmehhanismide skriinimiseks/kinnitamiseks, kvaliteedikontrolliks jne.

Üks suuremaid muudatusi oli ravim tundlikkuse interpretatsioonide muutmine: senine „mõõdukalt tundlik“ (mis oli mõneti segadust tekitav) kategooria sai uue ja selge tõlgenduse „tundlik suuremas kontsentratsioonis“, mis tähendab, et mikroob allub antibiootikumiravile juhul, kui kasutatakse standardravist kõrgemaid antibiootikumi koguseid. Selleks on EUCAST avaldanud ka vastavad ravimi doseerimise soovitused, mis põhinevad PK/PD andmetel.

Standardi täiendamisega muutub küll mikroobi tundlikkuse hindamine täpsemaks ja ravisoovitused tõendus põhisemaks, kuid samas ka laborile (eriti labori infosüsteemile) keerukamaks ja raviarstile raskemini tõlgendatavaks.

Näiteks kui varem vastasime, et *E. coli* on amoksitsilliin-klavulaanhappe

suhtes kas tundlik, tundlik kõrgemas kontsentratsioonis või resistentne, siis nüüd sõltub mikroobi tundlikkuse kategoriseerimine sellest, kas arst plaanib kasutada suukaudset või veenisest antibiootikumi, kas ravitakse komplitseerumata uroinfektsiooni, urotraktist lähtuvat infektsiooni või muu paikmega infektsiooni.

Õige interpretatsiooni andmise eelduseks on ka järjest rohkem korrektne mikroobi samastamine liigi tasemel, mis enne MALDI-TOF-i kasutuselevõttu oli sageli problemaatiline.

Et olla informeeritud pidevalt muutuva standardi osas ning eelkirjeldatud uute väljakutsetega toime tulla, korraldataksegi regulaarselt rahvusvahelisi EUCAST-i metoodika ja standardi koolitusi. Aastal 2019 pakuti selle korraldamise võimalust Eestile, kursus ise oli algselt planeeritud 2020. aasta sügisesse, kuid COVID-i tõttu lükkus kaks aastat edasi.

Kursuse korraldamine

Kursust toetas rahaliselt ESCMID/EUCAST ja EUCAST-i komitee liikmed panustasid lektoritena. Eesti poolele jäi lõpliku programmi kokkupanek,



Kursuse teoreetiline osa Confido ruumides. Pildil on Paul Naaber ja Gunnar Kahlmeter.

täiendavate lektorite leidmine, sotsiaalne programm ja kõik korralduslikud küsimused.

Muudes riikides korraldavad selliseid koolitusi üldjuhul ülikoolide haiglad koos suurte kesklaboritega. Kuna meil Tallinnas ei ole sellist suurt laborit, kus saaks läbi viia korraga 40–50 inimesele praktilist laboratoorset sessiooni, siis otsustasime paralleelsessioonide kasuks kolmes mikrobioloogia laboris: ITKH-s, PERH-is ja SYNLAB-is. Teoreetiline loengute osa toimus Confido ruumides.

Kokku osales kursusel 45 osalejat 20 riigist – suurem osa mikrobioloogid, kuid oli ka klinitsiste, farmakolooge ja teiste erialade esindajaid. Osalejad tulid isegi Austraaliast, kuna nemad hakkavad järgmisena korraldama analoogset kursust Melbourne'is. Lektoreid oli kokku 15, kes esindasid mitmeid Euroopa organisatsioone lisaks EUCAST-ile: European Medicines Agency (EMA), The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), ESCMID PK/PD of Anti-Infectives Study Group (EPASG) ja ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS).

Resistentsuse järelevalve üks võimalikke rakendusi on kohalike epidemioloogiliste andmete kasutamine kohalikes ravijuhistes, mille põhimõtetest andis ülevaate Tim Eckmanns Robert Kochi instituudist. Ei puudunud ka kultuuriprogramm – lisaks ühisele

Lisaks EUCAST-i metoodika ja uuenduste tutvustamisele sisaldas programm ka laiemalt antibiootikumiresistentsust puudutavaid teemasid. Tulevati meelde antibiootikumide farmakokineetika ja farmakodünaamika põhimõtteid ning kuidas ravimresistentsuse hindamiskriteeriumid nendega seotud on. Lisaks rutiinselt kasutatavatele meetoditele nagu diskdifusioon ja puljonglahjendusmeetod tutvustati uudseid tehnoloogilisi lähenemisi ja antibiootikumiresistentsuse määramist mikroobi genotüübi kaudu.

Kuna antibiootikumiresistentsuse levik on ülemaailmselt üks olulisemaid tervishoiuprobleeme, siis pühendasime eraldi sessiooni resistentsuse järelevalve ja ohjamise võimalustele. Tutvustasime meie koordineeritud üleeuroopalisi resistentsuse epidemioloogia uuringuid (Anastasia Bilozor: ESBL- and carbapenemase-producing Gram-negative bacilli: epidemiology in North-Eastern Europe).

Resistentsuse järelevalve üks võimalikke rakendusi on kohalike epidemioloogiliste andmete kasutamine kohalikes ravijuhistes, mille põhimõtetest andis ülevaate Tim Eckmanns Robert Kochi instituudist. Ei puudunud ka kultuuriprogramm – lisaks ühisele

õhtusöögile korraldati ekskursioon Tallinna vanalinnas.

Kuigi sellise rahvusvahelise ürituse korraldamine oli meile suureks proovikiviks, võime nentida, et see andis meile olulise kogemuse ning võimaldas mitmetel Eesti kolleegidel osaleda rahvusvahelisel koolitusel, mis puudutab igapäevast laboratoorset tegevust. Abiks oli siin ka ELMÜ stipendium, mis võimaldas osaleda viiel Eesti mikrobioloogil. Lisaks saime nii osalejatele kui Euroopa tippspetsialistidele tutvustada Eestit ja meie laboratoorse diagnostika võimalusi.

Kuna esindatud olid mitmed EUCAST-i, ESCMID-i ja ECDC võtmeisikud, siis selline kolleegidega suhtlemine ja uute sidemete loomine on kindlasti oluline edasiseks koostööks üleeuroopaliste organisatsioonidega.

Kursuse tutvustamine laiemale kuulajaskonnale toimus ELMÜ aastakoosolekul 2022. aasta detsembris. 🌟

Tänu sõnad

Täname Krista Lõivukest ajalooliste materjalide eest.



Laboratoorne sessioon ITK mikrobioloogia laboris.

Preeklampsia skriining ja diagnostika seerumimarkerite abil



Piret Kedars Liisa Kuhi
AS Ida-Tallinna Keskhaigla kesklabor

Preeklampsia, rahvapäraselt rasedustoksikoos, on raseduse teises pooles arenev progresseeruv multisüsteemne potentsiaalselt eluohtlik häire, mille patogenees ei ole täielikult selge. Praegu kehtiva teooria järgi on tegemist kahestaadiumilise protsessiga.

Preeklampsia (PE) esimene staadium on põhjustatud trofoblasti pinnapealsest invasioonist, mille tulemusel jääb spiraalarterite remodelleerumine puudulikuks. Oletatavasti viib see teise staadiumini, mis seisneb ema organismi vastuses endoteeli düsfunktsioonile ning angiogeensete ja antiangiogeensete faktorite tasakaaluhäirele, põhjustades PE kliinilise avaldumise. Esimesed klassikalised PE sümptomid on peale 20. rasedusnädalat esmaselt tekkivad hüpertensioon ja proteinuuria. Need on varieeruva raskusastmega ning ei ole PE suhtes spetsiifilised, u 80%-l selliste sümptomitega juhtudest preeklampsiat ei kujune.

Umbes 20% PE patsientidel esineb täiendavaid sümptomeid nagu kõhuvalu, verejooks, platsenta irdumine või HELLP-sündroom (hemolüüs, maksa ensüümide tõus, trombotsütopeenia).

Haiguse lõppstaadiumiks on eklampsia: teadvuse häired, neuroloogilised sümptomid, toonilis-kloonilised krampid ja surm.

PE kulg võib olla erinev, võimalik on kiiresti kujunev eluohtlik seisund.

Kolmandik PE juhtudest lõpeb sünnitusega enne 37. rasedusnädalat.

Loodet ohustavad uteroplatsentaarsest düsfunktsioonist põhjustatud tüsistused: kasvupeetus, nabavädiarteri verevooluhäired, surnultsünd.

PE diagnoosimise aluseks on hüpertensioon ja proteinuuria või viimase puudumisel teiste organite düsfunktsioonile viitav leid. PE diagnostika on keeruline, kui rasedal esineb juba eelnevalt hüpertensioon või proteinuuria.

PE ainus tõhus ravi on raseduse lõpetamine, millega kaasnevad enamasti enneaegne sünnitus ning ohud vastsündinule.

Kui sage on preeklampsia?

PE on üks peamistest perinataalse haigestumise ja suremuse põhjustest, esinedes 2–5% rasedatel. Ülemaailmselt sureb selle tõttu igal aastal u 76 000 naist ja 500 000 last. Vaesemate riikide naised ja vastsündinud on adekvaatse perinataalse abi puudumise tõttu suurema riski all.

On leitud, et teoreetiliselt tekiks preeklampsia kõigi raseduste korral,

kui rasedus kestaks kauem kui umbes 40 nädalat.

Millises raseduse staadiumis preeklampsia esineb?

Preeklampsia puhul eristatakse vastavalt avaldumise ajale nelja tüüpi:

- varajase algusega PE (sünnitus enne 34. rasedusnädalat),
- enneaegne PE (sünnitus enne 37. rasedusnädalat),
- hilise algusega PE (sünnitus $\geq$ 34. rasedusnädalal),
- ajaline PE (sünnitus $\geq$ 37. rasedusnädalal).

Varajase algusega PE on seotud ema ja lapse jaoks oluliselt kõrgema riskiga nii lühik- kui pikaajaliste haiguste ja ka suremuse suhtes.

Umbes 85% PE juhtudest avaldub $\geq$ 34. rasedusnädalal, mõnikord ka sünnituse ajal; umbes 10% juhtudest enne 34. rasedusnädalat ja väga harva 20.–22. nädalal. Umbes 5% juhtudest kulgeb subkliiniliselt ning avaldub alles 48 tunni jooksul peale sünnitust.

Milliseid kaugtagajärgi preeklampsia põhjustab?

Vastsündinul on edaspidi kõrge risk insuliini resistentsuse, diabeedi, koronaararterite haiguse ja hüpertensiooni tekkeks.

Naised, kellel on esinenud PE, on edaspidi ohustatud kardiovaskulaarsest haigusest, hüpertensioonist, koronaarhaigusest, insuldist, neerutalitluse häiretest, metaboolsest sündroomist ja diabeedist.

Kaugtüsistuste risk sõltub peamiselt preeklampsia raskusest, gestatsiooniastast raseduse lõpetamisel, preeklampsia raseduste arvust.

Enneaegse PE järel väheneb naise eeldatav eluiga keskmiselt kümne aasta võrra.

Kuidas preeklampsia riski hinnatakse?

On mitmed üldteada emapoolsed riskitegurid nagu esmasrasedus, vanus, varasem PE anamneesis, lühike või pikk intervall raseduste vahel, mitmikrasedus, viljatusravi, PE perekonna anamneesis, ülekaalulisus, Afro-Kariibi ja Lõuna-Aasia päritolu, raseduseelne diabeet, gestatsioonidiabeet, krooniline hüpertensioon, krooniline neeruhaigus, autoimmuunhaigus (nt süsteemne erütematoosluupus ja antifosfolipiidsündroom).

Täpsemaks hindamiseks on vajalikud biomarkerid.

Kas preeklampsiat saab ära hoida?

Preeklampsiat ei saa täielikult vältida, kuid seda saab edasi lükata madalas doosis aspiriini raviga, mis tõhusab platsenta kujunemist, kui kõrge risk on õigeaegselt avastatud ning raviga alustatud enne 16. rasedusnädalat.

Varajase preeklampsia riski hindamise sõeluuring tehakse 11.–13. rasedusnädalal, kasutades vastavat tarkvara, mis arvestab lisaks seerumimarkeritele ka raseda ja loote andmeid. Ennetava ravi alustamise otsustab naistearst, ravi lõpetatakse 36. rasedusnädalal.

Olles teadlik preeklampsia tõenäosusest, saab enneaegseks sünnituseks valmistudes vähendada riske nii emale kui lapsele.

Milliseid seerumimarkereid sõeluuringuks kasutatakse?

Biomarkereid preeklampsia sõeluuringuks on otsitud üle 30 aasta. 2016. aastaks jõuti järeldusele, et kõige parema tulemuse annab varajase preeklampsia riski hindamise sidumine esimesel trimestril tehtava kromosoomihaiguste sõeluuringuga, lisades rasedusega seotud plasma proteiin A-le (S,P-PAPP-A) platsentaarse kasvufaktori (S,P-PIGF). See kombinatsioon võimaldab avastada 90% enne 34. rasedusnädalat avalduvatest juhtumitest.

PIGF on proangiogeense toimega molekul, mis soodustab feto-platsentaarset tsirkulatsiooni ja toetab trofoblasti kasvu. PIGF-i vähesus põhjustab loote üsasist kasvupeetust ja preeklampsiat.

Keda tuleks preeklampsia riski suhtes uurida?

Rahvusvahelise günekoloogia ja sünnitusabi föderatsiooni (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) 2019. a juhiste põhjal tuleb enneaegse preeklampsia riski suhtes uurida kõiki ühe lootega rasedaid ning pakkuda kõrge riski korral ennetavat ravi. On näidatud, et keskmise ja kõrge preeklampsia riskiga rasedatel vähendab esimesel trimestril alustatud madalas doosis aspiriini ravi varajase preeklampsia ning sellega seotud haiguste ja suremuse sagedust.

Kas Eestis pakutakse rasedatele seerumimarkeritel põhinevat PE sõeluuringut?

AS Ida-Tallinna Keskhaigla alustas 2018. aastal esimesena Eestis varajase preeklampsia riski hindamise pakumist ITK naistekliinikus rasedusega arvel olijatele 1. trimestri loote kromosoomihaiguste skriiningu osana. Peagi hakkas ITK kesklabor tegema seerumimarkerite analüüse ka teistele Eesti naistekliinikutele. Täna on seerumi-

markerite ja teiste riskifaktorite kombinatsioonil põhinev PE sõeluuring juba laialt levinud.

Kas seerumimarkereid saab kasutada ka PE diagnostikas?

PE klassikalised sümptomid hüpertensioon ja proteinuuria on piiratud sensitiivsuse ja spetsiifilisusega. PE diagnostika paraneb oluliselt, kui kõrge riskiga patsientide puhul kasutada PE diagnoosimiseks ja prognoosimiseks alates 20. rasedusnädalast ka seerumimarkereid – FMS-sarnase türosiini kinaas-1 lahustuvate retseptorite (sFlt-1) ja platsentaarse kasvufaktori (PIGF) suhet.

Normaalse raseduse korral suureneb proangiogeenne faktor PIGF esimese kahe trimestri jooksul ja väheneb raseduse lõppjärgus. Antiangiogeense faktori sFlt-1 tase jääb aga raseduse varajases ja keskmises staadiumis stabiilseks ning kõrgeneb edaspidi ühtlaselt kuni sünnituseni. Preeklampsia kujunemise käigus suureneb veres sFlt-1 sisaldus ning väheneb PIGF-i oma. Kõrgem sFlt-1/PIGF-i suhe viitab PE esinemisele või ennustab avaldumist lähiajal ning lühemat aega sünnituseni, võimaldades eristada preeklampsiat muul põhjusel tekkinud hüpertensioonist või kroonilisest neeruhaigusest. See aitab vähendada ebavajalikku hospitaliseerimist ning avastada rasedad, kes vajavad intensiivset jälgimist.

sFlt-1/PIGF-i suhet määratakse Ida-Tallinna Keskhaigla kesklaboris ja TÜK ühendlaboris. ♥

Kasutatud kirjandus

1. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic Guide for First-trimester Screening and Prevention <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111484/>
2. UpToDate. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis 02-2023
3. Rolnik, D. L. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia; The New England Journal of Medicine 2017
4. van Oostwaard, M. F., Langenveld, J. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):624
5. Hagmann, H., Thadhani, R. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia; Clinical Chemistry 58:5 837-845 (2012)

Laste äge lümfoblastleukeemia – suur koostöö ravikvaliteedi parandamise nimel

Äge leukeemia, rahvasuus verevähk, on kõige levinum kasvajakrapp lastel, jäädes siiski harvaesinevaks haiguseks esinemissagedusega 1–4,7 juhtu 100 000 elaniku kohta (*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 2017). Ilma ravita on see väga kiire kulu ja surmaga lõppev haigus, kuid tänapäevaste teadmiste ja ravimite juures on tervistumistõenäosus enam kui 80% diagnoosi saanud lastest. Alati ei ole see nii olnud. Ravimitööstus areneb pidevalt ning selleks, et saada harvikaigustest head ülevaadet, mille alusel teha õigeid raviotsuseid, on vaja suuri uuringugruppe, eri valdkondade teadmisi ning hästi toimivat koostööd. Üheks taoliseks näiteks on Põhjamaade laste hematoloogia ja onkoloogia ühing NOPHO.

Kati Mädo
laborispetsialist/
voolutsütometrist
Põhja-Eesti
Regionaalhaigla

Maria Keernik
laboriarst
Tartu Ülikooli Kliinikum

Pille Tammur
vanemlaborispetsialist/
tsütogeneetik
Tartu Ülikooli Kliinikum

Eva Reinmaa
laborispetsialist/
voolutsütometrist
Tartu Ülikooli Kliinikum

Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) on Põhjamaade (Norra, Rootsi, Taani, Island, Soome) laste hemato-onkoloogide koostööorganisatsioon, mille juured ulatuvad aastasse 1916, kui asutati Põhjamaade Pediaatrite ühing. Juba siis tegid Põhjamaad omavahel teadus-alast koostööd ja korraldasid ühiseid konverentse. 1960ndatel suurenes arstide huvi laste hematoloogia vastu ning loodi eraldi Põhjamaade pediaatrilise hematoloogia klubi. Klubi eesmärgiks oli luua sõbralikus mitteformaalses õhkkonnas sidemeid Põhjamaade pediaatrite vahel, jagada kogemusi ning

tutvuda üksteise teadustöödega. Kuna kõiki Põhjamaid iseloomustab väike rahvaarv hajutatuna suurele territooriumile, siis tekkis peatselt soov ühtlustada ravistrateegiaid nii, et kõik Põhjamaade leukeemiahaiged lapsed saaksid parimat teadaolevat arstiabi. Selleks oli vaja organiseeritud koostööd ja hästi dokumenteeritud andmeid. 1984. aastal asutati ametlikult NOPHO, mis on aja jooksul kasvanud ja hõlmab tänapäeval nii lapsea kasvajat erinevate alatüüpide ravi kui ka diagnostikaga tegelevaid töögrupe. (1)

Eesti oli 1980. aastatel veel teises informuumis, kuid ka siin hakkasid asjad muutuma. Pärast Eesti taasiseseisvu-

mist alustas Tallinna Lastehaigla (TLH) arst dr Karin Orgulas koostööd soomlastega, kelle kaudu avanes Eestilgi võimalus tutvuda NOPHO raviprotokollidega. Alguses vaadeldi ja õpiti kõrvalt ning kogemuste ja võimaluste avardudes kasvas ka meie arstide usaldatavus ja osalus NOPHO-s. Nagu mainitud, on äge leukeemia harva esinev haigus, ning selleks, et saada haigusest head ülevaadet, on vaja piisavat valimit, kus iga patsient on oluline. Aastal 2006, kui alustati uue ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviprotokolliga, võeti kaasliikmetena kampa ka Eesti ja Leedu laste hematoloogid. Ametlikult on Eesti NOPHO täisliige alates aastast 2021.



Kati Mädo (PERH), Eva Reinmaa (TÜK), Maria Keernik (TÜK) ja Kersti Klaamas (PERH) 2022. aasta kevadel Kopenhaagenis toimunud NOPHO MRD koosolekul.

Eesti laboratoorsete valdkondade liitumise lood

Voolutsütomeetria

Aastaks 2008 oli NOPHO-s valmimas juba uus, parendatud ALL raviprotokoll. Ka Eesti laborite võimekus oli kasvanud ning suutsime teha NOPHO kriteeriumidele vastavaid analüüse. Esimene osaleja NOPHO diagnostilises töögrupis, Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) voolutsütomeetria laborispetsialist Aili Lilleorg meenutab algust nii: „2008. aasta alguses helistas mulle TLH hematoloog dr Kaie Pruunsild ja teatas, et registreeris mind NOPHO ALL-FCM (voolutsütomeetria töögrupp) Eesti koordinaatoriks. Koosolek toimub märtsi alguses Kopenhaagenis, palun mine vaata. Muidugi olin nõrdinud, et mind tagasaja kusagile soku-tati, tööd oli niigi palju ja reisiraha oli tol ajal vähe.“

Reisiraha siiski leiti ja Aili läks kohale. Istus, kuulas, kirjutas kõik üles ning hakkas kodulaboris muudatusi sisse viima. „Senini olime teinud nii, nagu oskasime, kuid nüüd oli kindel protokoll, kõik tegid ühte-

moodi, andmed tuli sisestada ühtsesse andmebaasi.“ Veidi hiljem võttis protokollile üle ka Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) ühendlabor.

NOPHO koosolekud osutusid Ailile väga kasulikuks. Tekkisid uued kontaktid. Õhkkond oli vaba, soe ja sõbralik. Kohtumised toimusid vähemalt kaks korda aastas väikeses töögrupis ning iga kord oli midagi õppida. Igal osalejal tuli koosolekule kaasa võtta üks juhtum ning seda teistele tutvustada. Kuna voolutsütomeetria uuringu vastus sõltub väga palju andmeanalüüsija interpretatsioonioskustest, millest omakorda sõltub patsiendi ravikäsitus, siis toimusid iga-aastased voolutsütomeetria kvaliteedikontrolli ringid. Selle käigus pidi iga labor iseseisvalt analüüsima ja interpreteerima kahe patsiendi toorandmetega faile. Tulemused võeti kokku ja arutleti ühisel koosolekul põhjalikult läbi – nii õpitigi, sest juhtumeid on ju vähe ja iga patsient väikese individuaalse eripäraga.

Selle suure ühise õppimise eest tuleb tänu avaldada tolleaegsele NOPHO ALL-FCM MRD töögrupi juhile prof dr Anna Porwitile ning tema paremale

käele Elisabet Björklundile (Rootsi). Tänu neile on Põhjamaade ning Eesti ja Leedu voolutsütomeetria analüüsikäsitus tänapäevani väga ühtne. Samuti mitte vähem oluline on see, et Anna hoidis koosolekute töökeeleks inglise keelt, sest skandinaavlased, kellel juba pikk koostöökogemus selja taga, kippusid kergesti omavahel rootsi-taani-norra keelele üle minema.

Tsütogeneetika

NOPHO protokollide omaksvõtmisega kaasnes ka andmete sisestamise kohustus ühtsesse andmebaasi, ikka selleks, et hiljem saaks ravitulemustest kokkuvõtteid ja protokollide korrigeerimise teha. Andmeid, mida kogutakse, on palju ning see töö tuleb teha käsitsi. Lisaks kogutakse andmebaasi erialaspetsiifilisi andmeid, mida igapäevases kliinilises praktikas laborivastustes ei avaldata.

2017. aasta kevadel pöörduski TLH laste hematoloog dr Kristi Lepik TÜK-i tsütogeneetika laborispetsialisti Pille Tammuri poole ettepanekuga osaleda NOPHO protokollis nii, et geneetiliste andmete sisestus ja vastutus jääks tsütogeneetiku, mitte raviarsti kanda.

Pille: „Olime vist ilma pikema mõtlemiseta nõus, sest varasemalt sai tihti arstidega vaieldud sisestamise detailide ja tulemuste tõlgendamise üle. Tagantjärele tarkusena võin kinnitada, et mis sa vaidled, kui süsteemi ei tunne.“

Esimene kohumine, kus NOPHO 2008 tsütogeneetika töögrupiga liitusid Eesti ja Leedu tsütogeneetikud, toimus 2017. aasta septembris, mil korregeerisime kõiki geneetilisi andmeid alates 2008. aastast. Nimekirjas oli ligi 80 patsienti ja tsütogeneetiku kodutööks jäi teha iga patsiendi geneetiliste andmete kohta kokkuvõte vastavalt protokollile nõuetele.

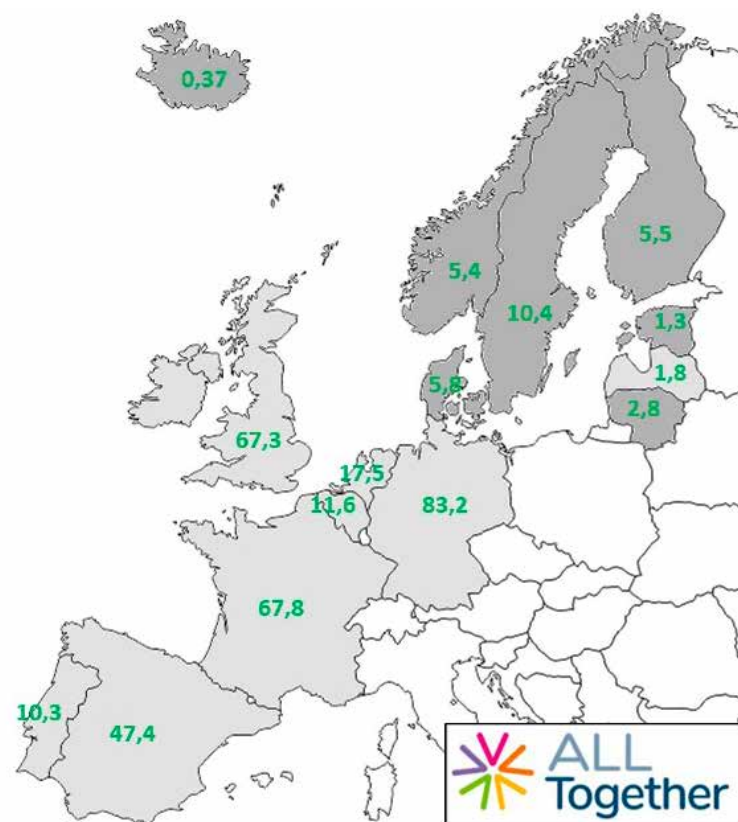
Sellest kohtumisest alates on meid tunnistanud tööühik täieõiguslikeks liikmeteks ja kord aastas toimuvad koosolekud on kujunenud üheks kõige õpetlikumaks ja kasulikumaks tööalaseks kokkusaamiseks. Igal kohtumisel analüüsitakse põhjalikult läbi kõikide keskuste kõik patsiendid, kes on protokollile kaasatud. Vaadatakse üle iga

Analüüsid, mida A2G raames igale patsiendile diagnoosimisel tehakse

- **Tsütomorfoloogia** blastide hulga ja liinikuuluvuse hindamiseks
- **Voolutsütomeetria** blastide hulga ja liinikuuluvuse hindamiseks ning MRD jaoks sobivate pinnamarkerite valimiseks
- **Karüotüüp** riskiskoori hindamiseks
- **Tsütogeneetika** (FISH, submikroskoopilised kromosoomiberratsioonid) riskiskoori hindamiseks
 - ABL klassi fusioonid (ABL1, ABL2, PDGFRB/CSF1R)
 - Deletsioonid, mis haaravad BTG1, CDKN2A/B, EBF1, ETV6, IKZF1, PAX5, RB1 ning PAR1 eksoni täpsusega
 - Translokatsioonid BCR::ABL1, ETV6::RUNX1, TCF3::HLF ja TCF3::PBX1
 - KMT2A-break ja MYC-break ning iAMP21.
- **Ploidsused:**
 - kõrge hüperdiploidia
 - madal hüpodiploidia
 - haploidia
- **Molekulaargeneetika** riskiskoori hindamiseks ja MRD jaoks sobivate DNA piirkondade valimiseks
 - Hematoloogiliste kromosoomiberratsioonide mRNA paneel eristamiseks 28 kromosoomilist translokatsiooni ning 145 võimalikku murrupunkti
 - Somaatiliste geenimutatsioonide paneel (54 geeni NGS)
 - Ig/TCR markerite sõeluuring RQ-PCR-iga
- **TPMT** aktiivsuse ja genotüübi määramine ravi toksilisuse ennetamiseks

Analüüsid, mida A2G raames igale patsiendile haiguse jälgimisel ravi käigus (MRD hindamine) tehakse

- **Voolutsütomeetria** tundlikkusega 0,001%
- **Ig/TCR RQ-PCR** tundlikkusega 0,001%



Joonis 1. Euroopa kaart: A2G-ga liitunud või liituvate riikide joonis koos rahvaarvuga (Maailmapanga 2021 a andmed), tumedama halliga on NOPHO2008 riigid.

patsiendi eelnevalt sisestatud andmed, kui vaja, siis vaieldakse, täpsustatakse, korrigeeritakse ja muudetakse.

PCR-i töögrupp

PCR-i töögrupp sai Eesti töökoordinaatori alles aastal 2022, selleks on ühendlabori laboriarst Maria Keernik. Kuigi NOPHO nõuete järgi me hetkel Eestis Ig/TCR RQ-PCR-i (alleelspetsiifiline reaalaraja PCR) ei tee, sest analüüs on patsiendipõhine ja juhtumite hulk aastast väike, on töögruppis osalemine haiguse diagnostika ja jälgimise suhtes väga oluline. Peame tagama analüüsiks piisava koguse kvaliteetset algmaterjali, DNA-d, ja suutma interpreteerida RQ-PCR-i tulemusi. Olles suhteliselt stabiilne ning kergesti transporditav materjal, saadame kohapeal eraldatud DNA Turu ülikooli haigla laborisse.

NOPHO kasvab

Ajaga on NOPHO kasvanud. Algsed ALL raviprotoollid olid orienteeritud lastele, kuid kuna laste ravitulemused

olid täiskasvanutest oluliselt paremad, otsustati hakata sama lähenemist katsetama ka noortel täiskasvanutel (kuni 45-aastased k.a). NOPHO2008 protokoll kaasab noored täiskasvanud juba ametlikult uuringusse. Eesti noori täiskasvanuid hakati selle protokoll järgi ravima alates aastast 2011.

NOPHO koostöökogemus ja ravi tulemused on osutunud väga heaks. Ägeda lümfoblastleukeemiahaigete 5 aasta elulemus on aastatega paranevad, olles laste puhul ca 90% ning täiskasvanutel ca 70%. (2) Siiski on igal vähiravil kaks poolt: alaravimine ning potentsiaalne haiguse tagasitulek (retsiidiiv) ja üleravimine ning sellest tulenevad tervisekahjustused, mis võivad lõppeda letaalselt.

Kuidas leida tasakaal? See küsimus on viinud mitmete Euroopa ALL uuringugruppide koostöö intensiivistamisele. Laboratoorse peendiagnostika arenguga ilmuvad haiguse sees uued alatüübid, mille kohta üldisema teabe saamiseks on senised valimid liiga väikesed.

Aastal 2015 alustasid NOPHO, UKALL (Suurbritannia) ja DCOG (Holland) uuringugrupid uue laste ja noorte täiskasvanute ALL-haigete ravi- ja diagnostikaprotokollide loomist, koondnimetusega ALLTogether (A2G, *A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0–45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL)*).

Ühtse konsensusliku protokollide koostamine võttis aega aastaid. Uus A2G protokoll valmis 2019. a ning aja jooksul on A2G konsortsiumiga liitunud või liitumissoovi avaldanud Saksaama, Belgia, Prantsusmaa, Iirimaa, Portugali, Hispaania, Läti ja Küprose uuringugrupid, mille tulemusena on Põhja- ja Baltimaade ca 30-miljonilise elanikuga valimist saamas 10 korda suurem projekt. Eesti moodustab kohordist 0,4% (vt joonis 1).

Hea ravi põhineb heal diagnostikal

Kaasaegne vereloomekasvajate alaliigitus on väga lai. Diagnostikameetodite arenedes avastatakse rohkem prognostiliselt ja diagnostiliselt olulisi subtüüpe. Rakkude morfoloogia alusel saab eristada ägedaid müeloidseid ja lümfoblastseid leukeemiaid, immuunfenotüübiga (voolutsütomeetria, immuunhistokeemia) kinnitatakse ja täpsustatakse morfoloogiline leid. Karüotüübi ja geneetiliste uuringutega (FISH, CMA, PCR, NGS) hinnatakse vähirakkude riskiskoori ehk kõrgem risk tähendab intensiivsemat ravi. Oluline on määrata kasvaja subtüüp võimalikult täpselt ning seejärel rakendada sobiv ravimeetod.

Diagnoosifaasiga labori roll siiski ei lõpe. Patsiendil algab pikk ja raske raviteekond, mille kindlatel etappidel on vaja uuesti määrata järelejäänud kasvajakude hulk ehk mõõdetav residuaalhaigus (MRD) ning vastavalt vajadusele ravi korrigeerida. Selliseks täppisanalüüsiks on sobilikud voolutsütomeetria ja kvantitatiivne Ig/TCR RQ-PCR. MRD-d määratakse ravi jooksul sõltuvalt riskigrupist korduvalt ning see on oluline etapp raviprot-

Kommentaar

Sellise suuremahulise uuringu- ja raviprotoollide nagu ALLTogether käimalükkamine on väga töömahukas ja keeruline protsess. Mul on suur rõõm, et laboris töötavad kolleegid on leidnud lahendused võimaldamaks Eestil selles osaleda, sest diagnostika iga lüli on väga oluline.

Siinkohal suur tänu kõigile, kelle kiire reageerimine, õppimis- ja kohanemisvõime jätkuvalt pea iga patsiendiga avalduvad. Koostöös suurepäraste inimestega on kõik võimalik.

Dr Kristi Lepik

sessist. Alati jääb oht, et haigus tuleb tagasi ja mida varem kolle avastatakse, seda suurem on tervistumise tõenäosus. Samal ajal tuleb vältida ka üleravimist.

Logistilised keerdkäigud

Labori jaoks ongi ehk A2G protokoll juures kõige suurem väljakutse proovimaterjali jagamine. On üsna selge, et väikeselt leukeemiahaigelt patsiendilt ei ole võimalik võtta nii palju materjali, kui labor tavaliselt vajab. Sestap oleme muutnud analüüsides tellimissüsteemi selliseks, et laboritel oleks näha, mis materjal ja kuhu on liikunud, et vajadusel väärtuslikke materjaliraasukeid jagada. Väga hea koostöö TLH, TÜK-i ja PERH-i hematoloogide ning voolutsütomeetria, tsütogeneetika ja molekulaardiagnostika laborite vahel on taganud selle, et ükski analüüs ei ole materjali puudusel tegemata jäänud.

Teine koostöökoht on info liikumine, sest TLH ja PERH-i patsientide morfoloogilised ja voolutsütomeetrilised esmasuuringud tehakse PERH-is ning samaaegselt saadetakse proovimaterjalid TÜK-i geneetilisteks ja molekulaargeneetilisteks uuringuteks. Mõlema haigla analüüsides vastused on osaliselt teise tulemusest sõltuvad, kuid Eesti kahe kõige suurema haigla infosüsteemid omavahel ei suhtle. Seetõttu tuleb mõlemal osapoolel tervikliku vastuse

formeerimiseks kasutada vanamoodsat, kuid hästi toimivat telefoniabi, mille tubli pluss on isiklike kontaktide tekkimine-hoidmine.

Tallinna proovide Tartusse saatmisel lisandub veel logistika ja proovimaterjali säilivuse probleem. Karüotüübi määramiseks vajalikud leukeemilised rakud on nii õrnad, et eduka tulemuse saavutamiseks tuleb tööd alustada 24 tunni jooksul. Siinkohal tuleb jällegi kiita koostööd kõikide hematoloogidega, kes annavad teada igast patsiendist ja tema proovimaterjalidest selleks, et labor saaks jälgida kõikide vajalike analüüsides tööle saamist ning varakult arvestada öhtuste ületundidega.

Mida kokkuvõtvalt öelda?

Vereloomehaiguste diagnostika hõlmab tänapäeval väga mitmeid laboratoorseid meetodeid, millest ehk mõned osaliselt isegi dubleerivad teineteist, kuid kuna haiguse alatüüpe on palju ja piirid pole iga kord nii mustvalged, on iga infokild oluline. Tuleb läheneda loovamalt, kui ehk rutiinlaborianalüüsilt eeldatakse, jagada vajadusel materjalijääke ning arutleda ebatüüpiliste leidude üle nii raviarstide kui kolleegidega teisest diagnostikavaldkonnast ning hiljem see info ka andmebaasi dokumenteerida. Iga uue juhtumiga kaasneb suur hulk ajamahukat, väljakutset pakkuvat, põnevat ja suures plaanis olulist tööd.

Vaatamata Eesti väiksele rahvaarvule ning leukeemiajuhtumite vähesusele väärivad ka meie patsiendid heal tasemel ravi. NOPHO-s ja nüüd suures A2G konsortsiumis osalemine on andnud ja annab ka edaspidi meile väärtuslikke erialaseid kontakte, kogemusi ning kõige tähtsama – kindlustunde, et see, mida teeme, on tänaste teadmiste juures parim võimalik. 🌟

Viited

1. <https://www.nopho.org/organization/history/NOPHO%20history%20SIOPE%20news%202014-02.pdf>
2. Toft, N., Birgens, H., Abrahamsson, J. et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018; 32: 606–615. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.265>

Doktoritööst laborimeditisiinis

Liisa Kuhi
kesklabori
juhataja,
laboriarst
Ida-Tallinna
Keskhaigla



29. augustil 2022 kaitsesin Tartu Ülikooli meditsiinivaldkonna kliinilise meditsiini instituudis doktoritöö teemal „Il tüüpi kollageeni neoepitoot C2C uriinis kui põlve osteoartriidi diagnoosimise ja kulu prognoosimise biomarker“. Juhendajateks olid TÜ laborimeditisiini õppetooli professor Kalle Kisand ja emeriitprofessor Agu Tamm.

Väitekirja aluseks on kolm artiklitenä vormistatud uurimistööd, mis on lugemiseks vabalt kättesaadavad veebis:

- 1) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266591312030090X>;
- 2) <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/7/1236>;
- 3) <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/1/164>.

Väitekirja ise on leitav TÜ digiarhiivis (<https://dspace.ut.ee/handle/10062/83110>).

Järgnevalt vastan küsimustele, mida minult doktoriõppe käigus (ja selle järel) on enim küsitud.

Miks on osteoartriidi (OA) uurimine aktuaalne?

Osteoartriidist on saamas 21. sajandi epideemia – inimeste eluea pikenedes, ühiskonnas eakate ja ülekaaluliste osakaalu suurenedes haigestumus üha sagedasem (umbes 0,3% aastas) – kasvab inimeste hulk, kel esinevad liigesevaivad ja sellega kaasnevad liikuvuse piirangud. Halvimal juhul kujuneb täielik liigese liikumatus.

Praegu on OA-st haaratud ligi pool miljardit inimest maailmas, kuid veel 20. sajandi keskpaigas oli OA-haiged kaks korda vähem. OA kulg on isikute erinev – osal kulgeb aeglase progresseerumisega, osal OA muutuste süvenemise kiirenemise ja aeglustumise etapid vahelduvad, osal on aga progressioon võrdlemisi kiire. Õnneks kujuneb liikumispuue mõne (≤ 4) aastaga esimeste haigustunnuste ilmnemisest vaid väikesel osal (14%) haigestest, kuid praegu ei osata veel hästi ennustada, kellel see juhtub.

Kuna siiani haiguse kulgu modifitseeriv ravi puudub, on OA lõppjärgus enamasti oluliselt vaevusi leevendavaks ravimeetodiks liigeseasendus. See on paraku kulukas ja ressursimahukas ning ei anna kõigile oodatud tulemust. Sestap ongi vaja tõhusamat ravi, mille arendamiseks on aga oluline haigust paremini tunda.

OA käsitluses on viimase 30 aasta jooksul toimunud pöördelised muutused. Siiaamaani võime ajakirjandusest ja vanematest ravijuhistest lugeda osteoartriidist kui liigese kulumisest, kuid uuem erialakirjandus vaatleb hai-

guse patogeneesi osal juhtudest madala aktiivsusega põletikulise protsessina (nn vaikne tapja).

Teadagi on liigese vigastuse, vananemise, rasvumise, ka geneetika roll haiguse kujunemisel. Mis täpselt protsessi käivitab ja kulu vormi määrab, on teadmata. See on praegu kuum uurimisteema, sest selle tulemused võivad oluliselt mõjutada uute haigust modifitseerivate ravimite arendamist. Püütakse välja selgitada kliinilised fenotüübid ning soodustavate tegurite mõju haiguse kulule.

Miks on oluline uurida osteoartriiti laboratoorselt?

Biomarkereid kui protsesside objektiivseid indikaatoreid laiemas mõttes on mitmesuguseid: laboratoorselt määratavad ained (laborimarkerid), pildidiagnostilised kujutised, aga ka funktsionaalsete testide tulemused.

Kui pildidiagnostika kajastab liigese hetkeseisundit – juba toimunud protsessi lõpptulemit, siis laborimarkerid on pigem dünaamika näitajad – ilmestavad ainevahetust ja protsessi aktiivsust.



Rõõm vahetult pärast doktoritöö kaitsmist. Vasakult: juhendaja professor dr Kalle Kisand, doktorant Liisa Kuhi, oponent emeriitprofessor dr Stefan Lohmander Lundi Ülikoolist, juhendaja emeriitprofessor Agu Tamm.

Biomarkereid klassifitseeritakse nende kasutusala järgi, näiteks BIPEDS-i klassifikatsioon eristab diagnostilisi, prognostilisi, haiguse raskusastme, ravi efektiivsuse, ohutuse ja alles uurimisjärgus olevaid biomarkereid¹⁻⁵. Tavaliselt ei sobi üks biomarker kõigiks ülesanneteks, kasutusala tuleb määratleda uurimistööde abil – igaks eesmärgiks tuleb leida sobiv marker.

Diagnostilisel eesmärgil vajatakse OA-spetsiifilisi laborimarkereid haiguse väga varajases etapis, kui kliinilisi ja radioloogilisi muutusi ei ole veel kujunenud, kuid haigus on molekularsel tasemel juba käimas. Selles etapis on muidugi tähtis tõhus ravivõimalus. Kuna ennetavat meditsiini peetakse tulevikumeditiini suunaks, siis on oluline ka laboriuuringu(te) kui OA riskimarkeri(te) väljatöötamine.

OA laborimarkerite potentsiaalsed kasutusala on veel haiguse aktiivsuse määramine ja kulu prognoosimine nii haiguse alguses kui hilisemates järkudes, isegi OA lõppjärgus liigeseas-

duse vajaduse valikul. Head prognostilised laborimarkerid võimaldaksid eristada patsientide alarühmi ehk endotüüpe (nt kiired progresseerujad), et neid siis erinevalt käsitleda.

Tavapraktikas on väljendunud OA diagnoositav kliiniliselt sümptomite ja objektiivse leiu põhjal (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>), millele tavaliselt lisatakse radioloogilised uuringud uurimishetkel esineva liigese kudede struktuurimuutuste kajastamiseks. Praegu kasutusel olevad laboriuuringud (näiteks CRP, UA, RF, CCP IgG) väljendunud OA diagnoosile midagi olulist ei lisa, kuid need abistavad teiste artriitide diferentsiaaldiagnostikas⁶.

Miks uurisin just põlve osteoartriiti?

Põlveliiges on inimese suurim ja koormatuim liiges, lisaks on see päris keerulise ehitusega, koosnedes kahest funktsionaalsest üksusest: tibiofemoraalliigese (TF) ehk sääreluu ja reieluu vahe-

lisest liigesest ja patellofemoraalliigese (PF) ehk põlvekedra ja reieluu vahelisest liigesest. Põlveliiges on üks sagedamini OA-st tabatud liigestest. Haigus võib kahjustada ühte või mõlemat põlve ja haarata kumbagi liigese funktsionaalset osa kas eraldi või raskematel juhtudel kombineerituna. Üpris sageli algab OA just PF-liigesest, mis on eriti suure koormuse all kükasendist püsti tõustes.

Põlveliiges koosneb tüüpilistest sünoviaalliigese kudedest: sünoviaalkest, kõhr, kõhrealune (subkondraalne) luu ja sidemed (ligamendid), kuid selle koosseisus on veel kõhrele lähedase ehitusega meniskid ja põlvekedraalne rasvkude (nn Hoffa rasvapadi). OA korral võivad kahjustada kõik liigesekoed, kuid kõhre lõhenemine ja õhenemine on OA-le tüüpiline.

Kahjuks pole enamasti teada, millisest liigesekoest patoloogiline protsess algab – haigus algab hiilivalt ja varajane diagnostika on puudulik. Võimalik, et eri isikutel on alge kahjustunud kude

Liisa Kuhi doktoritööst juhendaja pilgu läbi

Mida öelda Liisa doktorantuuri ja kaitsmise kohta juhendaja vaates? Esiteks tahaks rõhutada Liisa suurt tublidust, töökust ja võimet end vajalikul hetkel kokku võtta. Meditsiinivaldkonnas ei ole tavapärane, et kaitsmiseni jõutakse nominaalajal. Ühest küljest on see seotud terviseandmete keerukama ja aega nõudvama kogumisega (võrreldes nt hiirkatsetega), aga ka sellega, et sageli töötatakse juba kusagil tervishoiusüsteemis. Liisa on kogu oma doktorantuuri jooksul jätanud kliinilise labori juhatamist ja suutnud ühildada selle raske ameti oma õpingutega. See on suur saavutus ja kindel eeskuju tulevastele doktorantidele – põhitöö kõrvalt on võimalik doktorantuur nominaalajal läbida!

Lisaks Liisa tublidusele on väga oluline just töökoha toetus, nii juhtkonna (siinkohas tahaks sooja tunde meenutada ITK kauaaegset juhti dr Ralf Allikveed) kui kolleegide mõistev suhtumine. Loomulikult on väga oluline pere toetus.

Laborimediitsiini kui eriala arengut silmas pidades teeb eriti head meelt see, et doktorantuurist väljus värske teaduskraadiga laborimediitsiini arst. Kraadiga laboriarste ei ole meil palju ja seetõttu ei jätku neid alati ka laborijuhatajate ametisse. Muidugi, teaduskraad ei anna kohe kindlust, et inimene sobib ülemuseks ja organisatoriks, aga päris kindlasti avardab doktorantuuri läbimine silmaringi ja maailmavaadet ning on maailmas (sh Eestis) üldtunnustatud eeldus ka edaspidise iseseisva teadustöö tegemiseks ja selleks ka rahaliste vahendite taotlemisel.

Loodan, et doktorikraadi eduka kaitsmisega Liisa teadlasekarjäär ei lõppenud, vaid palju inspireerivat on veel ees. Soovin talle sellel huvitaval teel edu ja kordaminekuid!

Kalle Kisand
juhendaja

erinev ehk haigusel esinevad nn endotüübid. Liigesekod (köhr, luu, sünoovia jt) on omavahel aktiivses metaboolses suhtluses, seetõttu mõjutab ühe koe kahjustumine ka teise koe funktsiooni ja terviklikkust ning haiguse väljendunud faasis võib leida muutusi praktiliselt kõigis liigesekudedes.

Vaatamata keerulisele ülesehitusele on põlveliiges oma suuruse, asukoha ja sagedase kahjustuse tõttu üks paremini radioloogiliselt kirjeldatud liigeseid, sealhulgas põlve OA (pOA) muutuste raskusastmete osas. See loob kindla aluse ka uute laborimarkerite uurimiseks. Samas ei pruugi haigus piirduda põlveliiges(t)ega, vaid on kirjeldatud ka hulgiliigeste OA-d. Selline süsteemne OA on suhteliselt vähe teadvustatud (ja diagnoositud) haiguse vorm, kuid seda tuleb süsteemsete (seerumi, uriini) biomarkerite analüüsil silmas pidada – biomarker võib vabaneda eri liigestest.

Miks just biomarker uC2C?

II tüüpi kollageeni neoepitop C2C uriinis (uC2C) on II tüüpi kollageeni (Kol2) lõustumise marker. Kol2 koos agrekaaniga on kõhre peamised struktuuralsed valgud. Kol2 on spetsiifiline kõhrele, seda esineb peamiselt sünoviaalliigese kõhredes.

OA korral toimub alati kõhre kahjustumine, mille aluseks on kõhre struktuursete komponentide sünteesi ja lammutamise vahelise tasakaalu häirumine. Kol2 lammutamine algab kindlates molekuli kohtades kollageenaaside mõjul, kusjuures eri kollageenaasid tekitavad erinevaid Kol2 fragmente. Kollageenide sünteesi reguleerib omakorda tsütokiinide mõjutus – seega Kol2 fragmentide koosseis iseloomustab põletikuprotsessi mehhanismide keerukust! Kol2 lõustumisel tekkivad peptiidid satuvad verre ja neerude kaudu ka uriini.

Uuritud on mitmeid Kol2 biomarkereid (uCTX-II, C1,2C, TIINE, Coll2-1 jne), millel on erinev kliiniline seos pOA leidudega. Kol2 katkemisel peamise lammutuskoha juures moodustuvad esmalt kaks eri pikkusega peptiidi, millest pikemal moodustab ahela otsa uus antigeneen epitop – nn

C2C neoepitop. C2C tuvastamiseks on välja töötatud mitmeid ELISA meetodeid, kuid Kanada firmal Ibex õnnestus luua meetod (C2C-HUSA), kus kahe erineva C2C fragmendi piirkonnaga seostuva antikeha kasutamiseega on saavutatud väga kõrge spetsiifilisus C2C määramiseks uriinis⁷. Seerumi C2C-HUSA ei ole näidanud seost OA muutustega. C2C-HUSA proovimaterjaliks sobib paremini teine hommikune uriin ja uriini erineva kontsentreerituse tõttu on vajalik uC2C väärtuste korrigimine kreatiniini kontsentratsioonile samas uriinis.

Uriini C2C (uC2C) kui Kol2 lagunemise markeri kasutusala OA korral on vähe uuritud, kuid esialgsed tulemused OA uuringutes on paljutõotavad. Seetõttu uurisin just C2C kasutust pOA diagnostikas Eesti populatsioonis.

Mida uC2C osteoartriidi korral näitab?

Minu uurimistulemused näitasid, et uC2C väärtusel pole mitte ainult üldist seost põlve OA (pOA) radioloogiliste muutustega (osteofüüdid, liigesepilu kitsenemine), vaid uC2C väärtused suurenevad OA raskusastme süvenedes. See on oluline fakt, mis näitab, et Kol2 lagunemine intensiivistub OA ajalises kulus ja mitte ei vähene, nagu võiks arvata kõhre mahu vähenemist (kulumist) arvestades.

Oluline on ka see, et uC2C on tõusnud juba OA väga varajases staadiumis, kui radioloogilised muutused on tagasihoidlikud (nn preradioloogiline staadium, vastavalt Kellgren-Lawrence'i klassifikatsioonile aste ≤ 1). Oluline tulemus on ka see, et uC2C väärtus ennustab OA progressiooni – uC2C on oluliselt kõrgem neil, kel kolme järgneva aasta jooksul radioloogilised muutused süvenevad.

Naistel on need seosed ilmekamad kui meestel. Sellise „soolise ebavõrdsuse“ põhjust ei oska täielikult selgitada. Meestel esinebki haigust poole harvemini ja ei ole välistatud võimalus, et meestel kulgevad OA patogeneetilised protsessid naistest erinevalt, sellele on vihjeid varasemast Eesti uurimisrühma tööst⁸.

Üllatavad olid tulemused ka liigeseasenduse operatsiooni läbinud patsientidel. Vastupidiselt oodatule ei vähenenudki kõigil opereeritutel üks aasta pärast operatsiooni uC2C tase operatsioonieelse tasemega võrreldes, mida võiks eeldada eemaldatud liigesepinda (köhre) arvestades. Kolmandikul opereeritustest uC2C väärtus hoopis suurenes ja tõenäoliselt on neil käimas OA süvenemine teistes liigestes. Võimalik, et need isikud vajaksid teistsugust käsitlust, näiteks lisaks lokaalsele ravile (st ühe põlveliigese ravile) OA-d modifitseerivat ravi haiguse süvenemise vältimiseks muudes liigestes.

Minu doktoritöö näitas, et uC2C võiks olla sobiv kandidaat (vähemalt naistel) varajase diagnostilise ja prognostilise markeri väljatöötamiseks. Ent saadud tulemused tekitasid mitmeid küsimusi ja mõtteid uuteks uuringuteks.

Kas biomarkerit uC2C on võimalik nüüd kliinilisse kasutusse võtta?

Kliinilisse praktikasse rakendamisest on siiski vara rääkida. Teekond biomarkeri avastamisest kliinilisse kasutusse võtmiseks on pikk ja aeganõudev, selleks võib kuluda isegi aastakümneid. Maailma senine kogemus on näidanud, et avastatud biomarkeritest väga vähesed jõuavad valideerimisfaasi, milles sisaldub nii analüütilise kui kliinilise võimekuse hindamine. Kliiniline hindamine ehk kvalifitseerimine peab suutma tõendada kliinilist kasutusala.

Minu kasutatud IB-C2C-HUSA™ on IBEX Pharmaceuticals'i väljaarenduses kommertsiaalne meetod (<https://www.ibex.ca/collagen-elisas/ib-c2c-husa/>), millel on enamik analüütilise võimekuse näitajatest hinnatud ja kirjeldatud, kuid puudub IVD-märgis.

Selle meetodiga on ühele suurele populatsioonile määratletud ka referentsvahemikud, ka on uuritud ööpäevast variatsiooni isikuti. Pikemaajalise bioloogilise variatsiooni ja isikutevahelise variatsiooni kohta andmeid pole. C2C kliinilise kvalifitseerimise kohta on aga olemas ainult üksikud uuringud. Sarnaseid tulemusi peavad suutma

Liisa Kuhi – teaduste doktor

Liisa Kuhi kuulub meie residentide esimesse lainesse (õpingud 1990ndatel), kes on kujundanud Eesti laborimediitsiini tänase näo. Töökust ja avatus uue suhtes on teda iseloomustanud läbi aastate. Esimesed uurimused lähtusid oma labori tööst enam kui 10 aastat tagasi.

Tänapäeva teaduslikke töid ei tehta enamasti üksinda, vaid kollektiivis. Liisa uuris oma väitekirjas osteoartriidi (OA) ühe uusima biomarkeri C2C käitumist keskealistel, st selle haiguse mõistes noorepoolsetel inimestel. Nimetatud biomarkeri töötasid välja Kanada firma IBEX Pharmaceuticals spetsialistid, kes olid huvitatud (nagu firmad ikka) oma toodangu võimalikult kiirest testimisest usaldusväärsel kliinilisel materjalil. Just sellist võimalust pakkus meie Lõuna-Eesti populatsioonil 15 aasta vältel kogutud kohort. Esimesed katsed (2013–2014) näitasid, et biomarkeri eritumist uriiniga tuleb eelistada sama markeri verest määramisele. Seega oli hea põhjus uuringuid jätkata.

uC2C diagnostilist ja prognostilist väärtust põlve OA eri astmete puhul sai Liisa selgitada kasutades nende haigete pikema aja jooksul kogutud materjali meie biopangast. Täiesti uudne teadusmaailmale oli Liisa viimane tööloik – uC2C käitumine OA-haigetel, kes said uue põlveliigese tänu ortopeedilisele vahelesegamisele haiguskäiku. Tuginedes oma tulemustele oli Liisal põhjust ja võimalus korduvalt esineda rahvusvahelistel konverentsidel. Mulle tundub, et keerukaim neist oli veebiettekanne COVID-i tõttu ära jäänud OARSI maailmakongressi ettekannete asendusena 2021. a märtsis. Pärast seda soovis isegi kongressi president meiega pikemalt kohtuda Skype'i kaudu, küllap esinemine avaldas muljet. Liisa Kuhi on saanud rahvusvahelise OA biomarkerite „klubi“ arvestatavaks liikmeks, kelle töid tellivad lausa mitmed ajakirjad.

Akadeemik Ain-Elmar Kaasik on korduvalt rõhutanud, et iga meditsiineriala arenguks on vaja, et teatav hulk kõrgeima kvalifikatsiooniga spetsialiste jõuaks ka doktorikraadini. Täna on hea tõdeda, et Liisa Kuhi näol on meil taas üks doktorikraadiga kolleeg rohkem. Seega on tema isiklik kasvamine panuseks ka Eesti laborimediitsiini erialal kui terviku arengusse.

Agu Tamm
juhendaja

näidata uuringud eri populatsioonidel, lisaks retrospektiivsetele uuringutele on vaja prospektiivseid uuringuid.

Kas varem on ka teisi OA biomarkereid Eestis määratud?

Põlveliigese OA biomarkerite uurimustel Eestis on vähemalt 20-aastane ajalugu. Professor Agu Tamm ja dr Ann Tamm alustasid populatsiooniuuringuga 2002. aastal, sellest saadik on loodud mitme isikuterühma alusel mahukas andme- ja proovikogu.

Materjalide kogumisel olid kaasatud ka mitmed laborimediitsiini residendid, kellest dr Jaanika Kumm (2012) ja dr Irina Kerna (2014) kaitsesid seda andmestikku kasutades oma doktoritööd.

Mõlemad uurisid ka OA-ga seotud laborimarkereid. Jaanika analüüsis nii luukoe- (sPINP, sOC ning sCTX-I) kui kõhremarkereid (sPIIANP, uCTX-II,

sCOMP) pOA korral. Irina keskendus ADAM12 (desintegriin ja metalloproteidaasi domään 12) ja CILP (kõhre keskmise kihi proteiin) uuringutele pOA geneetiliste riskifaktoritena, aga ka ADAM12 ja CILP1 valkude seostele pOA-ga.

Professorite Agu Tamme ja Kalle Kisandi juhitud OA töögrupp on avaldanud rohkem kui 20 OA uurimisega seotud artiklit. OA biomarkerite uuringuid on viimase kümne aasta jooksul tehtud ka Tartu Ülikooli teistes üksustes (traumatoloogia ja ortopeedia kliinik, histoloogia õppetool jt).

Miks on põnev tegelda praktilise laboriarsti töö kõrvalt teadustööga?

Teadustööd tehes saab otsida ja katsetada uusi suundi, luua uut teadmist. Kui labori igapäevapraktika nõuab

küllaltki reglementeeritud lähenemist, siis teadustöös on võimalus minna rajalt kõrvale.

Väga huvitav on lugeda töid, mida teised on mõne teema kohta juba teinud, ja leida kohti, kuhu oma uuringutega midagi lisada. Kahtlemata on võimalus uurimistöid teha ka juba praktikasse rakendatud laboriuuringute kohta, sest on vaja andmeid, kuidas analüüsid töötavad päris elus ja Eesti populatsioonis. Seda olemegi ITK kesk-labori kolleegidega teinud ja tegemas.

Doktorantuuri ei koosne aga ainult uurimistöö osast (töö kaitsmiseks on nõutud vähemalt kolm artiklit), vaid ka õppetööst. See annab väga hea võimaluse õppida juurde uurimistööde kavandamist, analüüsimist ja ka artiklite kirjutamist. Seega kujutab doktorantuuri endast huvitavat, kuid ikka väga ajamahukat tegevust. Doktorantuuri nominaalajas (neli aastat) on sellega võimalik hakkama saada, kui on hea teema ja piisav huvi.

Väga oluline on pere ja töökoha toetus. Siinkohal tuleb rõhutada ITK juhtkonna väga toetavat suhtumist kogu doktoritööpingute ajal – dr Ralf Allikvee pidas teadustöö tegemist tähtsaks ja arendavaks.

Oma kogemustele toetudes võin öelda, et teadushuvi tekkimisel ja püsimisel on esmatähtis uurimistöö teema köitvus. Pean tunnustama, et minu uurimisteema muutus doktorantuuri käigus mulle palju jõukohasemaks ja laborimeditiiniga tihedamalt seotuks.

Tagasi vaadates tundus doktorantuuri õpingute maht alguses ehmatavalt suur, jagunedes kohustuslikuks ja valikainete osaks. Tegelikult osutusid need kursused väga huvitavateks, oskasin neid hoopis rohkem nautida kui omaaegseid õpinguid arsti diplomieelses õppes. Üldine õhustik tundub olevat palju vabam kui tollal.

Tore oli õppida koos endast pea-aegu poole noorematega, aga omaealiste doktorantidega suheldes oli hea tõdeda, et mõni osa õpitavast on kergetemini omandatav üldiste kogemuste tõttu.

Osa õppeaineid sai teha distantsõppena juba ka enne COVID-it, mis mulle kui tallinlasele väga sobis.

Põhijuhendaja Kalle Kisand andis kasulikke näpunäiteid – teha suurem maht õppetööst esimestel aastatel korraga ära ja pühendada iga päev vähemalt üks õhtutund doktorantuurile (järjepidevus!). Nii tegingi õppetööd kui ka uurimistööd valdavalt õhtuti ja nädalavahetustel.

Omaette huvitav kogemus oli mulle katsete tegemine teaduslaboris, siinkohal suur tänu bio- ja siirdemeditiini immunoloogia osakonnale, mille laboripinda ja -seadmeid mul lahkelt lubati kasutada. Katsetusi sai tehtud mõnevõrra ka ITK immunoloogia laboris, seega kolleegid nägid ja elasid kaasa minu tegemistele – veel kord siirad tänusõnad nende toetuse eest.

Uurimistöö analüütiline ja artiklite kirjutamise osa nõuab keskendumiseks ja süvenemiseks aega. Üldiselt ongi aja leidmine tavaliselt kõige keerulisem, kui töötad põhikohaga kliinilises laboris.

Siinkohal pean mainima, et mind aitasid mingil määral COVID-i-aegsed piirangud, kuigi põhitöö oli siis just eriti palju kohustusi.

Samas takistas COVID mul osalemast OARSI (Rahvusvaheline Osteoartriidi Teadusuuringute Ühing) maailmakongressil 2020. kevadel – pidin seal tutvustama suulise ettekandega oma esimese artikli tulemusi. Kongress tühistati (mitte ei lükatud edasi), aga õnneks alustati mitmele kuule jagatud veebiettekanete (e-esinemiste) korraldamisega OARSI liikmetele. Nii pakuti mullegi võimalust esineda biomarkerite sessioonil – sain selle kogemuse võrra rikkamaks.

Kokkuvõttes olen väga tänulik oma juhendajatele professoritele Kalle Kisandile ja Agu Tammale sellesse põnevasse töösse kaasamise ning pühendunud ja entusiastliku juhendamise eest!

Julgustan ka teisi doktorantuuri astuma ja uurimistööga tegelema – see on üks sisukas ja arendav rännak elus. 🌟

Kasutatud kirjandus

1. Kraus, V. B., Burnett, B., Coindreau, J., Cottrell, S., Eyre, D., Gendreau, M., Gardiner, J., Garnero, P., Hardin, J., Henrotin, Y., Heinegård, D., Ko, A., Lohmander, S., Matthews, G., Menetski, J., Moskowitz, R., Persiani, S., Poole, R., Rousseau, J. C., & Todman, M. (2011). Application of Biomarkers in the Development of Drugs Intended for the Treatment of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* / OARS, Osteoarthritis Research Society, 19(5), 515–542. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>
2. Bay-Jensen, A. C., Reker, D., Kjølgaard-Petersen, C. F., Mobasheri, A., Karsdal, M. A., Ladel, C., Henrotin, Y., & Thudium, C. S. (2016). Osteoarthritis year in review 2015: Soluble biomarkers and the BIPED criteria. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.10.014>
3. Mobasheri, A., Bay-Jensen, A.-C., Gualillo, O., Larkin, J., Levesque, M. C., & Henrotin, Y. (2017). Soluble biochemical markers of osteoarthritis: Are we close to using them in clinical practice? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31(5), 705–720. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.07.002>
4. Karsdal, M. A., Henriksen, K., & Bay-Jensen, A. C. (2019). Biochemical markers in osteoarthritis with lessons learned from osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol*. <https://www.clinexp Rheumatol.org/abstract.asp?a=14754>
5. Kraus, V. B., & Karsdal, M. A. (2021). Osteoarthritis: Current Molecular Biomarkers and the Way Forward. *Calcified Tissue International*, 109(3), 329–338. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00701-7>
6. Sharma, L. (2021). Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1903768>
7. Poole, A. R., Ha, N., Bourdon, S., Sayre, E. C., Guermazi, A., & Cibere, J. (2016). Ability of a Urine Assay of Type II Collagen Cleavage by Collagenases to Detect Early Onset and Progression of Articular Cartilage Degeneration: Results from a Population-based Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*, 43(10), 1864–1870. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150917>
8. Kisand, K., Tamm, A. E., Lintrop, M., & Tamm, A. O. (2018). New insights into the natural course of knee osteoarthritis: Early regulation of cytokines and growth factors, with emphasis on sex-dependent angiogenesis and tissue remodeling. A pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(8), 1045–1054. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.009>

Bioanalüütikuid kannustab õpihimu



Karin Kalda
laboratooriumi juhtiv bioanalüütik
Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Bioanalüütikud on väga teadmise- ja õpihimulised. 2022. aasta oktoobrikuus toimusid MTÜ Eesti Bioanalüütikute Ühingu teabepäevad Tallinnas ja Tartus epidemioloogilisest olukorrast tingituna käsikäes, vaid nädalase vahega, aga teadmised said värskendatud ja kogemused jagatud.

Tänuväärne on, et endiselt tehakse aktiivselt koostööd koolituste osas nii eralaborite, Terviseameti kui ka koostööpartneritega. Samuti on tuge saanud ka tervishoiust huvi tundvad särasilmised gümnasistid uurimistööde teemade valimisel, sest iga tulevane kolleeg on teretulnud!

Tallinna värvikas teabepäev (22.10.2022) oli suunatud mikrobioloogiale ja molekulaardiagnostikale

Põhiteemadeks olid ajakohaselt SARS-CoV qPCR testimise kogemus, kiire reageerimisoskus ja nutikas kohane-misvõime uute tehniliste lahendustega, lisaks SARS-CoV-i ning seeninfekt-

sioonide omavahelised seosed, labori sisemine kvaliteedikontroll Terviseameti nakkushaiguste laboris, bakteriofaagid ja antibiootikumresistentsus ning immuunsüsteemi varieerumine ja selle tööpidevuse toetamine. Külalisesinejana liitus Rapla gümnasiumi gümnasist Kaisa Paeorg, kes tutvustas oma uurimistööd „Teepuu, sidrunheina ja



Gümnasist
Kaisa Paeorg
ja MTÜ Eesti
Bioanalüütikute
Ühingu juhatuse
liige Jane Kurm.



PERH-i laborispetsialist Kady Medar ja Jane Kurm.



Tartu koolituspäev, pildil professor Mare Teichmann ja Aivar Orav.



PERH-i laborispetsialist Helen Paapstel ja Jane Kurm.



TÜK-i resident Anni Ruul Tartu koolituspäeval.

lavendli eeterlike õlide ning rapsioli mõju Gram-negatiivsetele ja Gram-positiivsetele bakteritele“ ja selle tulemusi.

Teoreetiliste teadmiste ja silmaringi laiendamise lõpetuseks toimus laboris praktiline töötuba soovijatele, kus sai teostada ja hinnata resistentsusmehhanisme erinevate diagnostiliste diskide ja määramise testidega, tutvuda EUCAST-i soovitatud algoritmidega, et tunda ära ja määrata resistentsid mikroorganisme ning interpreteerida tulemusi. Samuti sai tutvuda RAST-metodiga, mida kasutatakse tundlikkuse teostamiseks otse positiivsetest verekülvipudelitest.

Tartu teabepäev (29.10.2022) oli hematoloogilise suunitlusega

Põhiteemadeks olid hemogrammi pediaatrilised referentsväärtused, tutvustati vastsündinutelt, imikutelt ja lastelt kapillaarvere võtmise juhendit ning räägiti ka sellest, kuidas vastsündinult kapillaarverd võimalikult valutult võtta. Mikk Tooming käis bioanalüütikutele tutvustamas farmakogeneetika põhitõdesid ning teabepäeva võtsid edukalt kokku professor Mare Teichmann, kes rääkis töömotivatsioonist, ning Tartu Ülikooli Kliinikumi residendid Bruno Saar ja Anni Ruul, kes

tutvustasid malaaria levikut tänapäeval, diagnostikat ning ravi haigusjuhu põhjal. Tartu koolituspäeva toetas NOVA Natura OÜ, kelle meditsiinilaboritele suunatud tootevalikut tutvustati ka teabepäeva lõunapausil.

Bioanalüütikute teadmiste värskendamisel on aktiivselt kaasa löönud NOVA Natura OÜ, pakkudes nii meditsiini- kui teaduslaborites ISO 9001 sertifitseeritud Sartoriuse pipetiakadeemia koolitust pipeteerimise põhitõdedest, korrektsetest pipeteerimistehnikatest, Sartoriuse pipettide kalibreerimisprotseduuridest ja hooldusest, ergonoomikast pipeteerimisel



TÜK-i resident Bruno Saar Tartu koolituspäeval.



Tartu koolituspäeva osalejad.



Mikk Tooming tutvustamas farmakogeneetikat.

ning eri viskoossusega vedelike pipeteerimisest. Koolitusel käijad on tänulikud huvitava ja praktilise kogemuse eest, mis aitab igapäevatööd kergendada.

Aprillikuu esimesel päeval kohtusime koosõppe tähe all ning rääkisime kvaliteedist, kuid ei piirdunud vaid sellega. Patoloogialasel koolituspäeval rääkis digipatoloogiast kui tänapäevase patoloogialabori võimekast abivahendist Stella Marleen Hõlpus. Mediqi esindaja tutvustas osalejatele digitaalsete arhiveerimissüsteemide võimalusi. Teeaploksis „Kvaliteet patoloogialaboris“ rääkis Mari Västra kvaliteedi olulisusest bioanalüütikule ning Eneken Helk ja Laura Jaakson tutvustasid patoloogialabori töös enim esinevaid mittevastavusi. Teine osa päevast oli pühendatud eelkõige eeltötluse kvaliteedile. Dr Kaarina Ristmägi ning Surgitech AS-i esindaja Mari-Liis Krachti ühisestlus võttis fookusesse uuringumaterjali eeltötluse olulisuse, vigade ja

kõrvalekallete vältimise ning tutvustas ühtlasi ka patoloogi perspektiivi kogu protsessile. Koostööst, erisustest ja sarnasustest Eesti ja Soome vahel kõneles Kaspar Ratnik Synlab Eestist ning päeva lõpetas hematopatoloogia olemuse tutvustus dr Kärt Tombergilt. Koolituspäev täitis oma eesmärgi, tuues kokku eri erialade esindajad ning avades diskussiooni ühistel murekohtadel – loodetavasti leidsid kõik osalejad endale midagi meelepärast.

Kutsun kõiki bioanalüütikuid jätkuvalt kaasa rääkima MTÜ Eesti Bioanalüütikute Ühingu korraldatavate teabepäevade sisus. Iga-aastase traditsioonina tähistasime 15. aprillil bioanalüütikute päeva Tartus üldkoosolekuga. Esma-kordselt Eestis on sel aastal toimumas ka MEIE 100 tervishoiu koostöökonverents, kus tuleme kokku kogu öendusala valdkonna töötajatega, et rääkida valdkonna arengutest. Bioanalüütikuid esindavad konverentsil Aivar Orav, Pille Mee,



Agnes Vaino NOVA Natura tooteid esitlemas.



Sartoriuse pipettivalik.

Ingrid Orav ja Stella Marleen Hõlpus. Töötab tulla põnev ja teadmisterohke aasta. Ootame bioanalüütikute aktiivset osalemist teabepäevadel, kuna kutsealane koolitus ja enesetäiendamine on jätkuvalt eeltingimus kutse saamisele.

XVI Balti Laborimeditstiini kongress Tallinnas

22.–24. septembril 2022



Karel Tomberg
ELMÜ juhatus
liige

XVI Balti Laborimeditstiini kongress toimus pärast tosina aasta möödumist taas Tallinnas. Esimesest Balti kongressist oli möödunud juba 30 aastat. Toimumispaigaks valis korralduskomitee meile ajalooliselt väga tähendusliku ja konverentsipaigana eksootilise Tallinna Lauluväljaku.

Pärast kahe ja poole aastast pandeemiast tingitud piiranguterohket aega ja rohkeid virtuaalkoolitusi oli kolleegide näost näkku kohtumine väga värskendav. Osales koguni 462 delegaati, osalejate arv ületas pisut ka Tartu kongressi (2016) oma.

Kongress toimus IFCC ja EFLM-i egiidi all. Organiseerimiskomiteed juhatas kongressi president Anu Tamm

Kongress arvudes

- **Osalejaid 462:**
 - Eestist 192
 - Lätist 121
 - Leedust 110
 - teistest riikidest 39
- **Esindatud riike 17**
- **Firmasid näitusel 23** (osalejaid 75)
- **Ettekanded:**
 - plenaarloenguid 3
 - suulisi ettekandeid 51
 - posterettekandeid 27
 - kommertsiaalseid ettekandeid 4

ja teaduskomiteed professor Kalle Kisand. Teadus- ja organiseerimiskomitee töös osales 13 kolleegi Eesti Laborimeditstiini Ühingust, teiste Balti riikide erialaühingutest oli kummaski komitees kaks liiget. Teesid avaldati ajakirjas Eesti Arst ja nendega on võimalik tutvuda <http://eestiartst.ee/issue/>.

Alljärgnevalt avaldame sessioonide juhatajate kokkuvõtted nende juhitud sessioonidest. Ülevaatest on välja jäänud sessioonid 2 (Kliiniline geneetika ja harvikaigused) ning 4 (Mikrobioloogia ja nakkushaigused. Tsoonoosid).

Avatseremoonia plenaarloengud

Sessiooni juhataja Anu Tamm

Avasessioon toimus kongressi avaõhtul 22. septembril.

Pärast kongressi presidendi Anu Tamme tervitussõnu rääkis Leedu laborimeditstiini seltsi esimees ja European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) juhatus liige kaasprofessor Dalius Vitkus EFLM-i uutest võimalustest, tutvustades EFLM-i tööd komiteedes ja rakkerühmades. Viimaste seas on väga aktuaalseks muutunud nn roheline labori (TF-GCL Green and Sustainable Laboratory) ja Euroopa regulatsioonide (TF-ERA European Regulatory Affairs) teemad. Prof Vitkus tegi ülevaate EFLM-i bioloogilise variatsiooni andmebaasi koostamise põhimõtetest ning kasutamise võimalustest. Samuti kutsus ta osalema EFLM-i e-õppe platvormides EFLM Akadeemia kaudu.

Teiseks oli Anu Tamme ettekanne „Digilabor ja harmoneerimine Eestis“. Anu Tamm võttis kokku ELMÜ juhtimisel tehtud töö laborianalüüside kodeerimisel LOINC-koodidega ja üle-eestilise analüüside andmebaasi ELHR loomisel. Kodeerimine ja TEHIK-u loodud andmevahetusstandardi kasutuselevõtt on eelduseks analüüsides tellimuste ja tulemuste standardiseeritud elektroonseks liikumiseks Eestis raviasutuste ja laborite vahel ning kõigi laborite tulemuste koondamiseks patsientide digitaalsesse haiguslugudesse. Anu Tamm tutvustas ka digiloo andmevaatari analüüsides risttabelit, mis on unikaalne meie regioonis.

Kongressi president Anu Tamm esinemas avasessioonil.

Plenaarloeng. Biomarkerite bioloogiline ja analüütiline variatsioon

Karel Tomberg

Professor Sverre Sandberg on kõrgelt hinnatud lektor paljudel Euroopas toimuvatel kongressidel ja sagedane külaline ka Balti kongressidel. Oma seekordses plenaarloengus keskendus ta biomarkerite bioloogilisele variatsioonile, selle Euroopa andmebaasile ning rakendamisele praktilises laboritöös. Bioloogilise variatsiooni andmeid kasutatakse labori kvaliteedi eesmärkide seadmiseks, personaalsete referentsvahemike loomiseks, individuaalsusindeksite ja kliiniliselt oluliste muutuste (nn muutuste referentsväärtused, *reference change values*) arvutamiseks.

Sessioon 1. Hematoloogia ja hüübimine

Karel Tomberg

Sessioon algas Karel Tombergi ja Marika Pikta ühisettekandega (ettekandja Karel Tomberg) hematoloogilise automaatuuringu populatsiooni-põhiste referentsväärtuste väljatöötamisest ja harmoneerimisest. Nüüdseks on ühtsed referentsväärtused kasutusele võetud kõigis Eesti meditsiinilaborites.

Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia doktorant Triin Paabo rääkis hemogrammi uute punavere parameetrite (Hypo-He, Ret-He) võrdlusest luuüdi raua värvinguga rauapuuduse diagnostikas. Mõlema markeri mediaanväärtused erinesid vähenenud ja piisava luuüdi rauavarude korral. Parim markerite kombinatsioon vähenenud luuüdi rauavarude suhtes oli ferritiin, transferriini lahustuvad retseptorid ja Hypo-He.

Seejärel läks ettekande järg üle Mantas Radzeviciusele Vilniuse ülikoolist, kes oli uurinud multiparameetriselise voolutsütomeetria markerite seost geneetiliste faktoritega esmastel hulgi-müeloomi patsientidel. CD27, CD38, CD56, CD117 ja CD138 madalam ekspressioon seondus kõrge riski geneetiliste faktoritega.

Molekulaargeneetik Ludmila Volozonoka E. Gulbja laborist Riias keskendus oma ettekandes geneetilistele riskifaktoritele hüübimises ning nende näidustustele testimisel. Ta tuli

järeldusele, et vaatamata suuremale teadlikkusele venoosse trombemboolia geneetilisest etioloogiast (vähemalt 31 SNP-d) pole geneetiliste markerite määramine sageli kliiniliste otsuste tegemisel abistav ning seda ei tohiks rutiinselt teha.

Sessioon 3. Kvaliteedijuhtimine

Agnes Ivanov

Sessioon koosnes neljast ettekandest. Avaettekande tegi prof Dalius Vitkus Leedust, kes rääkis välise kvaliteedikontrolli vajadustest ja välise kvaliteedikontrolli süsteemi arengutest praegusel ajal.

Teisena esinenud Ričardas Stonys tutvustas uurimistöö tulemusi, milles hinnati EFLM-COLABIOCLI antud soovitude järgimist veenivere võtmisel Leedus. Anonüümsele küsimustikule vastas 271 osalejat. Kõige problemaatilisemad aspektid olid paastumise fikseerimine, žguti kasutamine, katsutite järjekord ja võetud proovide segamine.

Kolmandana esines videoettekandega Elisabeth M. C. Dequeker Belgiast,



Hematoloogia sessioon.

kes rääkis uuest IVDR määrusest 2017/746. Vastavalt praegu kehtivale (EL) 2017/746 määrusele peavad diagnostikumid ja seadmed olema vastavusemäärgisega.

Määrus rakendub ka analüüsidele, mida laboris nimetatakse kui *in-house method* ehk laboris välja töötatud või arendatud meetodid. Lektor pidas oluliseks väljakutseks vajadust akrediteerida laboris arendatud analüüsi ISO 15189 alusel.

Sessiooni lõpetas Anders Kallner Rootsist, kes oma loengus keskendus laborianalüüside kvaliteedile. Tema ettekande tutvustas meditsiinis kasutusel olevaid meetmeid tulemite hindamiseks ja analüüsimiseks nii praegusel ajal kui ka minevikus, näiteks kuidas vanasti saadi teada jalalaba keskmine pikkus. Tema sõnul on kvaliteedi tagamiseks praegu kasutusel mitmeid võimalusi, kuid suurte andmete kogumite hindamiseks on vaja ikka algteadmisi ehk mis on varieeruvus, kordustäpsus, millised on selle mõõtmise mõõtemääramatuse komponendid.

Session 5. Uued biomarkerid laborimeditiinis

Kalle Kisand

BALM 2022 viies sessioon käsitles uusi biomarkereid laboratoorse meditsiini vallas. Sessiooni esimese ettekande pidas Fredrik Åberg, kes töötab Helsingi ülikoolis kaasprofessorina ja ülikoolihaiglas hepatoloogina.

Dr Åberg tutvustas uue maksafibroosi testi kasutamist (ingl *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) *Panel*) mittealkohoolse maksarasvtove diagnostikas (ingl *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). ELF-paneel sisaldab kolme laboratoorse markeri määramist, milleks on hüaluroonhape (ingl *hyaluronic acid*, HA), prokollageen III aminotermiinalne peptiid – PIIINP (ingl *procollagen III amino terminal peptide*) ja metalloproteasid inhibiitor TIMP-1 (ingl *tissue inhibitor of metalloproteinase 1*).

HA ja PIIINA on fibroosi arenemisel maksa parenüümi ekstratsellulaarmatriksisse sünteesitavad valgud ja

TIMP-1 on kollageen III lagundavate metalloproteasid (MMP) inhibiitor.

ELF-skoor arvutatakse spetsiaalse algoritmi abil kolme biomarkeri kontsentratsioone arvestades. ELF-skoor üle 9,8 on väga tõsine vihje tõenäosusele, et patsiendil areneb 5–10 aasta jooksul välja raske maksafibroos.

Soomes uuritakse praegu Health 2000 Survey käigus kogutud materjalil, kuivõrd hästi saab ELF-paneeli kasutada fibroosi skriinimiseks üldpopulatsioonis. Esmased andmed on paljulubavad, kuid samas ka alarmeerivad – ELF-skoor $\geq 9,8$ esines üldpopulatsioonis > 30-aastastest inimestest 13,2%-l.

Andmete võrdlus näitab, et ELF-test ületab oma diagnostiliselt võimekuuse teisi seni kasutatud fibroosiskoore (nt FIB-4) ja jääb vaid veidi alla maksa elastograafiale. Viimast aga on suhteliselt keeruline kasutada üldpopulatsiooni skriinimiseks oma töömahukuse ja hinna tõttu.

Teise ettekande 5. sessioonil pidas Baiba Šlisere Läti Paul Stradinši nimelises



Dr Valdas Banyš, Kestutis Paulius, Gundars Ziemaniš ja kaasprof Dalius Vitkus keskustelus.

ülrikoolist ja teemaks oli B-lümfotsüütide roll rasvumise patogeneesis. B-rakud rasvkoos on võrdlemisi uudne ja intrigeeriv ala, sest klassikaliselt seostatakse B-rakke antikehade tekkega. Kuid viimaste aastate publikatsioonid toovad esile B-rakkude rolli immunometaboolse homöostaasi hoidmisel ülekaalulisuse ja rasvumise kontekstis.

Oma uuringutes leidis dr Šlisere, et rasvumine kui põletikuline metaboolne seisund on seotud naiivsete IgD-CD27+ B-rakkude arvu suurenemise ja B-mälurakkude (CD24hiCD38lo rakud) vähenemisega. Oluline on märkida, et need muutused taaspöörduvad maovähendusooperatsiooni järgselt isegi siis, kui patsiendid jäid veel ülekaalulisteks.

Tuleviku jaoks tasub kõrva taha panna ka teadmine, et B-rakkude alapopulatsioonide uurimine areneb väga kiiresti ja eri alapopulatsioonidel (naiivsed B-rakud, B-mälurakud, reguleeritud B-rakud jt) võib olla küllaltki vastandlik – nt põletikku ja kudede metabolismi soodustav või hoopis seda

pidurdav funktsioon. Loodame, et tulevikus õpime neid teadmisi kasutama ka patsientide edukamaks raviks.

Kolmas ettekandja, Jānis Meisters Läti Paul Stradinši nimelises ülikoolist haigestus ja tema ettekannet vaatasime interneti teel.

Ettekande teema oli seotud võimalustega ravimite kontsentratsiooni monitoorimiseks, kui puudub LC-MS/MS-seade. Kui varasemalt jälgiti peamiselt kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid vältimaks toksilisust või ebapiisavaid kontsentratsioone, siis lähitulevikus on ette näha meetodi tunduvalt laialdasemat kasutamist personaalmeditiini võtmes.

Vajadus ravimi monitoorimiseks võib tuleneda üle- või alakaalulisusest, neeru- ja maksafunktsiooni häirumisest, aga ka kriitiliselt haigetel patsientidel olulistest metabolismi häiretest. Farmakogeneetiliste andmete jõudmisel raviarstini tekib ilmselt vajadus ka ravimite metabolismi jälgimiseks äärmuslike metaboliisereijate (kõrge/madal) puhul.

Ettekandes käsitleti kuluefektiivseid alternatiive LC-MS/MS-le nagu mitmed immuunmeetodid (EiA, FPIA, CLIA, PENTINA) ja funktsionaalsed testid (nt antikoagulantide määramiseks).

Neljas ettekandja, Benediktas Kurlinkus Vilniuse ülikoolist rääkis kartsinoembrüonaalse antigeeniga seotud raku adhesioonimolekuli CEACAM6 (ingl *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*) kasutamismõimalustest pankrease juha adenokartsinoomi (ingl *pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC) kliinilise biomarkerina. Kliinilises töös on oluline iga biomarkeri läviväärtuse (*cut-off*) valiidsed paika panek olenevalt eesmärgist.

Vilniuse kolleegide statistilise analüüsi tulemusena võiks CEACAM6 läviväärtus olla 3,018 ng/ml PDAC prognostilist eesmärki silmas pidades, mõõdetuna kemiluminesents-immuunmeetodil ARCHITECT i1000SR seadmel. Kuna CEACAM6 ei osutunud paremaks haiguse varajases



Prof Sverre Sandberg ja kaasprof Bernard Gouget.

diagnostikas seni kasutatutega (CEA, CA19-9) võrreldes, siis diagnostilist läviväärtust välja ei pakutud. Lisaks prognoosi hindamisele võimaldas CEACAM6 valida ka optimaalsemalt ravi kas rutiinse adjuvant-teraapia või spetsiifilisema immuunteraapia vahel.

Sessioon 6. Vähi sõeluuringud täna ja homme

Katrin Reimand

Sessioonil peeti neli ettekannet, mis puudutasid eelkõige jämesoolevähi sõeluuringut, kuid kajastati ka rinnavähi skriiningu personaliseeritud võimalusi.

Tatjana Zablocka Läti onkoloogiakeskusest Riias käsitles oma ettekandes jämesoolevähi sõeluuringut Lätis, keskendudes eelkõige epidemioloogilistele aspektidele.

Katrin Reimand Eesti Laborimedit-siini Ühingu esindajana andis ülevaate jämesoolevähi sõeluuringust Eestis ala-

tes selle algusest 2016. aastal kuni tänaseni, illustreerides teemat ka värvika fotogaleriiga. Kaunase kolleeg Vytenis Petkevičius esines videosilla vahendusel ning keskendus jämesoolevähi sõeluuringut Leedus kajastavas ettekandes eriti koloskoopia ja järgneva histoloogilise uuringu leidudele.

Sessioon andis meeldiva võimaluse võrrelda omavahel jämesoolevähi sõeluuringu korraldust Balti riikides ning vahetada kogemusi.

Lõpetuseks andis prof Neeme Tõnisson huvitava ülevaate rinnavähi personaliseeritud sõeluuringu perspektiivist, millele järgnes elav diskussioon.

Sessioon 7. Patsiendikeskne laborimedit-siin

Marge Kütt

Sessiooni koondatud ettekanded hõlmasid teemasid patsiendilähedasest testimisest (POCT) ja patsientide kaasa-

misest proovivõttu ning tulemuste hindamise. Sessioonil oli kokku viis ettekannet.

Professor Sverre Sandberg Norrast rääkis patsiendilähedaste testide kvaliteedi tagamisega seotud probleemidest. Lektor tõi välja vajaduse hinnata patsiendilähedase testimise otstarbekust iga uue asukoha osas eraldi. Vastuse saamise kiirus peab üles kaaluma kallima üksiktesti hinna ja probleemid, mis tulenevad POCT-tulemuste ja laboritestide tulemuste võrreldavusest. Kvaliteedi tagamine POCT-i eri asukohtades on keerukas teema ja lektor kirjeldas oma kodumaal toimivat 3300 POCT-seadet hõlmavat sisemist ja välist kvaliteedi kontrolli süsteemi (Noklus).

Agnes Ivanov Tartu Ülikooli Kliiniku ühendlaborist tutvustas labori ja Tartu kiirabi koostööd StatStrip Xpress 2 (Nova Biomedical Corporation) glükoosi/ketokehade ning laktaadi/hemo-

globiini POCT-analüsaatorite kasutusest eesmärgiga paremini tuvastada sepsist. Kasutuskogemust hinnati positiivseks ja selle tegevuse mõju sepsise varasele avastamisele oluliseks.

Skaiste Arbaciускаite Lepzigi Frauenhofi rakuteraapia ja immunoloogia instituudist tutvustas oma teadustöö tulemusi, mis käsitles kurguvedeliku ja nasofarüingealsete proovimaterjalide kasutamist LAMP-tehnoloogial tehtavateks uuringuteks eesmärgiga uurida materjale SARS-CoV-2 suhtes. Uurija jõudis järeldusele, et valitud materjalid ja meetodid on sobilikud.

Didzis Gavars Lätist tutvustas E. Gulbja labori kogemust enesetestimiseks mõeldud testkomplektide automatiseeritud käsitlemisega laboris.

Marge Kütt analüüsis patsientide esitatud küsimusi oma analüüsitulemuste kohta portaali kliinik.ee vahendusel. Välja joonistusid sagedamini käsitlemist leidvad teemad ja riskid seoses patsientide sooviga ainult oma laboriuuringute tulemuste alusel võtta seisukohti oma tervisliku seisundi osas.

Sessioon 8. Seksuaalsel teel levivad haigused

Kai Jõers

Sessioon koosnes viiest ettekandest, esindatud olid kõik Balti riigid.

Esimene ettekanne oli Margus Punabilt, kes rääkis androloogide väljatöötatud algoritmidest. Algoritmid määravad ära, milliseid uuringuid patsiendi riskikäitumisest tulenevalt tuleb läbi viia.

Selleks, et patsient saaks võimalikult kiiresti adekvaatse ravi, tehakse osa analüüse Tartu Ülikooli Kliinikumi meestekliinikus ning juba spetsiifilise-

Parimad postrid

Roche Diagnostic'si traditsiooniliselt toetatud ja teaduskomitee välja antud parimate postrite auhinnad võitsid:

- 1. koht: Baiba Šlisere et al.
The characterisation of residual non-malignant B cell populations in chronic lymphocytic leukaemia
- 2. koht: Kristiina Kurg et al.
Proteomic and biochemical analysis of extracellular vesicles isolated from the blood serum of patients with melanoma
- 3. koht: Maria Keernik et al.
Landscape of genetic alterations of Estonian patients with MDS and AML diagnosis

mad analüüsid ühendlaboris. Samuti hoiab selline riskikäitumispõhine algoritm kokku Haigekassa raha.

Teine kõneleja oli Magnus Unemo Rootsist, kes juhib Rootsis seksuaalsel teel levivate infektsioonide referentslaborit, mis on WHO *Gonorrhoeae* ja seksuaalsel teel levivate infektsioonide koostöölabor. Kui Tartus 2016. aastal toimunud BALM-i konverentsil rääkis Magnus Unemo *N.gonorrhoeae* diagnostikast, siis nüüd keskendus ta *M.genitalium* resistentsusmuutritele Euroopas. *M.genitalium*'i osas on hakanud 1 g asitromütsiini manustamisest tulenevalt levima makroliidide resistentsus, mis omakorda raskendab ravi. Soovitus on võimalusel enne ravi alustamist kontrollida, kas patsient on nakatunud makroliid-resistentse tüvega või mitte ja alles siis määrata spetsiifiline ravi.

Pärast ettekannet kommenteeris Margus Punab, et meespatsienti-

del on ka Eestis märgata makroliidide resistentsuse levikut ning subjektiivse hinnangu põhjal võib seda olla isegi kuni 50%. Kahjuks ei saanud Magnus Unemo diskussioonis osaleda, kuna enne Eestisse lendu haigestus ta koroonaviirusesse ning pidas ettekande Ugandast videosalvestise teel.

Kolmas kõneleja oli Piret Veerus Eestist, kes rääkis Eestis 2020. aastal käivitatud HPV kodutestimise projektist, mis integreeriti emakakaelavähi sõeluuringusse tõstmaks osalusmäära. Uuringu käigus anti 12 000 naisel, kes ei olnud viimastel aastatel sõeluuringu kutsel vastanud, võimalus endalt ise võtta kodus proov HPV NAT analüüsiks ja see laborisse saata.

Uuringugrupp oli jaotatud kaheks: poolele grupist saadeti proovivõtukomplekt koju ja pool grupist pidi selle ise kodulehe kaudu koju tellima. Oodatavalt oli uuringus aktiivsem see grupp, kellele saadeti proovivõtukomplekt koju (26%), kui ise kodulehe kaudu komplekti tellijad (11%). Uuritud naistest oli 10%-l kõrge riski HPV, kõik need naised suunati edasi jätku-uuringutele. Kuna projekt oli edukas, siis jätkub see Haigekassaga koostöös ka järgnevatel aastatel.

Edasi kõneles Marta Priedite emakakaelavähi sõeluuringu (EKV) korraldusest Lätis. Lätis toimub EKV sõeluuring aastast 2009. Osalusmäär on kuni 44%, mis on samamoodi kui Eesti oma Euroopas üks madalamaid.

Kuna Lätis sooviti parandada EKV sõeluuringu kvaliteeti, siis viidi 1. jaanuarist 2022 esmasuuringuks konventsionaalse PAP-uuringu asemel sisse vedelikul baseeruv günekotsütoloogia (LBC), mille puhul pärast muutuste leidmist tehti HPV NAT analüüs.

Pärast sõeluuringu tulemuste analüüsi aga leiti, et mõistlikum oleks siiski esmase testina kasutada HPV NAT analüüsi, mille tulemuse saab kiiremini ja mis on tundlikum, ning alles siis jätku-uuringuna, kui on leitud kõrge riski HPV, teha spetsiifilisem LBC-analüüs. Nii otsustatigi edaspidi nii nagu Eestis võtta esmastestina kasutusele HPV NAT analüüs.

“Lätis toimub emakakaelavähi sõeluuring aastast 2009. Osalusmäär on kuni 44%, mis on samamoodi kui Eesti oma Euroopas üks madalamaid.



Dr Anders Kallner ja prof Sverre Sandberg mõtteid vahetamas.

Balti riikidest rääkis veel Leedu kolleeg Vesta Kucinskiene seksuaalsel teel levivate infektsioonide (STI) diagnostikast Leedus.

Leedus nagu ka mujal Euroopas on STI diagnoosimine veneroloogide käest liikunud paljuski perearstide, uroloogide, günekoloogide jt kätte. See omakorda on viinud vajaduseni, et oleksid korrektsed ravijuhised. Ravijuhiste alusel on *C.trachomatis* ja *N.gonorrhoeae* diagnostiliseks testiks NAT-analüüs, mis on kasutusel suuremates keskustes. Samas kasutavad väiksemad keskused diagnoosimiseks odavat mikroskoopia analüüsi.

Samuti puudutas Vesta Kucinskiene koroonaviiruse pandeemiast tingitud muutusi, mis viis selleni, et arsti juurde saamine oli piirangute tõttu raskendatud. Samas ei kajastunud see statistikas, vähenes ainult süüfilise juhtumite arv.

Kokkuvõtteks saab öelda, et seksuaalsel teel levivate infektsioonide ses-

sioon oli väga huvitav, kuna andis ülevaate Balti maades toimuvatest arengutest ning ka uutest suundumustest Euroopas.

Sessioon 9. SARS-CoV-2 epideemia (epidemioloogia, diagnostika jne)

Siiri Kõljalg

Sessiooni fookuses oli SARS-CoV2 poolteist aastat kestnud epideemia käigus saadud kogemused haiguse epidemioloogia ja diagnostika osas.

SYNLAB Eesti kliiniline juht ja Tartu Ülikooli kaasprofessor Paul Naaber andis põhjaliku ülevaate immuunvastuse tekkest peale COVID-19 vastu vaktsineerimist. Longitudinaalses uuringus jälgiti BNT162b2 esimese kuni kolmanda vaktsiinidoosi järgselt tekkinud antikehade, CD4+, CD+ rakkude taset ja viiruse ogavalgu RBD interaktsiooni ACE2 retseptoriga.

Pärast teist vaktsiinidoosi tõusis antikehade tase järsult ja vähenes järgnevatel kuudel. Kuus kuud pärast teist doosi oli ogavalgustaste antikehade tase sarnane esimese vaktsiinidoosi järgse tasemega. Pärast üheksa kuud hiljem tehtud tõhustusdoosi tõusis antikehade tase uuesti, kuid nüüd püsis tase kauem kõrge ja antikehade langus oli aeglasem.

Pärast tõhustusdoosi suurenes oluliselt seerumi võime blokeerida viiruse Omicron variandi ogavalgu proteiini RBD seondumist ACE2 retseptoritele ja need kaitsvad antikehad püsisid vähemalt kolm kuud.

Enamikul vaktsineeritutest leiti kolm kuud pärast tõhustusdoosi ka CD4+ mälurakud ja CD8+ T-rakud. Paul Naaberi töögrupi uuringust selgus, et kolmas vaktsiinidoos taastab blokeerivate antikehade kõrge taseme ja suureneb T-rakkude reaktsioon Omicroni tüve suhtes.



Dr Piret Kedars, dr Maarit Veski, dr Liisa Kuhi ja Svetlana Norman ettekannet kuulamas.

Laura Ansone Lätist tutvustas „multi-oomika“ lähenemisviisi SARS-CoV-2 nakkuse uurimisel. Mitme „oomika“ (*multi-omics*) integreerimine on muutunud biomeditsiiniliste uuringute peamiseks fookuseks, kuna teadlased otsivad võimalusi bioloogiliste mehhanismide põhjalikumaks mõistmiseks.

Oomikavaldkonnad nagu genoomika, transkriptoomika, proteoomika

ja metabooloomika annavad teavet vastavalt geenide, nukleiinhapete transkriptide, valkude ja metaboliitide kohta ja seega on multioomilistel uuringutel potentsiaali terviklikuma vaate saamiseks organismis COVID-19 korral toimuvatest protsessidest.

Leedu kolleeg Laura Pereckaitė andis põhjaliku ülevaate COVID-19 korral tekkivast organismi põletikulisest vas-

tusest. Immuunvastus on oluline organismi kaitse reaktsioon, mis tekib viiruse tungimisel organismi. Samas viib kontrollimatu immuunsüsteemi aktiveerumine raske COVID-19 seoses ägeda respiratoorse distressi sündroomi ja tsütokiini tormiga.

Tsütokiinide taseme kvantitatiivne analüüs on oluline haiguse raskuse ja surma riski hindamisel. On leitud, et keskmise ja raske kuluga COVID-19 puhul on patsientidel veres oluliselt kõrgemad IL-6, IL-8, IFN- γ indutseeritav proteiin (IP)-10, TNF-a, IL-10, ja MCP-1 tasemed. Samas on oluliselt kõrgenenud IL-6, IFN- γ , IP-10 ja IL-10 kontsentratsioonid seotud COVID-19 patsientide suurema suremusega.

Leedu terviseteaduste ülikooli Kaunase kliiniku kogemus näitas, et raske ja kriitilises seisundis COVID-19 haigetel oli oluliselt kõrgem neutrofiiliide ja lümfotsüütide suhe ning ferritiini kontsentratsioon kui kerge kuni

“ Leedu terviseteaduste ülikooli Kaunase kliiniku kogemus näitas, et raske ja kriitilises seisundis COVID-19 haigetel oli oluliselt kõrgem neutrofiiliide ja lümfotsüütide suhe ning ferritiini kontsentratsioon kui kerge kuni mõõduka haiguse kuluga patsientidel.



Dr Sirje Leedo ja dr Anneli Aus näitusel.

mööduka haiguse kuluga patsientidel. Surnud patsientidel oli oluliselt kõrgem leukotsüütide arv ja C-reaktiivse valgu kontsentratsioon võrreldes paranenutega.

Kokkuvõtteks leiti, et kontrollimatu immuunsüsteemi aktiveerumine oli peamine COVID-19 haiguse tõsidust ja suremust mõjutav faktor ning et põletikumarkereid oleks võimalik kasutada COVID-19 ebasoodsate tulemuste ennustamiseks.

Helle Järv SYNLAB-ist andis ülevaate COVID-19 seostest seeninfektsioonidega. COVID-19 pandeemia on kaasa toonud seeninfektsioonide sageduse olulise tõusu.

Helle Järv käsitles oma ettekandes COVID-19-ga seotud kandidoosi, aspergilloosi ja mukormükooosi, nende haiguste tekkemehhanisme ning diagnoosimise võimalusi. Lektor tutvustas põhjalikult seeninfektsioonide diag-

nostikas kasutatavaid biomarkereid ja molekulaardiagnostika võimalusi ning nende kättesaadavust Eestis.

Tartu Ülikooli professor Tanel Tenson käsitles reovee uuringute kasutamise võimalusi infektsioonhaiguste järelvalves ja tutvustas Eesti kogemust.

Traditsiooniliselt jälgitakse nakushaigusi lähtuvalt patsiendi andmetest. See aga on kallid ja ajamahukas lähenemine ja võib jätta tuvastamata epideemiatega alguse. Nakkustekitajad satuvad reovette rooja, uriini ja süljega ning seetõttu võib reovees oleva molekulaarse signaali mõõtmine kindlate ajavahemike järel anda hinnangu haiguse epidemioloogilisele olukorrale.

Seda lähenemist on kasutatud polioviiruse, SARS-CoV2, antibiootikumiresistentsete bakterite jms puhul. COVID-19 pandeemia ajal oli reo-

vees SARS-CoV2 taseme jälgimine oluline abivahend infektsiooni leviku jälgimisel.

Sessioon 10. **Harmoneerimine** **laborimeditiinis** **Liisa Kuhi**

Sessiooni alustas Helsingi ülikooli emeriitdotsent ja EFLM Task and Finish Group Urinalysis juht Timo Kuori *on-line*-ettekandega uriini analüüsi Euroopa juhiste uuest versioonist. Juhiste eesmärk on aidata kaasa Euroopa kliinilistes laborites uriini analüüsides kvaliteedi harmoneerimisele. 2000. aastal ilmunud juhised vajasis täiendamist. Nüüdseks on lisandunud uusi tehnoloogiaid, näiteks automaatne osakeste loendamine fluorestsents-läbi-voolu-tsütomeetria ja digitaalse mikroskoopia abil, mikroobide tuvastamine MALDI-TOF MS-i abil. Juhiste



Prof Kalle Kisand ja prof. emer. Agu Tamm loengut jälgimas.

mustand saadeti enne heakskiitmist EFLM-i liikmetele tutvumiseks ja kommenteerimiseks.

Sessioon jätkus esitlustega kohapeal. Kaasautorite dr Galina Zemtsovskaja ja dr Kaja Vaageni elektroforeetiliste uuringute harmoneerimise loengu kandis ette dr Vaagen Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaborist. Ettekande aluseks oli 2022. aastal ELMÜ valkude elektroforeetiliste uuringute töörühmas koostatud ja ELMÜ ning Eesti Hematoloogia Seltsiga kooskõlastatud juhend „Valkude uuringute algoritm monoklonaalsete gammopaatiate korral“. Kaja Vaagen näitas esitluses algoritmi praktiseerimise mõju uuringute tellimisele ja kajastas ka ühtlustatud kommentaaride väljatöötamist töörühmas.

Järgmisena esines ELMÜ kvaliteedi töörühma juht Agnes Ivanov Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaborist teemal „Verifitseerimise harmoneerimine Ees-

tis“. Ta tutvustas pikaajase töö tulemusena valminud ELMÜ juhendit „Analüütide verifitseerimise meditsiinilaborites“ – selle ülesehitust, põhimõtteid ja kasutusala meditsiinilaborite akrediteerimisel.

Sessiooni lõpetas PERH-i laboratooriumi juhataja dr Marge Kütt loenguga harmoneerimisest satelliitlaborites, mis käsitles laborite tegevusi maakonnahaiglate võrgustumisel PERH-iga. Ta rõhutas ühtse kvaliteedipoliitika ja tõendus põhise laborimeditiini eesmärki ning tõhusa kommunikatsiooni vajadust muudatuste rakendamisel.

Kongressi korraldasime koos firmaga Celsius Healthcare, kelle töökas kollektiiv vastutas paljude korralduslike aspektide eest. Täname Celsius Healthcare esindajaid Kai Banatovskit, Adeele Arendit, Anna Kooki, Agne

Annistit, Mariann Tiirikut ja Merle Rivist jt, kes ürituse õnnestumisse väga palju panustasid.

Oleme oma üritusele saanud positiivset tagasisidet teiste riikide kolleegidelt. Bernard Gouget lõpetab oma ülevaate ajakirjas IFCC eNews sõnadega: „Congratulations to BCLM, it was energizing and uplifting experience, a very inspiring congress to envisage our future together!“ Anders Kallner käsitles üritust positiivses võtmes Skandinaavia erialaportaalis.

Esitasime XVI Balti Laborimeditiini kongressi ka aasta konverentsitegu 2022 konkursile, kus saime nomineeritud. Tänuüritusel Proto Avastuskeskuses 21. veebruaril 2023 võttis aukirja ja lilled vastu kongressi teaduskomitee esimees prof Kalle Kisand.

Palju tänu kõigile korraldajatele, lektoritele, moderaatoritele ja näitusel ning loengusaalides osalejatele! 🌟

TÜ meditsiiniteaduste valdkonna laborimediitsiini residentuuri 2022. aasta lõpetajad

1. **JULIA KELLER**
2. **KRISTIINA KURG**

Tartu Tervishoiu Kõrgkooli bioanalüütikute õppe 2023. aasta lõpetajad ja nende lõputööd

1. **MARIYA ERMILOVA**
„Roojast enteroviiruse määramise juhendi koostamine SA Narva Haigla mikrobioloogia laborile“
2. **ANASTASSIJA KOSTENKO, KRISTIINA KUNAKOVA**
„Vereäiges leukotsüütide leiu õppematerjali koostamine“
3. **BIRGIT LEHTLAAN, ERIK REŠETOV, LISETE ÕISPUU**
„Fitlap toitumiskava järgimise, kehalise aktiivsuse ja vanemaealisuse mõju hemogrammi punavere markeritele, seerumi ferritiini, raua, transferriini saturatsiooni, folaadi ja vitamiin B₁₂ sisaldusele naistel“
4. **LAURA KOITSAAR**
„Kineetilisel ensümaatilisel meetodil määratava glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi referentsväärtusvahemiku leidmine Eesti populatsioonile“
5. **MARIS VILPER, KLEA MARIE LAAR**
„Vaktsineerimise ja läbipõdemise järgne SARS koroonaviirus 2 humoraalne immuunvastus Tartu Tervishoiu Kõrgkooli õppurite ning töötajate seas“
6. **ANNA PIGALOVA, MARET VILBASTE**
„Metitsilliin-resistentse *Staphylococcus aureus*’e ja metitsilliin-resistentse *Staphylococcus spp* kandlus põllumajandus- ja koduloomade ning nendega pidevalt kokupuutuvate inimeste hulgas“
7. **ALEKSANDRA JUDIN, VIOLETTA-ANISJA GLUŠKOVA**
„Vankomütsiini-resistensete *Enterococcus sp* esinemine veistel“

Kutsekojas said 2022. aastal meditsiinilabori spetsialisti, tase 7 kutse

1. **ANNIKA JOHANNSON**, SA Pärnu Haigla
2. **LAURA KUNDER**, SA Pärnu Haigla
3. **LELE LIIV**, AS Rakvere Haigla

Laboriarsti pädevustunnistus on 2022. aastal väljastatud

1. **KATRIN TUTTELBERG**, AS Rakvere Haigla
2. **NATALI VIKANT**, AS Ida-Tallinna Keskhaigla

XVI Balti Laborimediitsiini Kongressi auhinnatud postrid

Aasta 2022 oli Balti laborimediitsiini kongressi aasta ning seetõttu näeb ajakirjas kongressi kolme parimat postrit, mille valis välja kongressi teaduskomitee. Postrite I preemia võitis Baiba Šlisere Lätist, II preemia võitis Kristiina Kurg ja III preemia Maria Keernik, mõlemad esindasid Eestit.



THE CHARACTERISATION OF RESIDUAL NON-MALIGNANT B CELL POPULATIONS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Baiba Šlisere^{1,2,3}, Solvita Rubeze², Dzidra Bubire², Vera Marusjaka², Marina Soloveičika², Alla Rivkina^{1,2}, Kristīne Oļeinika^{1,4}, Sandra Lejniece^{1,2}

¹ Rīga Stradiņš University, Latvia

² Riga East Clinical University Hospital, Latvia

³ Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Latvia

⁴ Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, United States

OBJECTIVES

The aim of this study was to characterise the residual non-malignant peripheral blood (PB) B cell compartment in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients compared to B cell populations in healthy controls (HC).

METHODS

PB mononuclear cells were isolated from untreated (newly diagnosed and watch-and-wait, n=6) or chemotherapy-receiving (n=5) CLL patients and HCs (n=7). B cell immunophenotyping with flow cytometry was done using monoclonal antibodies against cell surface markers CD19, CD5, CD27, IgD, CD38, CD24. Non-malignant B cells were defined as CD5⁺CD19⁺ among viable lymphocytes. From these we established the frequencies of antigen-inexperienced B cells (CD27⁺IgD⁺), including transitional (CD24^{hi}CD38^{hi}) and mature naïve (CD24^{int}CD38^{int}) B cells. We also determined the composition of the 'memory' B cell compartment – unswitched (IgD⁺CD27⁺), switched (IgD⁻CD27⁺) and double negative (IgD⁻CD27⁻) B cell subpopulations (Figure 2). Data analysis was done with FlowJo and GraphPad Prism software version 9.2.0.

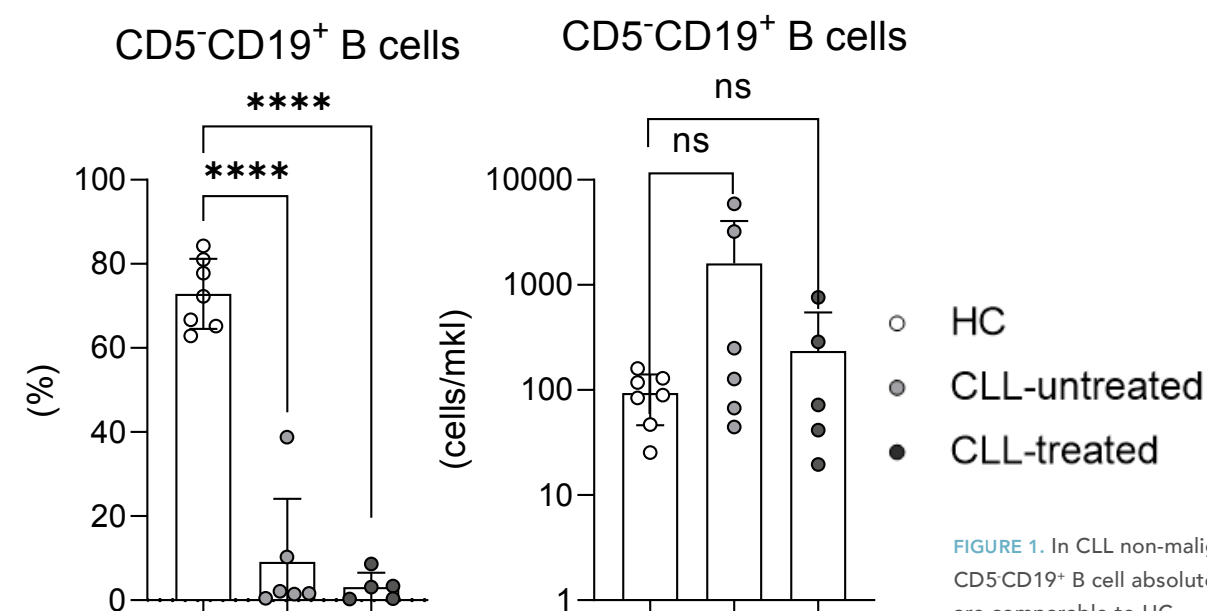


FIGURE 1. In CLL non-malignant CD5⁺CD19⁺ B cell absolute numbers are comparable to HC.

RESULTS

The frequency of non-malignant B cells was significantly reduced in CLL patients, yet absolute numbers were similar to those in HCs (Figure 1). Among CD5⁺CD19⁺ B cells, naïve B cells (IgD⁺CD27⁺) were significantly reduced in both untreated and chemotherapy-receiving CLL patients. While the frequency of unswitched and switched memory B cells was comparable to HCs, we observed an expansion of double negative (IgD⁻CD27⁻) B cells in untreated CLL patients (Figure 3).

CONCLUSION

CLL patients present with altered composition of the residual non-malignant B cell compartment. A reduction in naïve and expansion of double negative B cells in untreated CLL patients suggests atypical activation of B cells in this group, and may have implications for mounting immune responses in infection and vaccination.

FIGURE 2. Representative flow cytometry plots showing the gating strategy for CD5⁺ B cells in HC (a) and CLL patients that were either untreated (b) or received therapy (c).

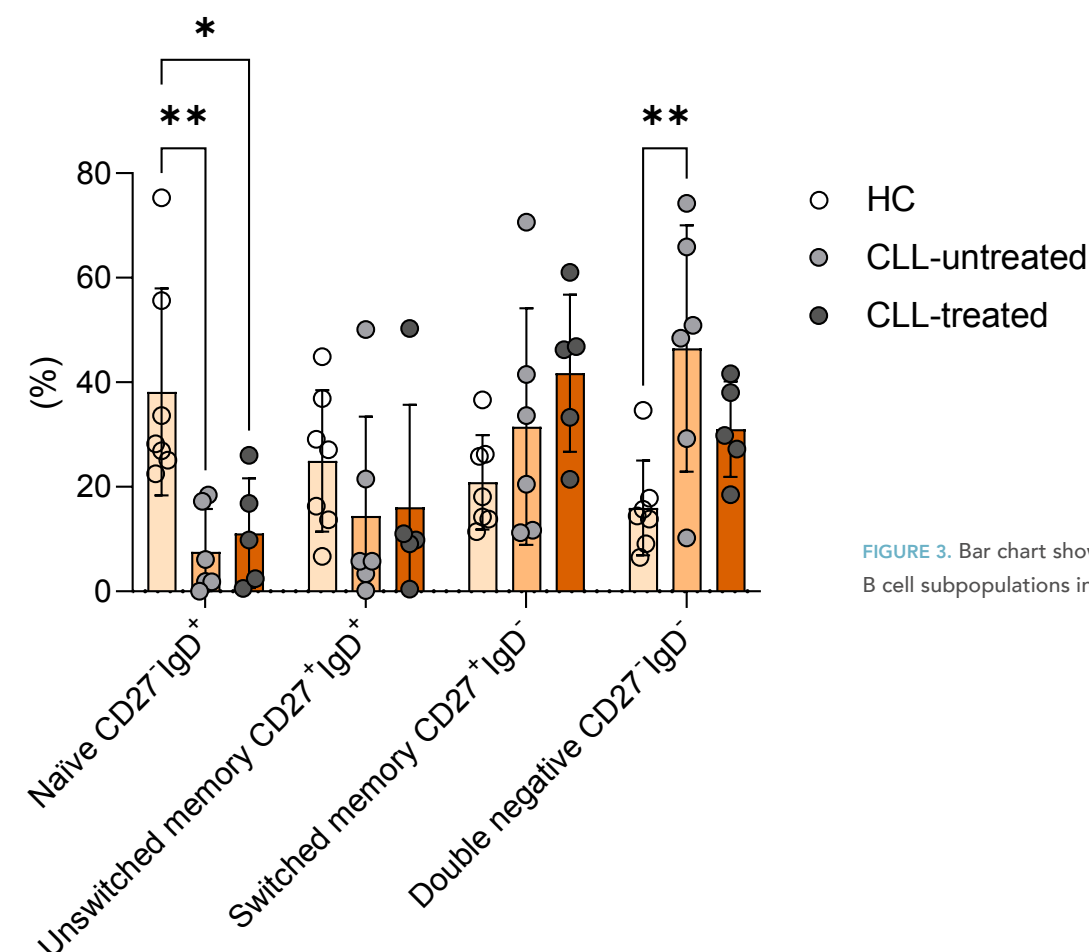
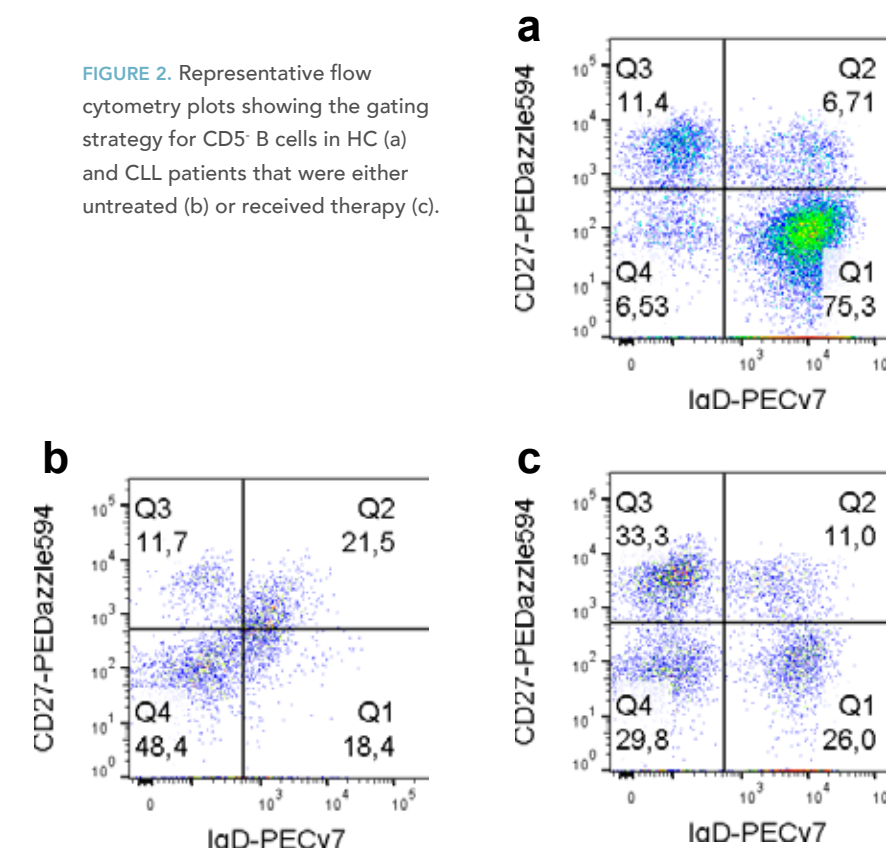


FIGURE 3. Bar chart showing non-malignant B cell subpopulations in CLL.

PROTEOMIC AND BIOCHEMICAL ANALYSIS OF EXTRACELLULAR VESICLES ISOLATED FROM BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MELANOMA

Kristiina Kurg¹, Anu Planken^{2,3}, Reet Kurg^{1,*}

¹ Institute of Technology, University of Tartu, Nooruse 1, 50411 Tartu, Estonia; kristiina.kurg@ut.ee

² North Estonia Medical Center, Clinic of Oncology and Hematology, J. Sütiste tee 19, 13419 Tallinn, Estonia; anu.planken@regionaalhaigla.ee

³ Icosagen Cell Factory OÜ, Eerika tee 1, Õssu, 61713 Tartumaa, Estonia

* Correspondence: reet.kurg@ut.ee. More info at kurglab.ee

BACKGROUND

Malignant melanoma is a malignancy of pigment-producing cells called melanocytes. Despite being the least common form of skin cancer, it has one of the highest mortality rates [2,3]. One possibility for an early detection of melanoma is liquid biopsy - the analysis of tumor-derived biomarkers from peripheral blood such as circulating tumor cells, circulating tumor DNA and extracellular vesicles (EVs), and their genomic or proteomic assessment [4].

EVs are membrane vesicles released into the extracellular environment by different cells. They represent an important mode of intercellular communication by serving as transfer vehicles between different cells carrying proteins, lipids, and RNA [5]. Serum and plasma are attractive sources of EV-based biomarkers, as blood sample acquisition is a minimally invasive procedure and tumor cells release circulating EVs into the bloodstream [6]. However, isolation and purification of EVs from serum is complicated due to high serum viscosity, high abundance of serum proteins, and non-EV lipid particles. The choice of EV isolation procedure significantly impacts EV yield from human serum, together with the presence of lipoproteins and protein contaminants [7].

OBJECTIVES

1. To investigate the potential of EVs as diagnostic and prognostic markers for early detection of melanoma
2. EVs from melanoma patients in different stages of disease were purified from blood serum with two different methods and protein content was determined using proteomics
3. Three possible biomarkers purified with UC were analyzed further to determine their possible diagnostic potential.

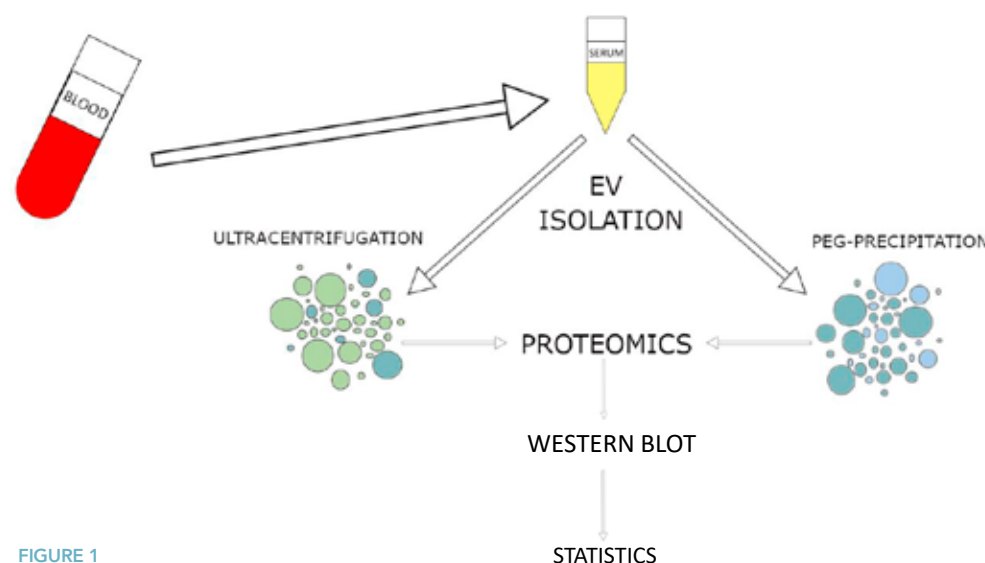


FIGURE 1

MATERIALS AND METHODS

Patients

Human sera were collected from 48 patients with melanoma attending the North Estonian Medical Centre (Tallinn, Estonia). Six sera were obtained from healthy donors from the Estonian Blood Bank.

Isolation and purification of EVs

Isolation and purification of extracellular vesicles was done with two methods: ultracentrifugation (UC), and precipitation with 10% of polyethylene glycol (PEG).

EV analysis

1. NTA (Nanoparticle tracking analysis) was performed with a ZetaView nanoparticle analyzer for all samples
2. Twenty PEG and 18 UC samples were selected for proteomics analysis. The analysis was carried out as described in reference 7.
3. Western Blot to measure SERPINA3, LGALS3BP and gelsolin was carried out on all UC and healthy donor samples
4. Statistical analysis was carried out in R Studio

RESULTS

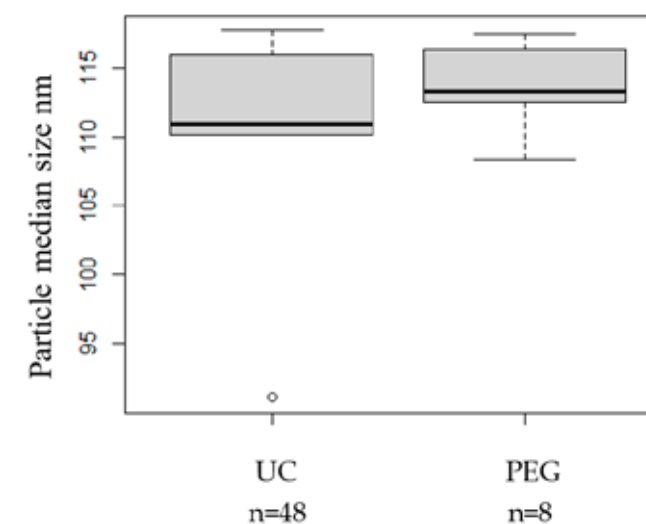


FIGURE 2. EVs analyzed with NTA revealed that the median size as well as the profile of vesicles were similar for EVs purified either by UC or PEG precipitation.

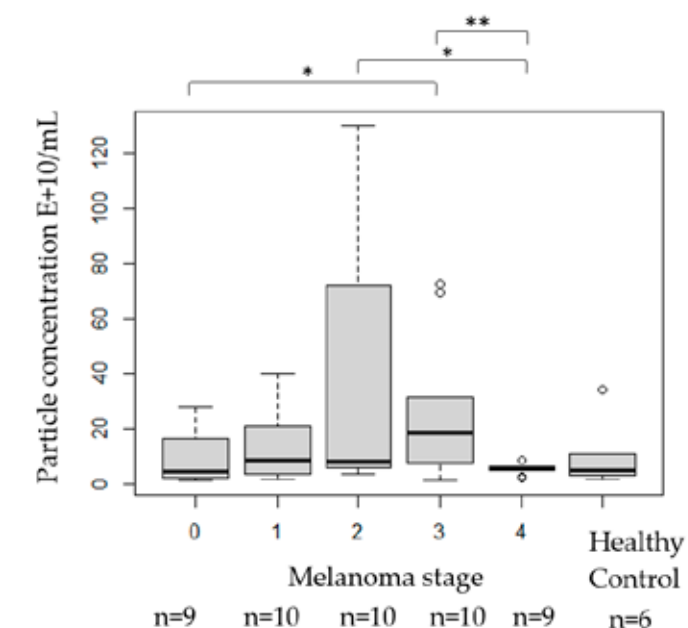


FIGURE 3. The lowest particle concentration was seen in stage IV patients while the peak was in stage II. There were statistically important differences between stage 0 and III, between stage II and IV, and between stage III and IV. EVs isolated from stage II patients had the greatest variability in the amount of EVs.

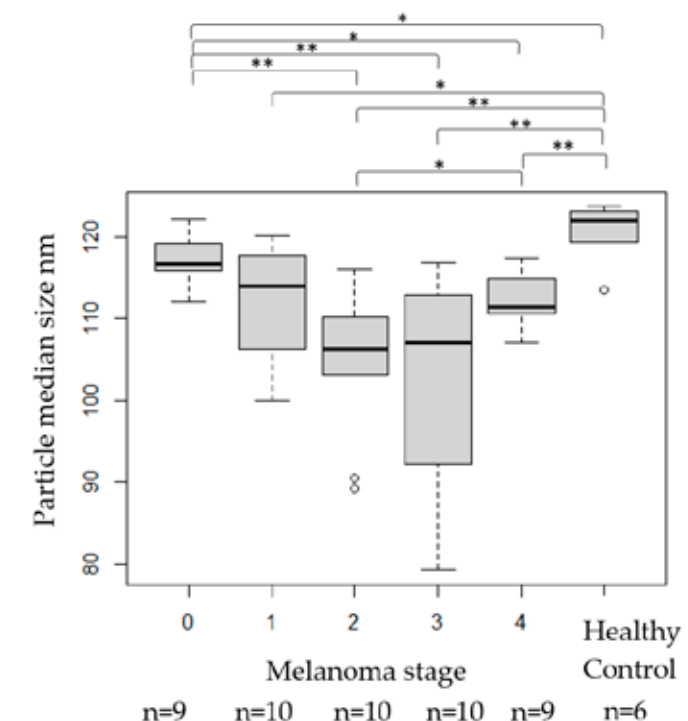


FIGURE 4. When comparing the median diameter of EVs between different stages, the largest particles were detected in healthy controls. The second largest were in stage 0, followed by stage I. The smallest particles were detected in stage III patients followed by stage II.

We identified a total of 585 unique proteins; 334 proteins were detected in PEG-precipitated samples and 515 in UC-purified EVs. Identified proteins were divided into twelve groups according to their biological and cellular function using the UniProt database.

* Gene names in BOLD show proteins that have been linked to melanoma.

Group	Number in group	Gene names		
		Found with both purification methods	Found only with UC purification	Found only with 50%PEG
CD markers	24	CD91 (LRP1)	CD9, CD10 (MME), CD13 (ANPEP), CD16b (FCGR3B), CD26 (DPP4), CD29 (ITGB1), CD31 (PECAM1), CD36, CD41 (ITGA2B), CD42a (GP9), CD42c (GP1BB), CD49b (ITGA2), CD49f (ITGA6), CD59, CD61 (ITGB3), CD71 (TFRC), CD148 (PTPRJ), CD151, CD156c (ADAM10), CD167b (DDR2), CD233 (SLC4A1), CD235a (GYPA), CD321 (F1IR)	none
Cytoskeleton and motor proteins	72	ACTB, ACTG1, ACTG2, GSN , TTN	ACTBL2, ACTN1, ACTN4, ACTR2, ACTR3, ANK1, ARL14EP, ARPC1B, ARPC3, CALD1, CAPI, CAPZA1, CAPZB, CDC42, CENPF, CEP126, CFL1, CNTD1, CORO1A, CORO1C, DMD, DNAH17, DNAH2, DSP, DSTN, FHOD1, FLNA, GRIPAP1, ITSN1, JUP, KIF1A, LIM1, MSN, MYH9, MYL6, MYO7A, NEDD1, NIN, PAFAH1B1, PFN1, PLEK, PPP2R1A, RHOC, SDPR, SWAP70, SYNE3, TLN1, TMSB4X, TNNC1, TPM3, TPM4, TUBA1A, TUBA1B, TUBA3C, TUBA4A, TUBB, TUBB1, TUBB3, TUBB4B, VASP, VCL, WDR1	DOCK1, CEP152, OBSCN, PPP4C, SPA617
Pathway	118	PPBP, UBB	AKT1, ALDOA, ANKRD12, ANKRD16, ANXA1, ANXA11, ANXA3, ANXA4, ANXA7, ARHGDB, ARIH2, ARMC5, ATP2A2, ATP5A1, ATP5B, BIRC6, CALR, CASP9, CCDC81, CERK, CSN2, CSTA, CYFIP2, DDA1, EFTUD1, EHD1, EHD3, ENO1, FGD6, GAPDH, GBX2, GDI2, GLIPR2, GNAI2, GNB1, GUCY1B2, H2AFJ, HAAO, HEATR5B, HISTH4A, HSPA8, ILK, KIAA0922, LATS2, LDHB, LGALS7, LINC00523, LRRK1, MCM5, MGA, MIPEP, MKX, MON2, NCOR2, NOP2, PDIA3, PGK1, PKM, PPIA, PTTG1P, RAB11A, RAB1B, RAB27B, RAB6B, RAB7A, RALB, RAPIB, RAP2B, RBM10, RDH5, REPIN1, RSU1, RUFY1, SCAMP1, SCAND2P, SDCBP, SH3BGR13, SOD2, SRC, STXB2P, TAF9, TAGLN2, TBC1D31, TBC1D8B, TMF1, TPI1, TRIM7, TSPAN9, TTK, TXN, USP29, WNT2, YWHAB, YWHA, YWHAG, YWHAH, YWHAQ, YWHAZ, ZC3H14	CAMP, CAND2, CHCHD3, CLEC3B, LRR37B, MST1, NKAIN1, PCYOX1, PHAX, PLIN5, PRMT9, RBM15B, RGA1, SASHI, SLC25A52, SZT2, ZKSCAN2
Channel	16	PIGR	AQP1, CACNA2D1, CLCN7, CLIC1, FCHSD2, GFPT2, GJD2, GRIN1, SLC22A23, SLC2A1, SLC2A3, SRI, STOM	DLG2, PDZK1
Other proteins	65	AIBG, A2M, ADIPOQ, AGT, AHSB, ALB, AMBP, APC5, CALML5, CDSL, CLU, CP, CSNIS1, DCD, DEFA3, ECM1, FCGBP, FLG2, GC, HBA, HBA1, HBB, HBD, HP, HPR, HPX, HRG, HRNR, ITIH1, ITIH2, ITIH4, LTF, ORM2, PZP, RBP4, S100A7, TF, TTR	ATRN, FLG, FTL, LCA5L, LCN1, MUC16, OSCPI, S100A8, S100A9, SMIM4, SOGA3, SPDYE3, SPP2	AFM, CRP, DMBT1, IGFALS, ITIH3, MUC5B, PRG4, SAA1, SAA2, SAA4, SEPP1, SERPINF1, SPERT, TPRN
Innate immunity	34	C10A, C10B, C10C, CIR, C1S, C3, C4A, C4B, C4BPA, C4BPB, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFP, FCN2, FCN3, LBP, MASP1, MBL2, SERPING1	MASP2	BPIFA1, BPIFB1, C4, CFI, COLEC11
Keratin	25	KPRP, KRT1, KRT2, KRT5, KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT8, KRT9, KRT10, KRT14, KRT16, KRT17, KRT76, KRT78, KRT83, KRT85, KRT86	KRT13, KRT31, KRT33A, KRT34, KRT36, KRT82, KRT87P	none
Clotting	23	F2, F5, F9, F11, FGA, FGB, FGG, KLKB1, KNG1, PF4, PF4V1, PLG, PROS1, SERPINC1, SERPIND1, SERPINF2, VWF	F13A1	F12, F5, F13B, HABP2, SERPINA4
Enzyme	21	CAT, LYZ, PONI, Protease 1, SERPINA1, SERPINA3 , trypsin	BCHE, CA1, ENPP7, MPO, PRDX2, RELN, SERPINA5, SERPINB3	CPB2, CPN1, CPN2, GPX3, HGFA, PGLYRP2
Lipoprotein	16	APOA1, APOA2, APOA4, APOB, APOC1, APOC3, APOD, APOE, APOH, APOI1, LPA	none	APOC4, APOC2, APOF, APOM, PLTP
Cell adhesion	12	FNI, LGALS3BP , THBS1, VTN	DSG1, FERMT3, OLFM4, PARVB, PCDH8B, PPFIBP1	FBLN1, MLLT4
Immunoglobulins	159	Heavy chains: IGHA1, IGHA x2, IGHG x9, IGHM x3, IGHV x44. Ig joining chain: IGJ x1. Light chains: IGKV x44, IGL x2, IGLC x3, IGLV x23.	Heavy chain: IGHV x2. Light chains: IGKV x3, IGLV x7. MHC class I molecules: B2M, HLA-A, HLA-A, HLA-B, HLA-B, HLA-C	Heavy chain: IGHV x1. IGHV x2. Light chains: IGKV x5, IGLV x1

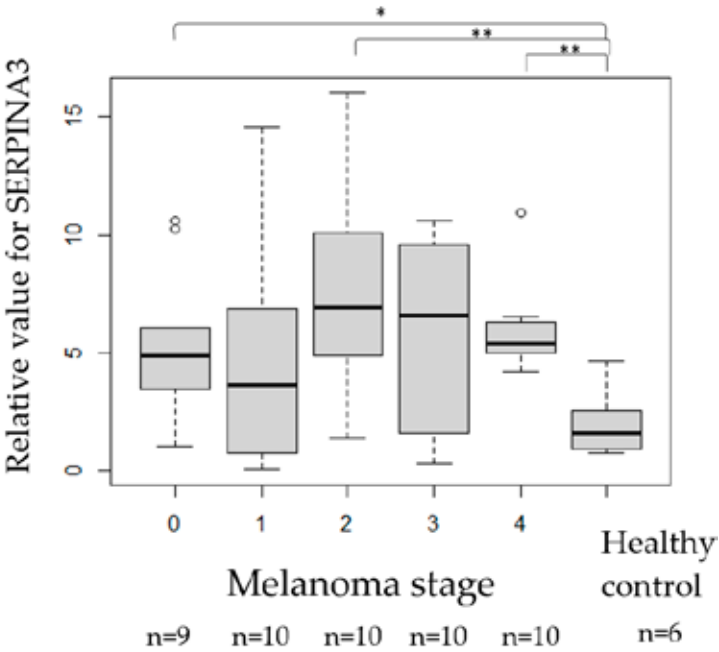


FIGURE 5. The upregulation of SERPINA3, alpha-1-antichymotrypsin, has been shown to correlate with worse patient outcomes, as it has pro-migration and pro-invasion functions in melanoma cells [9]. Lowest expression was detected in healthy controls, highest in stage II and III patients.

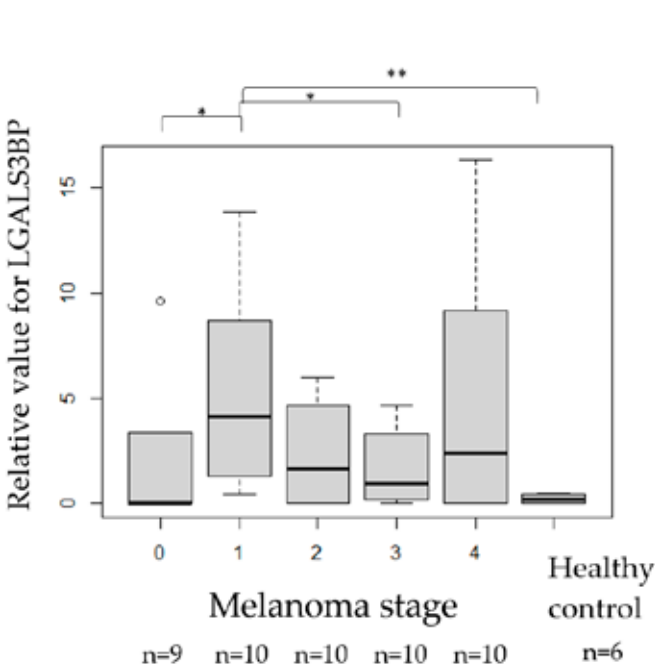


FIGURE 6. The expression of LGALS3BP, a galectin-3-binding protein, is altered in a variety of human carcinomas. It promotes integrin-mediated cell adhesion and may stimulate host defense against viruses and cancer cells [10]. Both healthy control and stage 0 patients showed very low expression, highest signals were detected in stage I and IV patients.

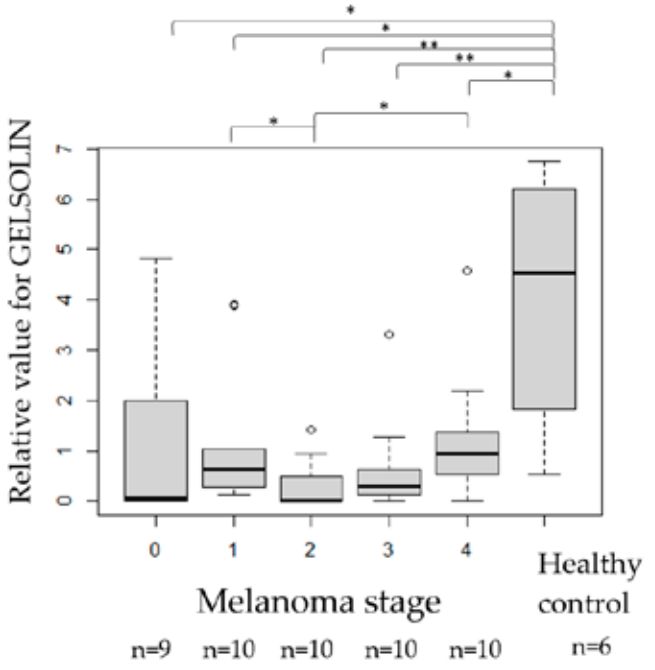


FIGURE 7. Gelsolin, GSN, an actin-depolymerizing protein, is expressed both in extracellular fluids and in the cytoplasm of cells. It occurs in acidic exosomes and its expression is highest in metastatic melanoma patients [11]. Highest signal was found in healthy controls, it was significantly higher when compared to stage I, II, III and IV patients.

CONCLUSIONS

EVs have a great potential to be a source of protein biomarkers, however, a lot of work is still needed to fully understood and characterize the complex nature of EVs found in human blood and to work out verified isolation methods.

References

- [1] Kurg, K.; Planken, A.; Kurg, R. Proteomic and Biochemical Analysis of Extracellular Vesicles Isolated from Blood Serum of Patients with Melanoma. *Separations* 2022, 9, 86.
- [2] Ali, Z.; Yousaf, N.; Larkin, J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* 2013, 11, 81–91.
- [3] Domingues, B.; Lopes, J.M.; Soares, P.; Populo, H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther.* 2018, 7, 35–49.
- [4] Palmirotta, R.; Lovero, D.; Cafforio, P.; Felici, C.; Mannavola, F.; Pelle, E.; Quaresmini, D.; Tucci, M.; Silvestris, F. Liquid biopsy of cancer: A multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018, 10, 1–24.
- [5] Raposo, G.; Stoorvogel, W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Biol.* 2013, 200, 373–383.
- [6] Perakis, S.; Speicher, M.R. Emerging concepts in liquid biopsies. *BMC Med.* 2017, 15, 75.
- [7] Brennan, K.; Martin, K.; FitzGerald, S.P.; O'Sullivan, J.; Wu, Y.; Blanco, A.; Richardson, C.; Mc Gee, M.M. A comparison of methods for the isolation and separation of extracellular vesicles from protein and lipid particles in human serum. *Sci. Rep.* 2020, 10, 1039.
- [8] Kurg, R.; Reinsalu, O.; Jagur, S.; Ounap, K.; Vosa, L.; Kasvandik, S.; Padari, K.; Gildemann, K.; Ustav, M. Biochemical and proteomic characterization of retrovirus Gag based microparticles carrying melanoma antigens. *Sci. Rep.* 2016, 6, 29425.
- [9] Zhou, J.; Cheng, Y.; Tang, L.; Martinka, M.; Kalia, S. Up-regulation of SERPINA3 correlates with high mortality of melanoma patients and increased migration and invasion of cancer cells. *Oncotarget* 2017, 8, 18712–18725.
- [10] Stampolidis, P.; Ullrich, A.; Iacobelli, S. LGALS3BP, lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein, promotes oncogenic cellular events impeded by antibody intervention. *Oncogene* 2015, 34, 39–52.
- [11] Pikel, E.; Levental, I.; Durnas, B.; Janmey, P.A.; Bucki, R. Plasma Gelsolin: Indicator of Inflammation and Its Potential as a Diagnostic Tool and Therapeutic Target. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2516.
- [12] Boussadia, Z.; Lamberti, J.; Mattei, F.; Pizzi, E.; Puglisi, R.; Zanetti, C.; Pasquini, L.; Fratini, F.; Fantozzi, L.; Felicetti, F.; et al. Acidic microenvironment plays a key role in human melanoma progression through a sustained exosome mediated transfer of clinically relevant metastatic molecules. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2018, 37, 245.

LANDSCAPE OF GENETIC ALTERATIONS OF ESTONIAN PATIENTS WITH MDS AND AML DIAGNOSIS

Maria Keernik¹, Pille Tammur¹, Ustina Šamarina¹, Ain Kaare², Katrin Palk³, Piret Ilisson¹, Mikk Tooming^{1,4}, Tiina Kahre^{1,4}

¹ D1 Tartu University Hospital, Genetics and Personalized Medicine Clinic

² Tartu University Hospital, Haematology and oncology Clinic,

³ The North Estonia Medical Centre, Oncology and Haematology Clinic

⁴ Tartu University Institute of Clinical Medicine

BACKGROUND

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders, characterized by cytopenias, bone marrow dysplasia, ineffective haematopoiesis and a high risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML). Primary AML (pAML) develops without prior haematological neoplasia; secondary AML (sAML) may develop upon transformation of a previous disease or as treatment emergent AML.

AIM

To find genetic similarities and differences in three groups of disorders (MDS, pAML and sAML).

MATERIALS AND METHODS

The cohort consisted of patients with diagnosed MDS and AML treated in the Tartu University Hospital and/or The North Estonia Medical Centre during 01.01.19-18.05.21., who had TrueSight Myeloid Panel (TSM, Illumina) analysis done during that time period. Bone marrow or whole blood was used for analysis. Karyotyping and/or FISH analysis was performed according to doctors' orders.

RESULTS

The cohort consisted of 133 patients with findings on TSM analysis, who were diagnosed with MDS, pAML or sAML at the time of analysis. 348 molecular changes and 120 cytogenetic aberrations were identified in the cohort of patients.

DISCUSSION

According to literature, it is reasonable to conclude that order of emergence of mutations is non-random. Primary mutations arise in epigenetic modifier genes (DNMT3A, TET2, ASXL1) which are equally mutated in MDS and sAML. During the disease progression mutations arise in transcription factor genes (RUNX1, GATA2, CEBPA) and signal transduction genes (PTPN11, KRAS, NRAS, FLT3), which are more often found mutated in sAML versus MDS.¹ Similar mutational pattern is observable among our cohort. (Figure 1)

CONCLUSION

The progression of MDS into sAML is governed by the expansion of genetically unique subclones. The detection of these subclones can potentially help assess the MDS progression risk into sAML. During the maturation of the subclones the genetic landscape becomes more diverse and complex, which is also visible in our cohort as complex karyotypes were more often found in sAML than MDS.

As a conclusion, we can say that the detection of somatic genetic mutations is an essential part of modern diagnostics and treatment of MDS and AML.

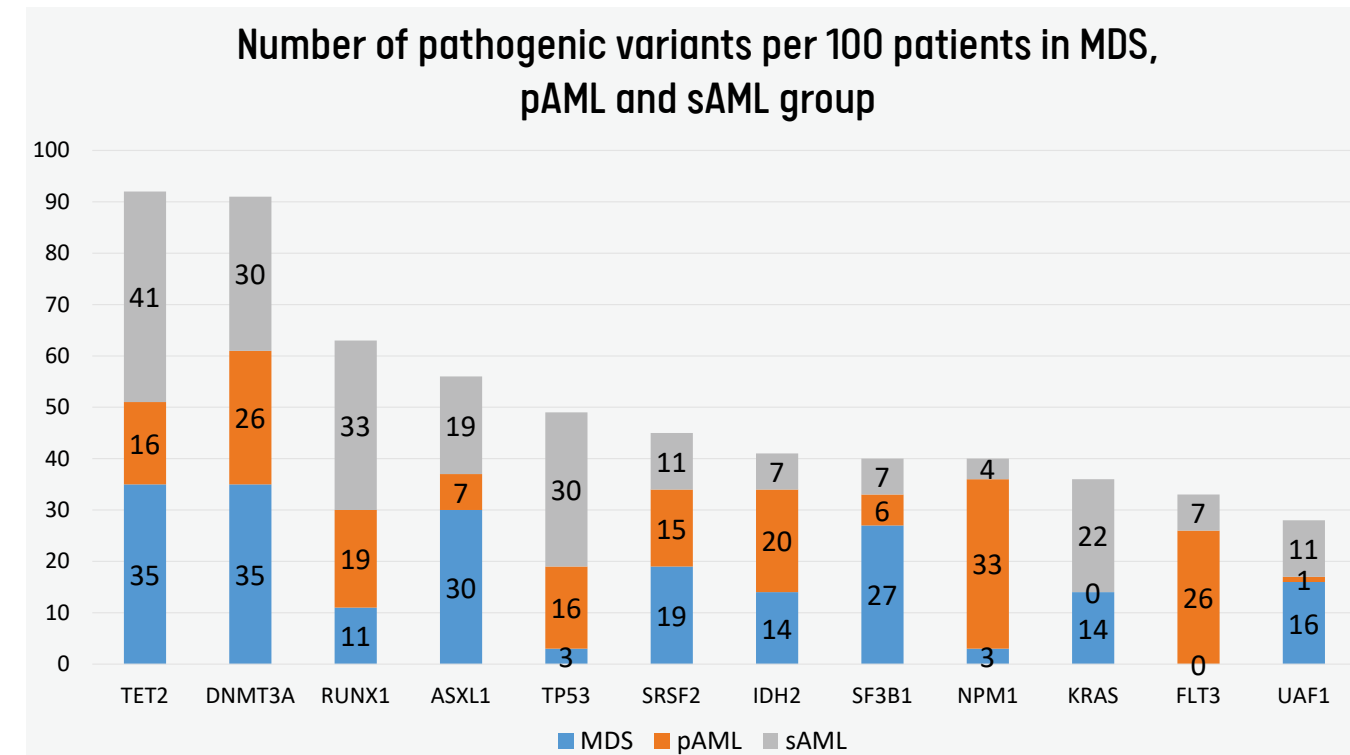


FIGURE 1. Alterations in DNMT3A, TET2 and ASXL1 genes were most common in MDS-patients. Most frequently altered genes in pAML patients were NPM1, DNMT3A and FLT3 and in case of sAML TET2, RUNX1, DNMT3A. No KRAS gene mutations were found in pAML patients and pathogenic variants of FLT3 were not found in MDS patients.

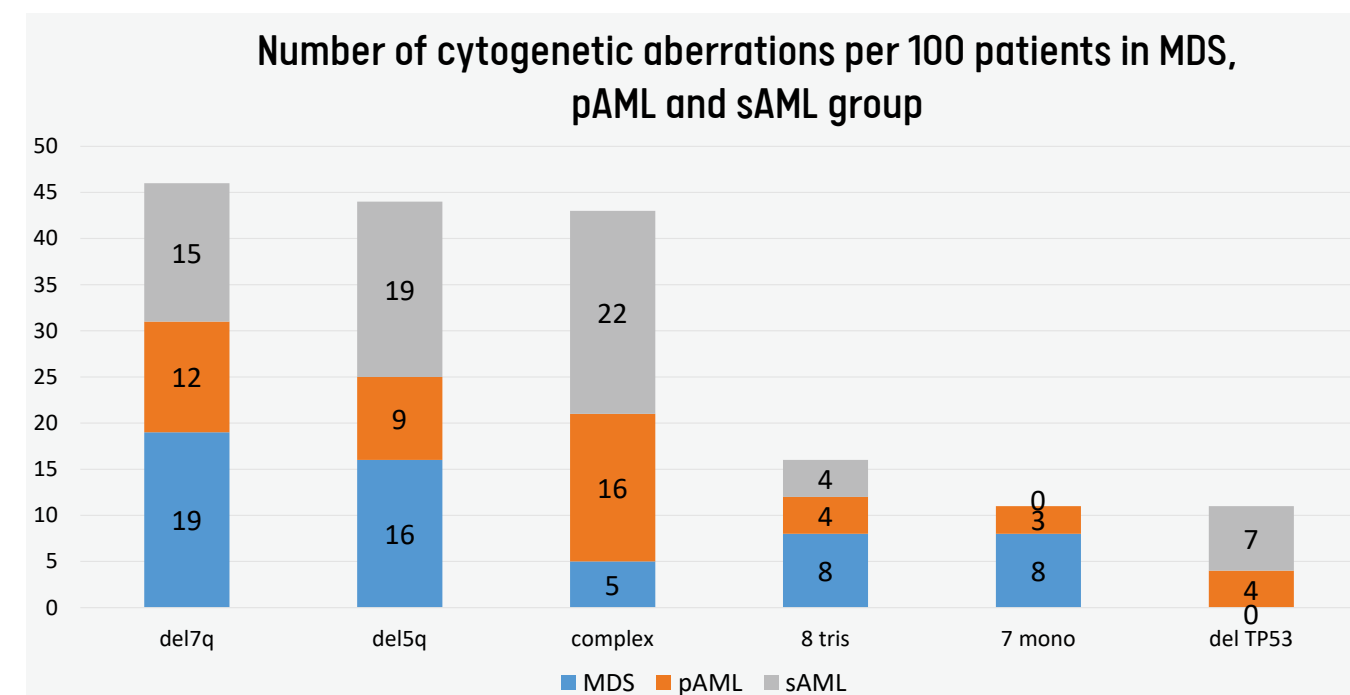


FIGURE 2. Most common cytogenetic findings in all three groups were 5q and 7q deletions. Both the pAML and sAML groups were defined by the presence of a complex karyotype and by the deletion of the tumour suppressor gene TP53. Trisomy 8 and monosomy 7 were more common in MDS patients. Monosomy 7 was not found in any sAML patients and no MDS patient carried the deletion of TP53.

References

Menssen AJ, Walter MJ. Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. Blood. 2020

Malle Ellamaa

21.09.1943–11.11. 2022

Eelmise aasta lõpus lahkus hea kolleeg ja teekaaslane, immunohepatoloogia referentlabori asutaja Malle Ellamaa.

Malle sündis Koonga vallas viielapselise pere pesamunana raskel sõjaajal. Keeruliseks kujunesid ka lapsepõlve- ja kooliaastad, kuid vaatamata kõigele astus ta Tartu Ülikooli bioloogia teaduskonda, mille lõpetas 1967. aastal mikrobioloogina.

Esimeseks töökohaks sai Eksperimentaalmeditsiini Instituudi protozooloogia sektor, kus Malle töötas nooremteadurina. 1982. aastal võttis ta vastu pakku-mise asuda tööle Vabariikliku Vereüle-kande Jaama, mis 1987. aastal nimetati ringi Eesti Verekeskuseks, koos kolimi-sega uutesse ruumidesse Ädala tänaval.

1988. aastal määrati doonorite ABO veregrupe veel suurtel plastikust plaa-tidel, milles olid augud koos kuulikes-tega vere ja reagentide segamiseks. Samal aastal sai Malle osaleda murranguli-sel immunohepatoloogia 1,5-kuulisel täienduskursusel Minskis, mis oli tolle aja transfusioloogia valdkonna tipp.

Samal aastal algas ka komponent-teraapia tutvustamine ja juurutamine Eestis ning õdede ja arstide vereülekand-alane koolitamine.

Eesti immunohepatoloogia arengusse on väga suure panuse andnud meie Soome kolleegid. 1989. aastal tegi Malle Ellamaa oma esimese visiidi Soome Punase Risti Verekeskusesse, kus ta pidi alguses sooritama teadmiste kontrolli ning külastuse lõpus anti talle kaasa immunohepatoloogia reagente ning erialast kirjandust.

1990. aastal oli Malle Soome Vere-keskuses tööl juba 4 kuud, mille jook-sul omandas kaudse antiglobuliintesti

metoodika katsutis, standarderütrot-süütide tootmise ja kvaliteedi taga-mise põhimõtted, erütrotsütaarse antikehade skriinimise ja tüpiseerimise põhialused. Sellest ajast sai alguse ka sensibiliseerunud isikute register Eestis.

1991. aastal külastasid Soome sõb-rad ja kolleegid Anna Pirkola ja Kaija Heikkilä Pelgulinna Sünnitusmaja ja Mustamäe haiglat, sellest oli Mallel ere-dalt meeles järgmine pilt: hämaras, posti taga kirjul vahariidel asuval pesukausil (ilma termomeetrit!) loksus Petri tass sobivusprooviga. Kohale kutsutud arst tõttas tilkuvat tassiga akna juurde, uuris alla valguvaid niresid vastu valgust. Kui külalised üllatunult küsisid, kas arst on kindel, et veri sobib, rehmast too käega: küll sobib!

1991. aastal toimus Soome-Eesti transfusioonmeditsiini ühisseminar 200 osavõtjaga.

1992. aasta maikuu korraldas firma DiaMed esimese geeltehnika tutvustava seminari ning juba sama aasta lõpus alus-tati ka Eestis uue metoodika juurutamist.

4. detsembril 1992 asutatud immu-nohepatoloogia referentlabori juhata-jaks sai Malle Ellamaa.

1993. aastal soetati geeltehnika Mus-tamäe haiglasse ning töötati välja immu-nohepatoloogiliste uuringute hinnad. Novembris väljastati esimene seeria Eesti rahvuslikke skriiningerütrotsüüte, mida toodeti tervele vabariigile kuni Eesti Euroopa Liitu astumiseni.

1994. aastal algasid nädalased arstide täienduskursused referentlabori juures, mis haarasid kõiki vereülekannetega seo-tud klinitsiste.



Referentlabor oli teenäitaja ja õpe-taja nii kaasaegses immunohepatoloogias kui transfusioloogias ning kogu selle tähtsa struktuuri ülesehitamine Eesti taasiseseisvumise alguses toimus tänu Malle tarmukusele ja aktiivsusele.

Oma viimased 14 tööaastat (1999–2013) pühendas Malle vastsün-dinute ja laste vereülekandele Tallinna Lastehaiglas verekabineti juhatajana.

Dr Andres Ellamaa ütleb oma raamatust „Arstile jääb valu“ (2016) välja järgmise mõtte: „Malle töö on olnud märkamatu, kuid ülimalt tähtis. Riik-likult ei hinnata seda kunagi. Alati on nii-öelda abistavate erialade spetsialistid olnud miinimumpalgal. Kui meditsiini-maailmas kedagi üldse märgatakse ja kiidetakse, siis on need nii-öelda tipparstid ja -kirurgid. Nende tulemusrikas töö aga oleks ilma sadade tagasihoidlike ja vähe-tasustatud naiste tööta ilmvõimatu.“

Hinnates, tunnustades ja mäletades Malle panust Eesti immunohepatoloogia arengusse Eesti Transfusioonmeditsiini Selts Eesti Laborimediitsiini Ühingu

Eesti Laborimediitsiini Ühingu (ELMÜ) koolituskalender 2023

Kuupäev	Koolituse nimetus	Toimumise koht (korraldaja)
5. aprill	ELMÜ üldkoosolek. Aastaruande kinnitamine	Artium, Viimsi (korraldab Tallinn)
23.–24. august	ELMÜ XXIII Suvekool	Lepanina, Pärnumaa (korraldab Tartu)
7. detsember	ELMÜ aastalõpuseminar	Korraldab Pärnu
Tartu Ülikooli Laborimediitsiini õppetooli korraldatavad koolitused		
6. märts	Hematoloogiline analüüs proovivõtust kuni tõlgenduseni	Tartu
Rahvusvahelised koolitused 2023 (Euroopa piires)		
9.–10. veebruar	Labquality Days – International Congress on Quality in Laboratory Medicine and Health Technology	Helsingi, Soome
16.–18. märts	7th CORA Congress. Controversies in Rheumatology and Autoimmunity	Torino, Itaalia
15.–18. aprill	33th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases ECCMID	Kopenhaagen, Taani
19.–20. aprill	17th International Congress on Autoimmunity. Autoimmunity: an approach to defeat COVID-19.	Rooma, Itaalia
20. mai	XVI ICPLM – International Congress of Pediatric Laboratory Medicine – Satellite Meeting	Rooma, Itaalia
20.–21. mai	Point-of-Care Testing: Home, Hospital and Beyond – Satellite Meeting	Rooma, Itaalia
20.–21. mai	Clinical Mass Spectrometry: Validation and Accreditation of IVD and Laboratory Developed Test (LDT) in the new "Regulation EU 2017/746" ERA - Point-of-Care Testing: Home, Hospital and Beyond - Satellite Meeting	Rooma, Itaalia
21.–25. mai	XXV IFCC-EFLM WORLDLAB-EUROMEDLAB ROME 2023	Rooma, Itaalia
9.–11. juuni	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress 2023	Hamburg, Saksamaa
12.–14. juuni	UKMedLab 2023	Leeds, Suurbritannia
17.–21. juuni	33. Regional International Society of Blood Transfusion (ISBT) Congress	Göteborg, Rootsi
25.–28. juuni	43rd Annual Meeting of the European Society of Mycobacteriology	Tirana, Albaania
11. september	7th International Consensus on ANA Pattern (ICAP) and Workshop on Harmonization of Autoantibody Detection	Dresden, Saksamaa
12.–15. september	16th Dresden Symposium on Autoantibodies	Dresden, Saksamaa
21.–24. september	Nordic Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 38th Annual Meeting 2023 (NSCMID 2023)	Örebro, Rootsi
27.–30. september	European Society for Clinical Cell Analysis (ESSCA) Conference 2023. Bridging the (cytometry) flows.	Utrecht, Holland
12.–13. oktoober	5th Symposium CELME 2023. Cutting Edge of Laboratory Medicine in Europe. Analytical Specifications: moving from models to practical recommendations	Praha, Tšehhi
20.–23. oktoober	11th Trends in Medical Mycology	Ateena, Kreeka
26.–28. oktoober	36th International Union of Sexually transmitted Diseases (IUSTI)-Europe Congress	Valletta, Malta

EFLM webinarid: vt <https://elearning.eflm.eu/>

IFCC webinarid: vt <https://ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/calendar-of-past-events/>

Koostasid
Karel Tomberg ja Kai Jõers

