

EKSAMEN **SENSORVEILEDNING**

Emnekode: IRBIO31012	Emnenavn: Medisinske laboratorieemner 4 (medisinsk biokjemi og nukleærmedisin)
Dato: 20.juni 2022 Sensurfrist: 11.juli 2022	Eksamenstid: 09.00-13.00 4 timer
	Faglærer: Oppgave 1 (Runa Berg Østby, mob. 412 51 652) Oppgave 2 (Linda Syversen, mob. 971 25 892) Oppgave 3 (Maria Dung Cao, mob. 480 98 260) Oppgave 4 (Anders Lund Eide, ved spørsmål ring Maria Dung Cao) Oppgaven er kontrollert: Ja
Hjelpemidler: Kalkulator, med tomt minne, som ikke kan regne symbolsk eller kommunisere trådløst.	
Om eksamensoppgaven: Eksamensoppgaven består av flere deloppgaver. Deloppgavene kan ha ulik vekting (oppgis i oppgaven).	

Oppgave 1A_IRBIO31012_v22_konte

Hvilket svar er **FEIL!** Les svaralternativene NØYE.

(3 poeng)

Velg ett alternativ:

- De fleste egenproduserte kontrollmaterialer har lengre holdbarhet enn kommersielle kontrollmaterialer.*
- De fleste kommersielle kontrollmaterialer har lengre holdbarhet enn egenproduserte kontrollmaterialer.
- Kontrollmaterialet bør ha samme matriks som pasientprøvene fordi størrelsen av systematiske- og tilfeldige feil er avhengig av matriks i prøvematerialet.
- Fordi kontrollresultatene er normalfordelte, er det en gitt sannsynlighet for at et kontrollresultat vil falle utenfor grensene selv om analysemetoden er under kontroll.
- Analytten i kontrollmaterialet må ha en konsentrasjon som er relevant i forhold til pasientprøvene, fordi størrelsen av systematiske- og tilfeldige feil er avhengig av konsentrasjonsnivå.

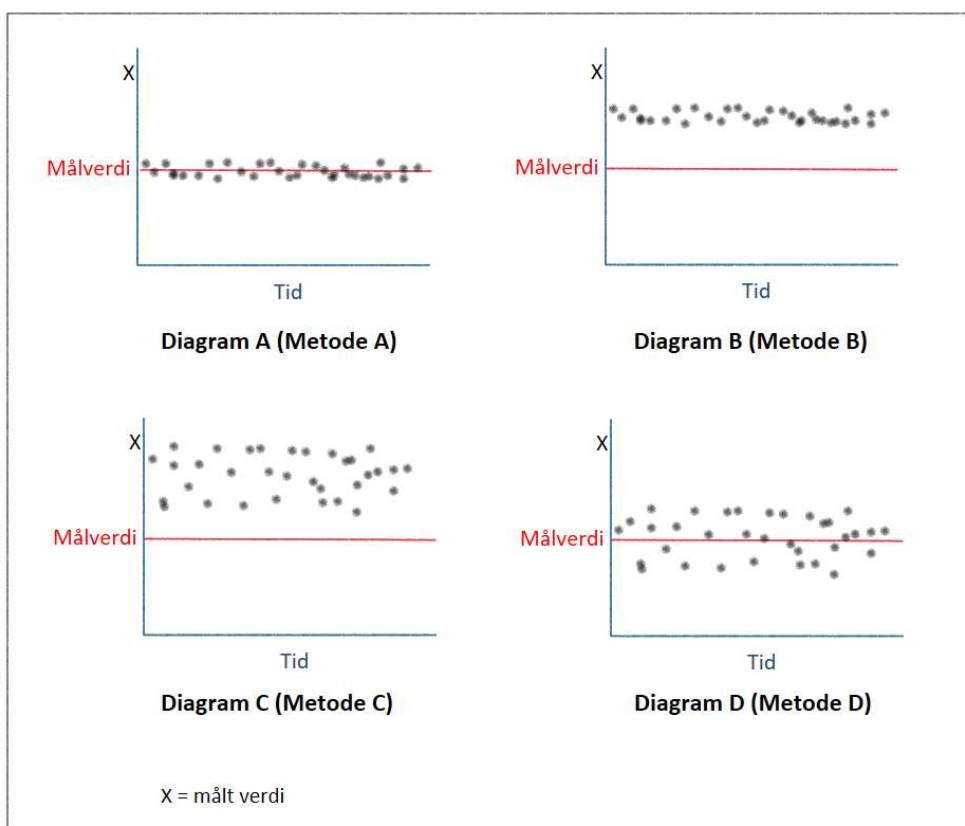
Oppgave 1B_IRBIO31012_v22_konte

Diagrammene viser kontrollresultater for 4 metoder:

- Diagram A viser kontrollresultater for metode A.
- Diagram B viser kontrollresultater for metode B.
- Diagram C viser kontrollresultater for metode C.
- Diagram D viser kontrollresultater for metode D.

Hvilket av Shewhart-diagrammene viser en analysemetode med god riktighet, men dårlig presisjon?

(3 poeng).



Velg ett alternativ:

- Diagram A
- Diagram B
- Diagram C
- Diagram D*
- Ingen av diagrammene

Oppgave 1C_IRBIO31012_v22_konte

Bioingeniøren Laboline skal utføre et interferensforsøk hvor hun undersøker hvordan hemoglobin påvirker analysen av analytt A (g/L) på instrumentet Supralyse X-5000.

Hun vil bruke TE_{tillatt} for analytt A som grense for maksimal tillatt mengde interferent. TE_{tillatt} bestemmes på bakgrunn av den biologiske variasjonen til analytt A.

I.

Laboline finner følgende verdier for analytt A i en tabell:

Biologisk variasjonskoeffisient innen personen (intra-individuell), $CV_{\text{bw}} = 2,6 \%$.

Biologisk variasjonskoeffisient mellom personer (inter-individuell), $CV_{\text{bg}} = 5,1 \%$.

Laboratoriet har satt følgende krav til analysen:

$$CV_{\text{tillatt}} \leq 0,500 \cdot CV_{\text{bw}}$$

$$\text{Bias}_{\text{tillatt}} \leq 0,375 \cdot CV_{\text{bt}}, \text{ der } CV_{\text{bt}} \text{ er total biologisk variasjonskoeffisient.}$$

Hva blir CV_{tillatt} , og hva blir $\text{Bias}_{\text{tillatt}}$?

(6 poeng)

Svaret skal oppgis med en desimal.

Løsning:

$$CV_{\text{tillatt}} \leq 1,3 \%$$

$$\text{Bias}_{\text{tillatt}} \leq 2,1 \%$$

II.

Bruk formelen $TE_{\text{tillatt}} = \text{Bias}_{\text{tillatt}} + 1,65 \cdot CV_{\text{tillatt}}$ til å beregne TE_{tillatt} for analytt A.

Hvilket av svarene under er **RIKTIG**?

(3 poeng)

Velg ett alternativ

- $TE_{\text{tillatt}} = 4,2 \%$
- $TE_{\text{tillatt}} = 3,5 \%$
- $TE_{\text{tillatt}} = 5,4 \%$
- $TE_{\text{tillatt}} = 3,1 \%$
- $TE_{\text{tillatt}} = 11,0 \%$

Oppgave 1D_IRBIO31012_v22_konte

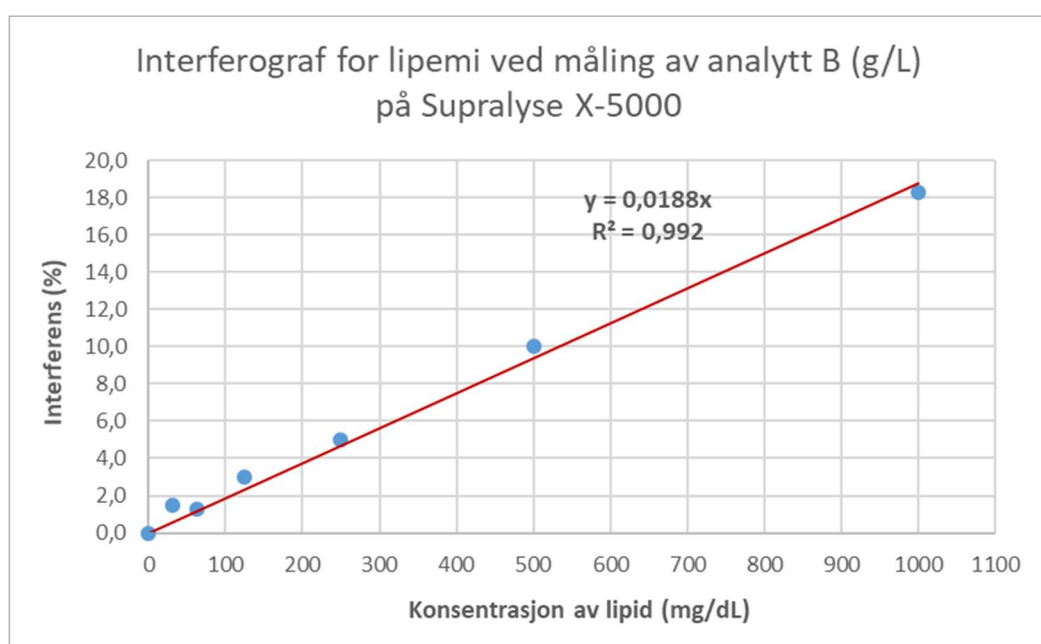
Laboline har også utført et interferensforsøk hvor hun har undersøkt hvordan innhold av lipider påvirker analysen av analytt B (g/L) på Supralyse X-5000.

Figur 1 viser interferograf for lipemiforsøket.

Laboline bruker $TE_{\text{tillatt}} = 6,0\%$ for analytt B som grense for maksimal tillatt mengde lipid i prøven.

Bruk resultatene fra interferensforsøket til å avgjøre hvor mye av interferenten lipid i mg/dL en pasientprøve som skal analyseres for analytt B (g/L), kan inneholde før grensen for maksimalt innhold av denne interferenten overskrides. Forklar/vis hvordan du kommer fram til svaret.

(5 poeng)



Figur 1. Interferograf for lipemi ved måling av analytt B (g/L) på Supralyse X-5000. Interferens (i %) er plottet mot mengde tilsatt lipid (mg/dL).

Løsning:

Maksimal tillatt interferens er satt til $TE_{\text{tillatt}} = 6,0\%$ for analytt B (g/L). For å avgjøre hvor mye av interferenten lipid i mg/dL en pasientprøve som skal analyseres for analytt B (g/L), kan inneholde før denne grensen overskrides, leser man av den x-verdien der en linje med y-verdi 6,0 % skjærer interferografen. Dette gir avlest verdi: $x = \text{ca. } 320 \text{ mg/dl lipid}$. (Her bør sensor vise skjønn og godkjenne ca. 300-340 mg/dL lipid som riktig svar fordi det kan være litt vanskelig å lese av fra grafen.)

En pasientprøve kan maksimalt inneholde ca. 320 mg/dL lipid før grensen for maksimal tillatt interferens overskrides.

Oppgaven kan også enkelt løses ved å bruke ligningen: $y = 0,0188x$
 $y = 0,0188x = 6,0$ gir $x = 319 \text{ mg/dL lipid}$.

Oppgave 1E_IRBIO31012_v22_konte

Differanseplottene 1 (Figur 1) og 2 (Figur 2) i vedlegget «Differanseplott» viser eksempler på sammenheng mellom konsentrasjonsnivå og differanser mellom to analysemetoder.

I.

Hvordan vil differansene (punktene) i et differanseplott spre seg hvis det ikke er noe systematisk avvik mellom to analysemetoder? (1 poeng)

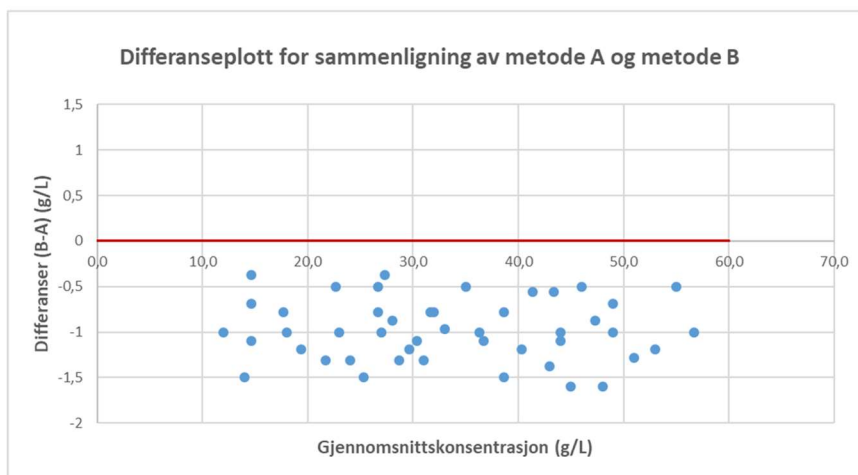
Løsning:

Hvis det ikke er noe systematisk avvik mellom to analysemetoder, vil differansene (punktene) spre seg rundt den ideelle, horisontale linjen $y = 0$, som er den røde linjen i differanseplottene i vedlegget.

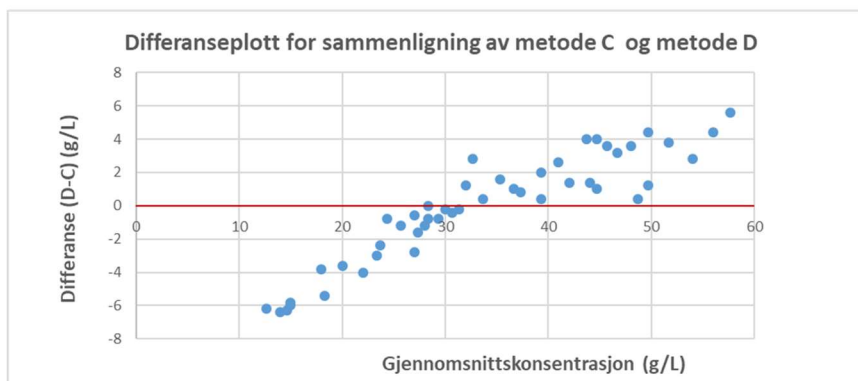
II.

Gi en vurdering av differanseplottene med hensyn på systematisk avvik mellom de to analysemetodene. (4 poeng)

Vedlegg – Differanseplott



Figur 1. Differanseplott 1 for sammenligning av metode A (komparativ metode) og metode B (testmetode).



Figur 2. Differanseplott 2 for sammenligning av metode C (komparativ metode) og metode D (testmetode).

Løsning:

Differanseplott 1 (Figur 1):

Differanseplottet viser et systematisk avvik mellom de to analysemetodene som er uavhengig av konsentrasjonsnivå (konstant). Differansene sprer seg rundt en linje som er parallell til den ideelle 0-linjen. Testmetoden gir konstant lavere verdier på pasientprøvene enn den komparative metoden. Differanseplottet viser ingen slengere.

Differanseplott 2 (Figur 2):

Differanseplottet viser et systematisk avvik mellom analysemetodene som er avhengig av konsentrasjonsnivå (proporsjonalt). Differansene sprer seg ikke rundt 0-linjen, men rundt en linje med et stigningstall forskjellig fra 0. (Studentene bør her også få poeng hvis de skriver «en linje med en vinkel i forhold til null-linjen» eller «en linje som ikke er parallell med null-linjen»)

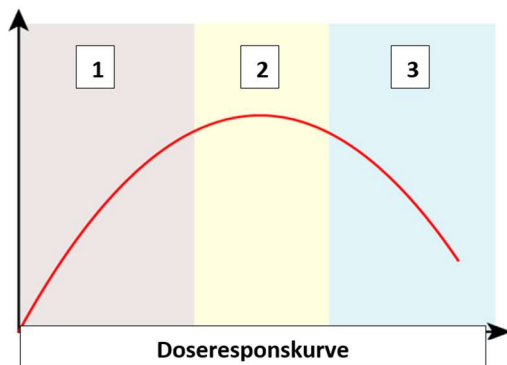
Ved lavt konsentrasjonsnivå er differansene negative og minker med økende konsentrasjon. Det betyr at testmetoden gir lavere verdier på pasientprøvene enn den komparative metoden.

Ved konsentrasjonsnivå ca. (28- 32) g/L gir de to analysemetodene tilnærmet like verdier. Deretter øker differansene med økende konsentrasjon, og de er positive, så nå er det den komparative metoden som gir laveste verdi på pasientprøvene.

Differanseplottet viser ingen slengere.

Oppgave 2A_IRBIO31012_v22_konte

Doseresponskurven illustrerer et fenomen som det er viktig å være klar over når man jobber med immunkjemiske analysemetoder.



I. Hva er benevningene på aksene til doseresponskurven i figuren?

Løsning:

x-akse = antigenkonsentrasjon (0,5 poeng)

y-akse = absorbans (0,5 poeng)

II. Forklar prinsippene for de tre ulike områdene på doseresponskurven i figuren. (markert med 1, 2 og 3)

Løsning:

Område 1: (3 poeng)

- Antistoffer i overskudd.*
- Mengden presipitat som dannes er proporsjonal med antigenkonsentrasjonen*
- Kalibreringskurven ligger i dette område*

Område 2: (3 poeng)

- antistoffer og antigener er i likevekt*
- Mengden presipitater kan ikke skille de ulike antigenkonsentrasjonene fra hverandre*
- Instrumentet varsler «HIGH».*
- Antigenkonsentrasjonen kan gis ut som høyere enn høyeste kalibrator.*
- Dersom man vil ha et eksakt svar, så må prøven fortynnes og analyseres på nytt*

Område 3: (3 poeng)

- Antigener i overskudd*
- dersom instrumentet er satt opp til å sjekke for antigen excess så vil det varsles for dette.*
- svarene som instrumentet kommer frem til vil være falskt for lave og kan ikke gis ut.*
- prøven må fortynnes og analyseres på nytt.*

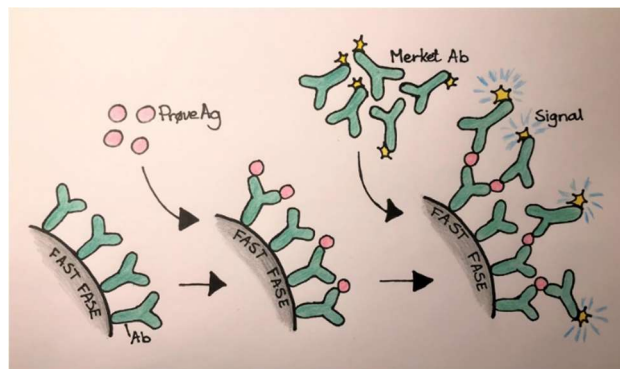
Oppgave 2B_IRBIO31012_v22_konte

Immunkjemiske analysemetoder med markør er hyppig brukt i medisinske laboratorier. Forklar analyseprinsippet til et ikke-konkurrerende immunoassay med markør.

(5 poeng)

Løsning:

- *Prøven (med antigener) inkuberes med antistoff i fast fase og alt antigen i prøven bindes til disse antistoffene*
- *Deretter tilsettes merket antistoff i overskudd. Det merkede antistoffet bindes til en annen epitop på antigenene enn der antistoffene i fast fase har bundet seg*
- *Ubundet merket antistoff vaskes bort, og signal fra de gjenværende markørene måles*
- *Konsentrasjonen av antigen er direkte proporsjonal med bundet antistoff med markør og målt signal*
- *Analysen er begrenset av mengden antistoff i reagenset, både antistoffet i fast fase og merket antistoff. Som begge MÅ være i overskudd!*
- *Ved høye konsentrasjoner av antigen kan vi få Hook effekt/falskt for lavt svar*



Oppgave 2C_IRBIO31012_v22_konte

Oppgaven består av 5 deloppgaver.

Hvilke av påstandene riktige? Velg ett eller flere påstander i hver kategori.

(1 poeng for hver riktig påstand, minus 1 poeng for krysset av for feil påstand, maks 10 poeng)

I.

- *Dersom vi mistenker heterofile antistoffer, kan vi lage en fortynningsrekke. Dersom det er heterofile antistoffer i prøven, får vi ikke de svarene vi forventer på fortyningene.*

- Dersom vi mistenker heterofile antistoffer kan, vi fortynne prøven 1:2. Da forsvinner de heterofile antistoffene.

- *Det kan tilsettes forbindelser i reagensene som blokkerer heterofile antistoffer f.eks dyrealbumin, detergenter eller dyreantistoffer.*

- Dersom vi mistenker heterofile antistoffer, kan vi la prøven stå i kjøleskapet en stund, og så reanalysere. Heterofile antistoffer går i oppløsning ved kjøleskaptemperatur.

- Dersom vi mistenker heterofile antistoffer, kan vi analysere prøven om igjen med homogene antistoffer.

II.

- *Turbidimetri måler hvor "tåkete" eller uklar løsningen er.*

- *Ved turbidimetrisk avlesning plasseres detektoren på linje med lyskilden.*

- Ved turbidimetrisk avlesning plasseres detektoren i en vinkel på 30° i forhold til lyskilden.

- Turbidimetrisk avlesningsmetode måler hvor mye lysintensiteten øker når den går igjennom prøven.

- Immunturbidimetri benytter ofte luminescerende markører på antistoffene.

III.

- Ved homogene immunoassay må bundet og ubundet merket reaktant skilles før avlesning av signal

- *Ved homogene immunoassay behøves ingen vasketrinn*

- Ved homogene immunoassay er det viktig å vaske bort presipitater som kan ødelegge instrumentet

- Ved homogene immunoassay må bundet og ubundet reaktant skilles etter avlesning av signal

- ELISA er et eksempel på homogene immunoassay

- *CEDIA er et eksempel på homogene immunoassay*

IV.

- *Dersom markøren på antistoffet er et enzym, kan det tilsettes et substrat som enzymet katalyserer omdannelsen til et farget produkt.*

- Dersom markøren er et luminogent molekyl, kan signalet måles med en scintillator

- Dersom markøren er en radioaktiv isotop, kan signalet måles spektrofotometrisk

- Markøren festes til det aktive setet på antistoffet slik at ikke antistoffet blir aktivert til å binde antigen

V.

- Ved immunkjemiske analysemetoder uten markør kan antistoffene være både monoklonale og polyklonale

- *Ved immunkjemiske analysemetoder uten markør er det viktig at antistoffene er polyklonale*

- *Ved immunkjemiske analysemetoder med markør er det viktig at antistoffene er monoklonale*

- *Polyklonale antistoffer brukes til immunkjemiske analysemetoder uten markør*

- Det er ikke så nøye om antistoffene er monoklonale eller polyklonale i immunkjemiske analysemetoder

Oppgave 3A_IRBIO31012_v22_konte

I. Forklar hvorfor hemolyse er en preanalytisk variabel? (2 poeng)

Løsning:

Preanalytiske variabler er alle variabler som kan påvirke analyseresultatet før analysering og som ikke er knyttet til sykdom/tilstanden vi ønsker å oppdage/følge. Hemolyse er en preanalytisk variabel som spesielt påvirker analytter som finnes i større konsentrasjon intracellulært i erytrocyttene enn i plasma/serum. I tillegg kan hemoglobin (Hb) som frigjøres ved hemolyse påvirke den fotometriske målingen. Interferens av Hb ved fotometrisk avlesning vil være avhengig av valgt bølglengde.

II. Nevn tre årsaker som kan føre til hemolyse i blodprøver. (1,5 poeng)

Løsning:

Årsaker til hemolyse kan være:

- Vanskelig prøvetaking
- Tynne kanyler
- Dårlig fylling av rør
- Feil prøvebehandling (risting av prøven, feil temperatur)
- Sentrifugering av en prøve før den er ferdig koagulert

III. Gi eksempler på tre analytter som kan være påvirket av hemolyse. Hvordan blir prøvesvaret påvirket (falsk for høyt eller lavt prøvesvar)? (1,5 poeng)

Løsning:

Eksempler på analytter som kan være påvirket av hemolyse er: LD, ASAT, ALAT, Folat, Kalium, Magnesium. Disse analyttene finnes i høyere konsentrasjon intracellulært i erytrocyttene enn i plasma/serum. Ved hemolyse kan de lekker ut i plasma/serum og gi falskt forhøyet prøvesvar.

Studenter kan komme med andre eksempler.

Oppgave 3B_IRBIO31012_v22_konte

Hvorfor er det viktig å bruke overvåkningsfunksjonen «Reaction limit check» på Pentra ved måling av ALAT aktiviteten?

(5 poeng)

Ved måling av ALAT enzymaktivitet skal substratet NADH være i overskudd og enzymet ALAT skal være hastighetsbestemmende og i underskudd. Reaction limit check på Pentra 400 sjekker for substratunderskudd av NADH ved ALAT enzymaktivitetsmåling. En prøve med svært høy ALAT kan føre til at det forbrukes svært mye substrat i reaksjonsfasen. Pentra overvåker forbruket av NADH og sjekker at $\Delta A/t$ ikke overskrider en gitt grense. Går reaksjonen for fort i starten, er det fare for substratunderskudd. Ved substratunderskudd kan prøvesvaret blir falskt for lav.

Oppgave 3C_IRBIO31012_v22_konte

Oppgaven består av 5 deloppgaver.

Hvilke av påstandene er riktige? Velg ett eller flere påstander i hver kategori.

(1 poeng for hver riktig påstand, minus 1 poeng for krysset av for feil påstand, maks 10 poeng)

I.

Velg ett eller flere alternativer

- Måleområdet er definert av nedre og øvre kvantifiseringsgrenser*
- Dersom en måling ligger høyere enn øvre kvantifiseringsgrensen for måleområdet kan prøven oppkonsentreres
- Dersom en måling ligger høyere enn øvre kvantifiseringsgrensen for måleområdet kan prøven fortynnes*
- Dersom en måling ligger høyere enn øvre referansegrense og innenfor måleområdet kan ikke svaret gis ut

II.

Velg ett eller flere alternativer

- Sollys og kunstig lys kan bryte ned bilirubin og gi falskt lav verdi*
- Ved måling av total bilirubin og total protein på Pentra brukes endepunktsmetode*
- Endepunktsmetode er det samme som kinetisk metode
- Kinsearch beregningsmetode brukes ved endepunktsmetode for å beregne konsentrasjonen av glukose

III.

Velg ett eller flere alternativer

- 1 U er definert som den enzymmengde som katalyserer omdannelsen av 1 μmol substrat per minutt*
- 1 μkat er definert som den enzymmengde som katalyserer omdannelsen av 1 mol substrat per sekund
- Michaelis konstant (K_m) er substratkonsentrasjonen som gir halvparten av den maksimale reaksjonshastigheten (V_{max})*
- Michaelis konstant (K_m) er enzymkonsentrasjonen som gir halvparten av den maksimale reaksjonshastigheten (V_{max})

IV.

Velg ett eller flere alternativer

- Referanseområder kan være alders- og kjønnsrelatert*
- Referanseområder kan være metodeavhengig*
- 5% av den friske befolkningen kan ha verdier innenfor referanseområdet
- Referanseområdet skal være større enn måleområdet

V.

Velg ett eller flere alternativer

- Enzymkatalysert konsentrasjonsmålinger er metoder hvor enzymet er brukt som reagens for å bestemme konsentrasjonen av en analytt (substrat)*
- Enzymaktivitetsmåling er måling av konsentrasjon/mengde enzym som protein
- Enzymaktivitetsmåling er måling av den katalytiske evnen et enzym har for substratet*
- Ved enzymaktivitetsmåling oppgis svaret i ug/L

Oppgave 3D_IRBIO31012_v22_konte

I. Gi eksempler på fem typer blodprøverør. Sorter rørene i riktig rekkefølge ved blodprøvetaking. (2 poeng)

1. Citratrør
2. Serumrør
3. Heparinrør
4. EDTArør
5. Senkingsrør

II. Gi eksempler på to typer blodprøverør som inneholder antikoagulerende middel. Forklar virking og bruksområde for disse rørene. (4 poeng)

Eks. Citrat rør inneholder natriumcitrat som binder kalsiumioner (Ca^{2+}) i plasma og hindrer derfor koagulering av blodet. Natriumcitrat binder også andre toverdige kationer som Mg^{2+} . Citratplasma kan brukes til flere koagulasjonsanalyser, eks. INR, APTT.

Eks. Heparinrør inneholder enten litium eller natrium heparin. Heparin aktiverer anti-trombin som igjen hemmer trombin og virker derfor antikoagulerende. Det er som regel plasma som benyttes, men heparin-fullblod brukes for eksempel til syre/base og blodgasser.

Eks. EDTA-rør inneholder etylendiamintetraacetat som kompleksbinder kalsiumioner og hindrer derfor koagulering av blodet. Brukes vanligvis som fullblod til hematologiske undersøkelser eks. Hb, differensialtelling av leukocytter, antall erytrocytter. EDTA-plasma brukes til spesielle analyser som homocystein, PTH.

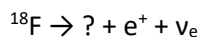
III. Gi eksempler på to typer blodprøverør som ikke inneholder antikoagulerende middel. Forklar virking og bruksområde for disse rørene. (4 poeng)

Eks. Serumrør som inneholder klotaktivator i form av silica partikler og separasjonsgel. Blodet koagulerer i løpet av 30 min. Under sentrifugering vil gelen bevege seg oppover i røret og legge seg som en stabil barriere mellom serum og blodceller/fibrin. Serum kan brukes til flere analyser, eks. ALAT, glukose, bilirubin.

Eks. Trombinrør som inneholder trombin for omdannelse av fibrinogen til fibrin og separasjonsgel. Blodet koagulerer raskt i løpet av 5 minutter. Trombinrør gir også serum og kan derfor brukes til å analysere de samme analyttene som serumrør på medisinsk biokjemi, eks, ALAT, glukose, bilirubin.

Oppgave 4A_IRBIO31012_v22_konte

I. Balanser ligningen under og bestem hvilken isotop henfallet resulterer i. Oppgi både grunnstoff og atommasse. Bruk gjerne utklippet under fra det periodiske system.
(3 poeng)



5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar

Løsning:

¹⁸O eller oksygen-18

II. Massen til sluttproduktene i ligningen over er lavere enn massen til ¹⁸F (i.e. fluor-18). Forklar hva som skjer med den manglende massen. [3 poeng]

Løsning:

*Den manglende massen omdannes til kinetisk energi som fordeler seg på sluttproduktene.
(Gi også poeng for noe om at det blir til «stråleenergi» eller frigjøres som stråling)*

Oppgave 4B_IRBIO31012_v22_konte

Halveringstiden for fluor-18 er cirka to timer. Hvor mye aktivitet har vi igjen etter åtte timer dersom vi starter med 200 MBq? Vis formel og beregning.
(4 poeng)

Vi regner ut vha. formelen under

$$N(t) = N_0 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$
$$N(t) = 200 \cdot (0,5)^{\frac{8}{2}} = 12,5 \text{ MBq}$$

Oppgave 4C_IRBIO31012_v22_konte

I. Forklar to grunner til at man ofte kombinerer PET avbildning med en CT.
(4 poeng)

Løsning:

1. Man kan gjøre en attenuasjonskorreksjon. Dvs at man kompenserer for demping av stråling som skjer i kroppen til pasienten.

2. Man får en anatomisk avbildning som kan kobles med den fysiologiske avbildningen fra PET. CT avbildningen gir altså et slags anatomisk kart over pasienten.

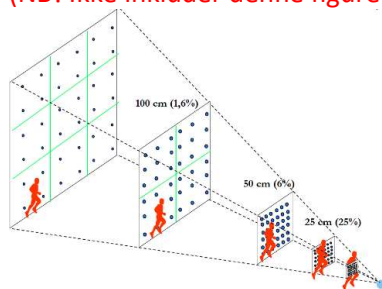
(Gi poeng for noe om at CT blir kart eller lignende for PET-signalet)

II. Forklar hvordan stråleintensiteten avtar med avstanden til strålekilden. Illustrer gjerne med en tegning.
(3 poeng)

Løsning:

Stråleintensiteten er omvendt proporsjonal med den kvadrerte avstanden. Dersom avstanden fra strålekilden dobles, blir stråleintensiteten en firedel av den opprinnelige (strålingen fordeler seg utover et større areal).

(NB! Ikke inkluder denne figuren på eksamen. Den er en del av fasiten)



Oppgave 4D_IRBIO31012_v22_konte

Den radioaktive isotopen ^{222}Rn (radon-222) henfaller ved å sende ut alfastråling. Hvilken isotop henfaller den til? Oppgi både grunnstoff og atommasse. Bruk gjerne utklippet under fra det periodiske system.

(3 poeng)

31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og

Løsning:

Polonium-218 eller ^{218}Po