

Og resultatene er lovende. Hos kvinner i svangerskapsuke 22-24 som har svangerskapsforgiftning, påviste Lekva ikke-kodende RNA som var regulert annerledes enn hos kontrollgruppa uten sykdom. Hun har funnet to markører som lover godt. Men de skal altså testes ut videre.

Det finnes faktisk markører for svangerskapsforgiftning allerede. For eksempel proteinet PLGF som blir lavere hvis man har sykdommen, og sFLT1 som stiger. PLGF skal nå prøves ut ved St. Olavs hospital. Spørsmålet er hvor godt den er egnet. Lekva er usikker, hun er redd den ikke er tilstrekkelig god tidlig i svangerskapet.

– Å finne en tidlig markør er viktig for at kvinnene kan bli fulgt tett opp hos lege og starte tidlig behandling med acetylsalisylsyre, som er anbefalt i dag, sier hun.

### **Stressende å være forsker**

Som mange andre forskere lever Lekva fra tildeling til tildeling. Men i juli i år fikk hun en åpen prosjektstøtte fra Helse Sør-Øst. Den er bare for tre år, men den er såpass stor at hun kunne ansette en stipendiat. Så nå har hun fått en samarbeidspartner på prosjektet.

– Det er stressende å leve slik; fra tildeling til tildeling, men det er hverdagen til mange forskere. Man blir etter hvert ganske god til å skrive søknader, sier hun.

Forskningsrådet har en egen kvinnehelseutlysning man kan søke på. Lekva søkte i år, men fikk ingen midler.

– Det er ikke mange som får penger derfra. Selv om kvinnehelse er kommet mer fram i lyset og mange flere kvinner forsker enn før, er det fremdeles vanskelig å få forskningsstøtte.

### **Drømmeprojektet**

Det er ingenting å si på omfanget og produktiviteten i Lekvas forskerkarriere. Hun har vært forfatter på rundt 70 forskningsartikler – og førsteforfatter på 22 av dem.

Når hun får spørsmål om et framtidig «drømmeprojekt» eller «drømmeartikkel», kommer hun likevel ikke på noe mer spennende enn det hun holder på med akkurat nå.

– Jeg har rett og slett havnet på riktig hylle. Jeg holder på med drømmeprojektet mitt, sier hun. ■



**Marie S. Le**

Bioingeniør/enhetsleder, Avdeling for medisinsk biokjemi, seksjon for hemostase og trombose, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.  
e-post: uxriog@ous-hf.no



**Erik P. Wåland**

Overlege, Avdeling for medisinsk biokjemi, seksjon for hemostase og trombose, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## En overraskende årsak til store forskjeller mellom INR målt med Quick og Owren metode

### **En pasient uten blødningstendens med svært forhøyet INR ga oss en spennende utfordring. Forklaringen måtte vi inn i dyreriket for å finne!**

Seksjon for hemostase og trombose (SHOT), ved avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet, er landets største spesialkoagulasjonslaboratorium og utfører laboratorieutredning av økt blødningstendens og økt trombose-tendens. Vi mottar prøver fra hele landet og utfører henholdsvis 2000 blødningsutredninger og 4000-5000 tromboseutredninger i året.

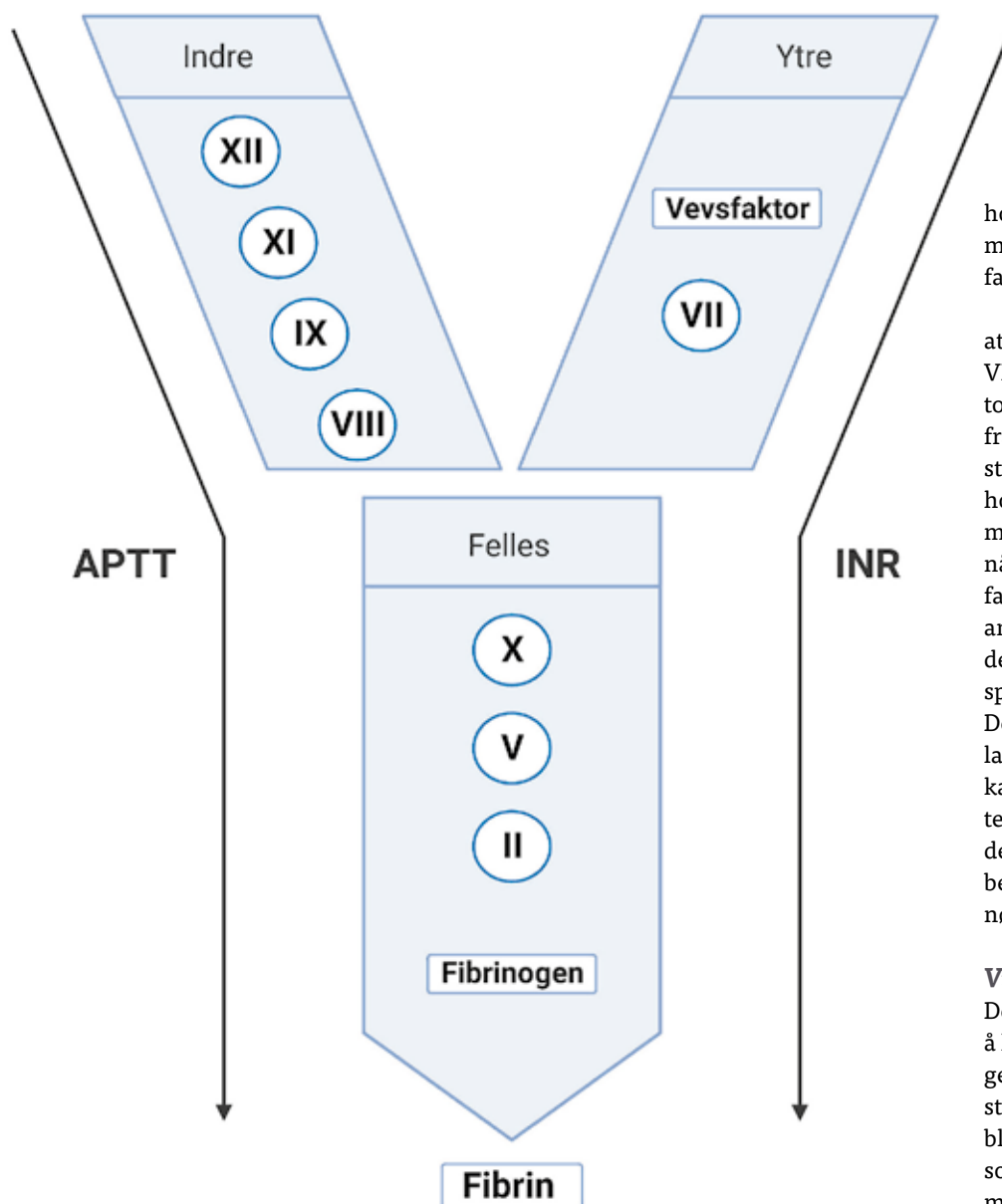
### **Screeningtester for koagulasjonssystemet**

Internasjonal normalisert ratio (INR) og aktivert partiell tromboplastintid (APTT) brukes som screeningtester for å gi pekepinn på om det er noe galt med henholdsvis ytre/felles og indre/felles koagulasjonssystem (figur 1). Forlenget APTT og/eller en forhøyet INR indikerer at det tar lengre tid enn normalt før blodet koagulerer. Dette kan skyldes at man mang-

ler en koagulasjonsfaktor eller at den ikke fungerer som den skal, noe som kan gi økt risiko for blødning. For å finne ut om det er en mangel/dysfunksjon sendes ofte prøven til SHOT, siden vi analyserer aktiviteten til alle faktorene i koagulasjonskaskaden. På de fleste norske sykehus analyseres INR med Owrens protrombintid (PT)-metode. Reagenset som brukes i denne metoden inneholder koagulasjonsfaktor V og fibrinogen, og metoden er derfor kun følsom for mangel/dysfunksjon av koagulasjonsfaktorene VII, X og II. På SHOT bruker vi Quick sin PT-metode, som i tillegg er følsom for koagulasjonsfaktor V og fibrinogen.

### **En prøve med uventet resultat**

Vi mottok en prøve fra et sykehus hvor det var funnet sterkt forhøyet INR (< 6,0) og normal APTT hos en pasient uten økt blødningstendens. Da vi analyserte prøven fikk vi en INR på 1,2 med vår Quick-metode, noe som er innenfor referanseområdet. Vi ble svært overrasket over den store forskjellen mellom verdiene, og lurte på om det kunne være preanalytisk interferens i prøven som ble analysert på lokalsykehuset. For å undersøke dette analyserte vi INR også med Owrens metode, som benyttes for inneliggende pasienter på OUS, og fikk da



Koagulasjonskaskadene deles inn i et indre, et ytre og et fellessystem. Det indre systemet består av koagulasjonsfaktor XII, XI, IX og VIII, og aktiveres ved kontakt med en negativt ladet overflate. Det ytre systemet består av vevsfaktor og koagulasjonsfaktor VII, og aktiveres når vevsfaktor frigjøres ved vevsskade. Fellessystemet involverer koagulasjonsfaktor X, V, II og fibrinogen, hvor sluttproduktet er dannelse av fibrinråder (klottdannelse). APTT (aktivert partiell tromboplastintid) er et mål på funksjonen til koagulasjonsfaktorene i indre- og fellessystemet. INR (internasjonal normalisert ratio) er et mål på funksjonen til koagulasjonsfaktorene i ytre- og fellessystemet. Figuren er laget med BioRender.

samme resultat som på lokalsykehuset. Preanalytisk feil kunne derfor utelukkes.

#### På jakt etter metodeforskjeller

Hovedforskjellen mellom de to metodene er at Owrens metode ikke er følsom for mangel eller dysfunksjon av koagulasjonsfaktor V og fibrinogen. En mangel eller dysfunksjon av disse faktorene vil

derfor gi et normalt INR med Owrens metode og forhøyet INR med Quick, altså motsatt av våre resultater. Pakningsvedleggene for de to metodene ble derfor grundig studert for å se etter flere forskjeller mellom metodene. Vi fant da ut at vevsfaktoren, som brukes til å sette i gang reaksjonen for klottdannelse, er fremstilt ulikt. PT Quick-metoden inne-

holder rekombinant human vevsfaktor, mens Owren-metoden inneholder vevsfaktor fra kanin.

Etter et søk i litteraturen oppdaget vi at det finnes enkelte mutasjoner i faktor VII-genet som gjør at koagulasjonsfaktor VII aktiveres dårligere av vevsfaktor fra kanin. Disse pasientene vil derfor få sterkt forhøyet INR når reagenset inneholder vevsfaktor fra kanin, men tilnærmet normal eller kun lett forhøyet INR når reagenset inneholder human vevsfaktor (1-3). Hos disse pasientene må INR analyseres med en metode som inneholder human vevsfaktor, da dette best gjenspeiler pasientens koagulasjonsstatus. Det samme gjelder ved måling av koagulasjonsfaktor VII-aktivitet. Vevsfaktor fra kanin vil føre til et falskt for lavt aktivitetsnivå for koagulasjonsfaktor VII, og dette kan medføre at pasienten får en dyr behandling som i utgangspunktet ikke er nødvendig.

#### Viktig å kjenne sin metode

Denne prøven viser oss viktigheten av å ha god kunnskap om metoden og reagenset man benytter. Oppdager man en sterkt forhøyet INR hos en pasient uten blødningstendens, og man har et reagens som inneholder vevsfaktor fra kanin, bør man måle INR med en metode som bruker human vevsfaktor – for eksempel ved å sende prøven til oss på SHOT.

#### Referanser:

1. Cristiani A, Vettore S, Sambado L, Bulfone A, Moro S, Girolami A. Conformational changes of congenital FVII variants with defective binding to tissue factor ARG304GLN (FVII Padua), ARG304TRP (FVII Nagoya) and ARG79GLN (FVII Shinjo or Tondabayashi). *Int J Biomed Sci.* 2013;9(4):185-93.
2. Balluet R, Bourguignon A, Geay-Baillat MO, Le Quellec S. Discordances du taux de facteur VII:C selon la thromboplastine : à propos d'un cas. *Ann Biol Clin (Paris).* 2020;78(2):198-200.
3. Giansily-Blaizot M, Chamouni P, Tachon G, Buthiau D, El Jeljal-Abakarim N, Martin-Toutain I, et al. Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité? *Hématologie.* 2017;23(3):181-7.