



# Kromatograafiast ainevahetushaiguste diagnoosimisel

Prof. Katrin Õunap  
SA TÜK ühendlabori  
geneetikakeskus

23 august 2013.a.

# Kvantitatiivsed kromatograafiliselt määratavad ainevahetusanalüüsid

1. Aminohapete HPLC 1991.a.
  2. Suhkrute (orgaanilised happed) HPLC 1995.a.
  3. Orgaaniliste hapete GC/MS 2004.a.
  4. Ülipika ahelaga rasvhapete GC/MS 2005.a.
  5. Kreatiini/guanidinoatsetaadi GC/MS 2007.a.
  6. Puriinid/pürimidiinid HPLC 2010.a.
  7. Liikvori biogeensed amiinid HPLC 2010.a.
- Kõikide analüüside laboratoorne pool toimub Tervisekaitse Keemia kesklaboris, Tallinnas
  - Geneetikakeskuses proovide ettevalmistus ja tulemuste interpretatsioon

<b>uriin</b>	<b>1. kvalitatiivsed skriiningtestid</b> <b>2. aminohapete kvantitatiivne analüüs</b> <b>3. orgaaniliste hapete gaaskromatograafia/MS</b> <b>4. suhkrute kromatograafia</b>
<b>vereseerum</b>	<b>1. aminohapete kvantitatiivne analüüs</b>
<b>liikvor</b>	<b>1. aminohapete kvantitatiivne analüüs</b>

Patsiendi nimi..... Isikukood.....  
Osakond..... Proovi kuupäev...../...../.....  
Raviarst.....  
Saatediagnoos.....

### **KLIINILINE PILT**

#### **I Üldised sümptomid**

- 1.kasvu peetus
- 2.hüpotroofia
- 3.mikrotsefaalia/makrotsefaalia
- 4.ebanormaalne nägu
- 5.hepatosplenomegaalia
- 7.ikterus
- 8.juuste/küünte muutus
- 9.naha muutus
- 10.silma anomaaliad
- 11.kurtus

#### **III Närvisüsteem**

- 1.vaimne mahajäämus
- 2.motoorne peetus
- 3.ataksia
- 4.spastilisus
- 5.lihashüpotoonia
- 6.nüstagmid
- 7.koreo-atetoosid
- 8.krambid
- 9.teadvushäired

#### **VIII Ravi**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

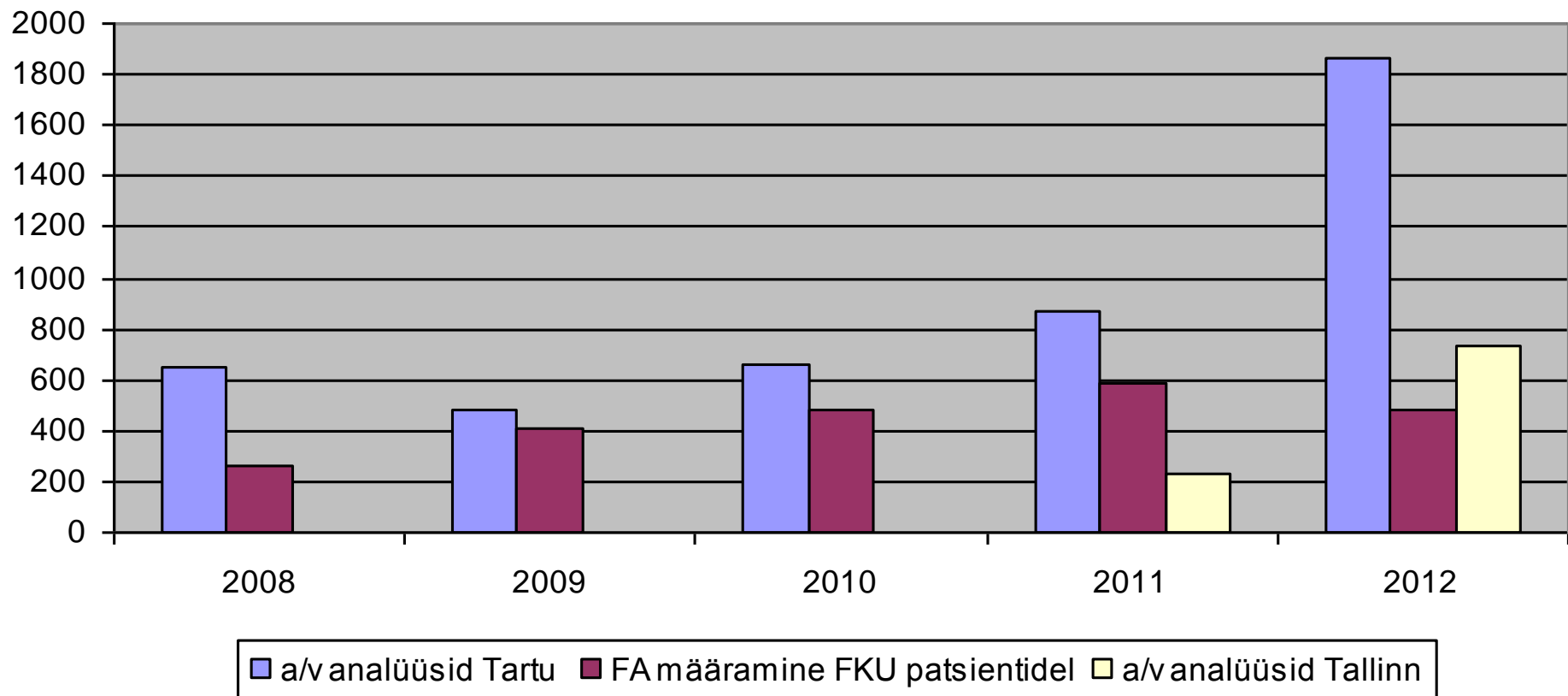
**NB! Ravimite loetelu on hädavajalik**

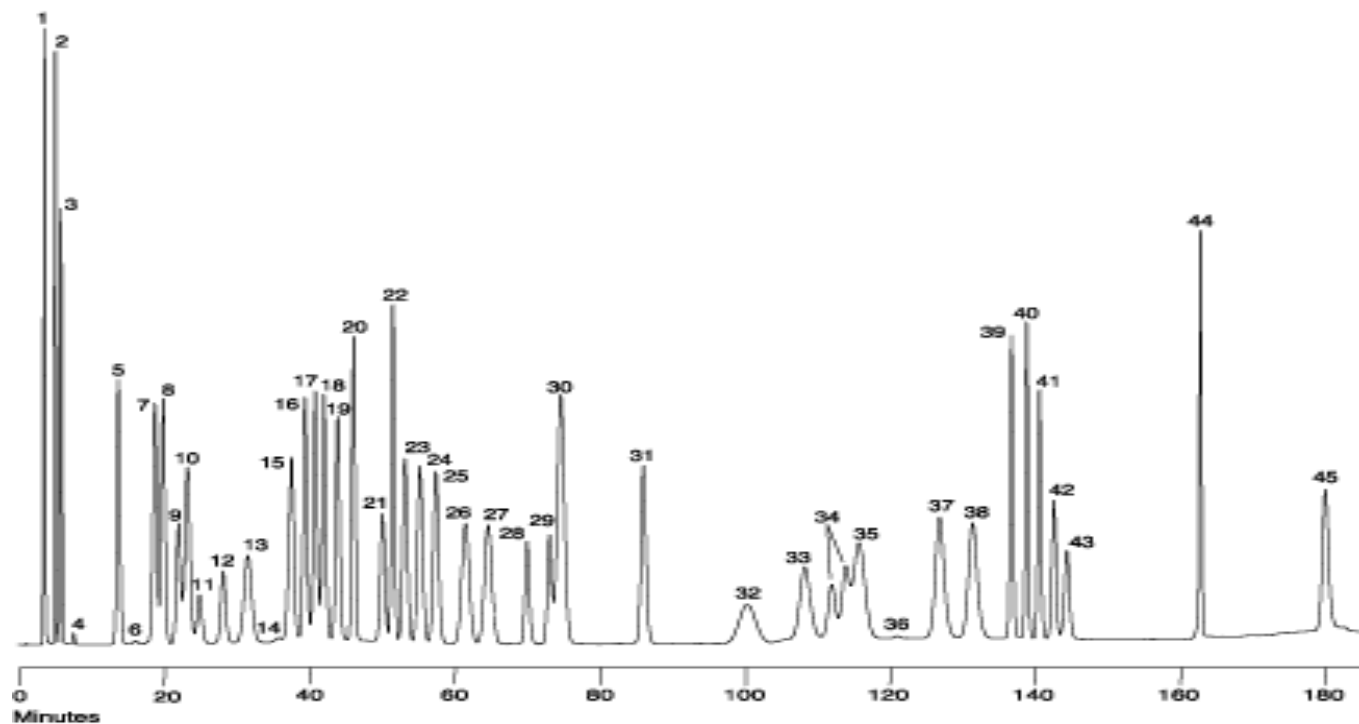
**Laboranalüüsid**

# 1. Aminohapete (AH) analüüs

- Ajalugu ja kogemus Eestis kõige pikem (1991.a. alates)
- Kvantitatiivne aminohapete analüüs
  - Ioon vahetus kromatograafia
  - HPLC (enim kasutatav klassikaline aminohapete analüsaator)
  - Tandem MS/MS – paljud AH nähtavad aga mitte kõik
  - UPLC-MS/MS – uus ultrakiire tehnoloogia
- Hetkel uuritakse üle 300 patsienti aastas (2012.a.)
  - Seerum 323
  - Uriin 317
  - Liikvor 1

# Ainevahetusanalüüsid 2008-2012





1 Phosphoserine  
 2 Taurine  
 3 Phosphoethanolamine  
 4 Urea  
 5 Aspartic acid  
 6 Hydroxyproline  
 7 Threonine  
 8 Serine  
 9 Asparagine  
 10 Glutamic acid  
 11 Glutamine  
 12 Sarcosine  
 13  $\alpha$ -Aminoadipic acid  
 14 Proline  
 15 Glycine

16 Alanine  
 17 Citrulline  
 18  $\alpha$ -Amino-n-butyric acid  
 19 Valine  
 20 Cystine  
 21 Methionine  
 22 Cystathionine  
 23 Isoleucine  
 24 Leucine  
 25 Norleucine  
 26 Tyrosine  
 27 Phenylalanine  
 28  $\beta$ -Alanine  
 29  $\beta$ -Amino-i-butyric acid  
 30 Homocystine

31  $\gamma$ -Aminobutyric acid  
 32 Tryptophan  
 33 Ethanolamine  
 34 Hydroxylysines  
 35 Ammonia  
 36 Creatinine  
 37 Ornithine  
 38 Lysine  
 39 Histidine  
 40 3-Methyl-histidine  
 41 1-Methyl-histidine  
 42 Carnosine  
 43 Anserine  
 44  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -guanidinopropionic acid  
 45 Arginine

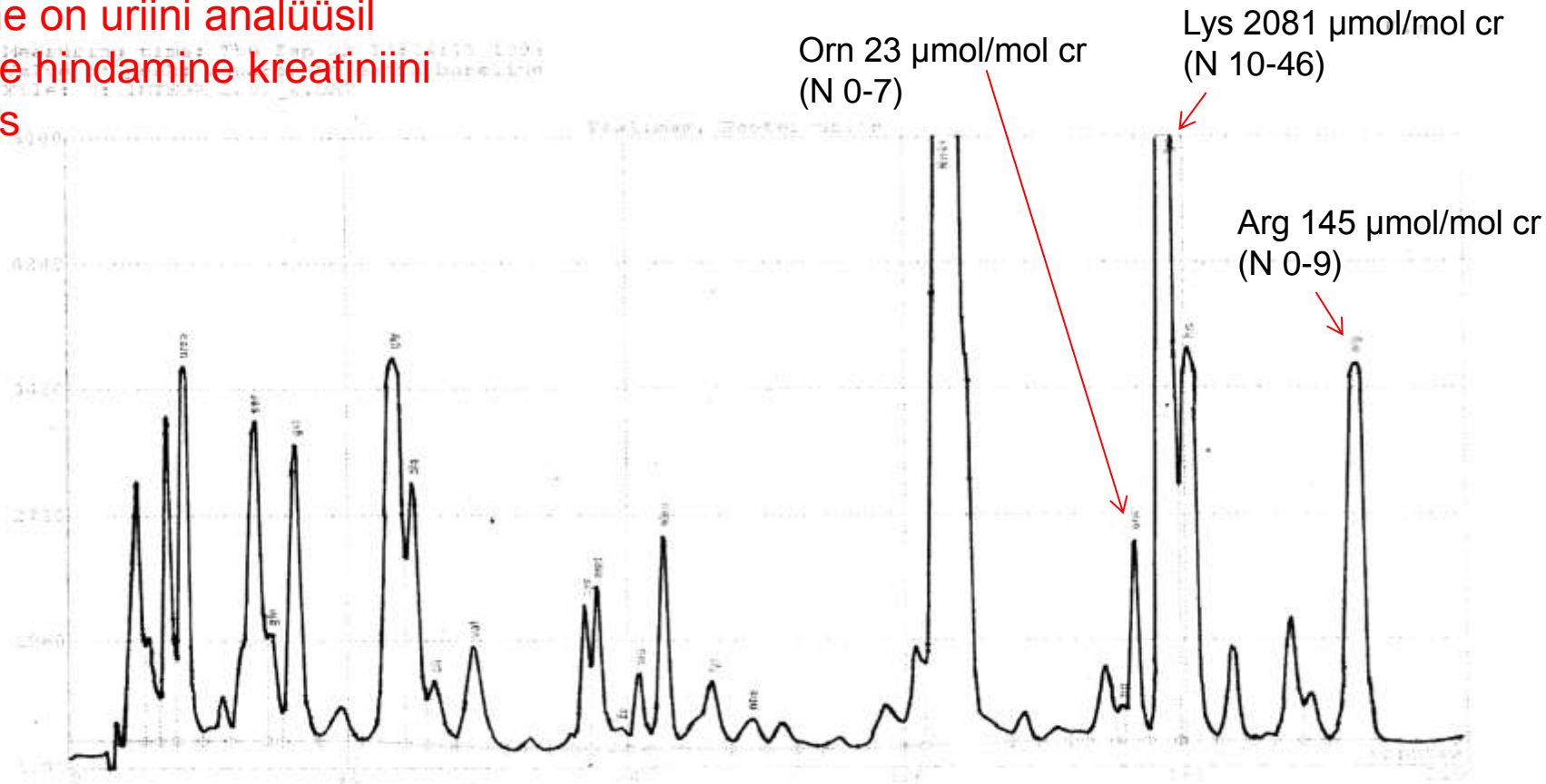
**Figure:** Chromatogram of amino acid standard solution at 570 nm

# Aminoatsiduuriate diagnostika 1990-2012

- Fenüülketonuuria (1:6010) > 80 patsiendi
- „Vahtrasiirupi“ tõbi 2
- Lüsinoorilise valgu talumatus 3
- HOGA (hüperornitineemia, güraat atroofia) 2
- Hüperarginineemia 1
- Türosineemia 1
- Hüperglütsineemia 1

# Kromatogrammi piltide vaatamine

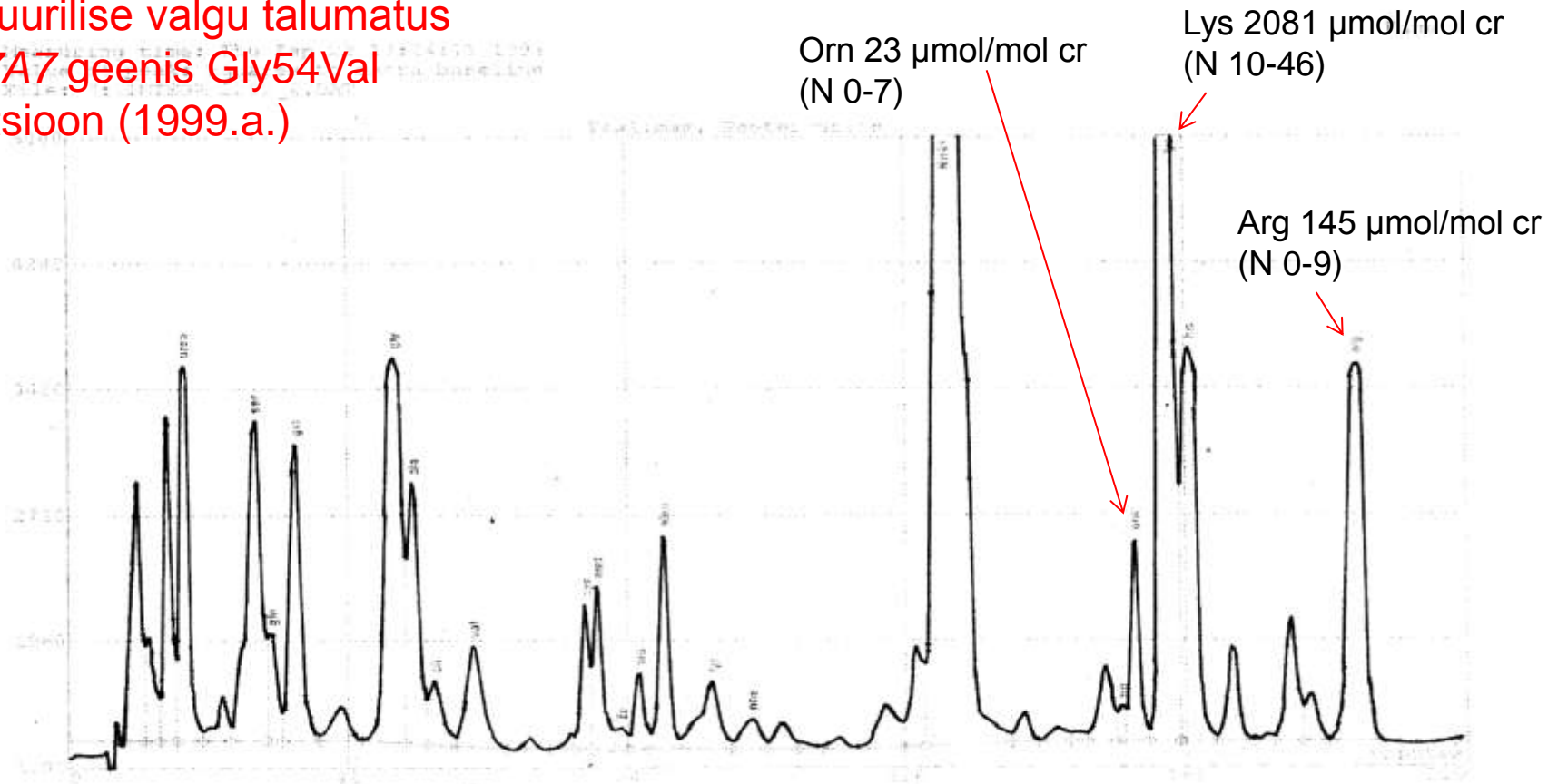
Oluline on uriini analüüsil  
erituse hindamine kreatiniini  
suhtes





# Kromatogrammi piltide vaatamine

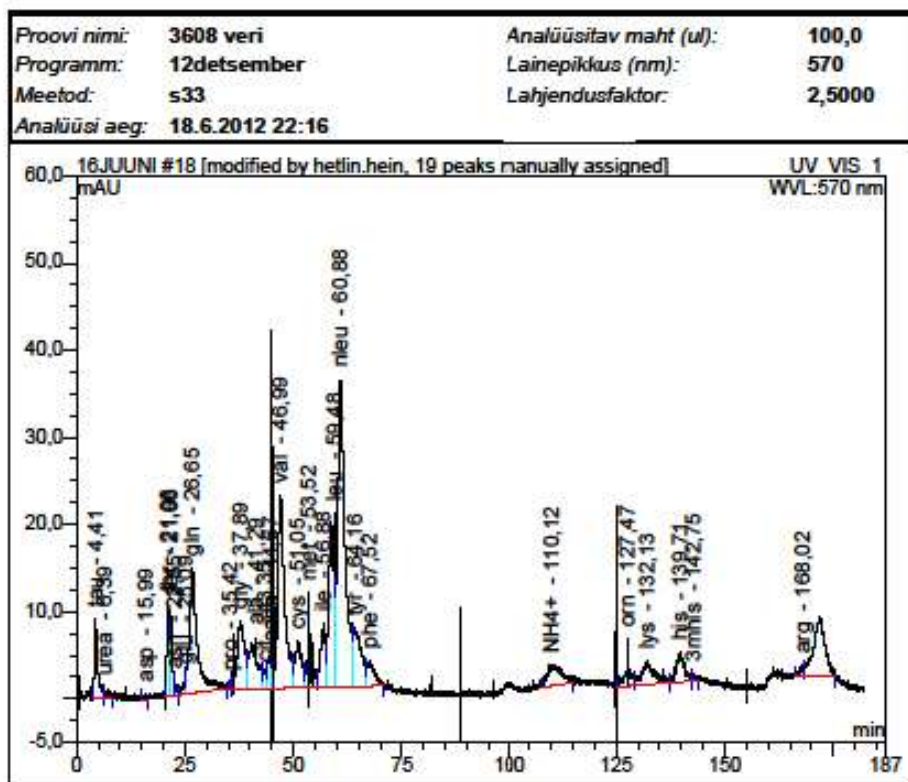
Lüsinuurilise valgu talumatus  
*SLC7A7* geenis Gly54Val  
mutatsioon (1999.a.)



# Tulemuste kompleksne hindamine – Mida otsitakse? Mis haigused esinevad?

Vereseerumi aminohapete HPLC analüüs:

Operaator:hetlin.hein Järjend:18JUUNI



F

Vereseerumis hargneva  
ahelaga AH-d:

Val 354  $\mu\text{mol/L}$   $\uparrow$  (N: 125-320)

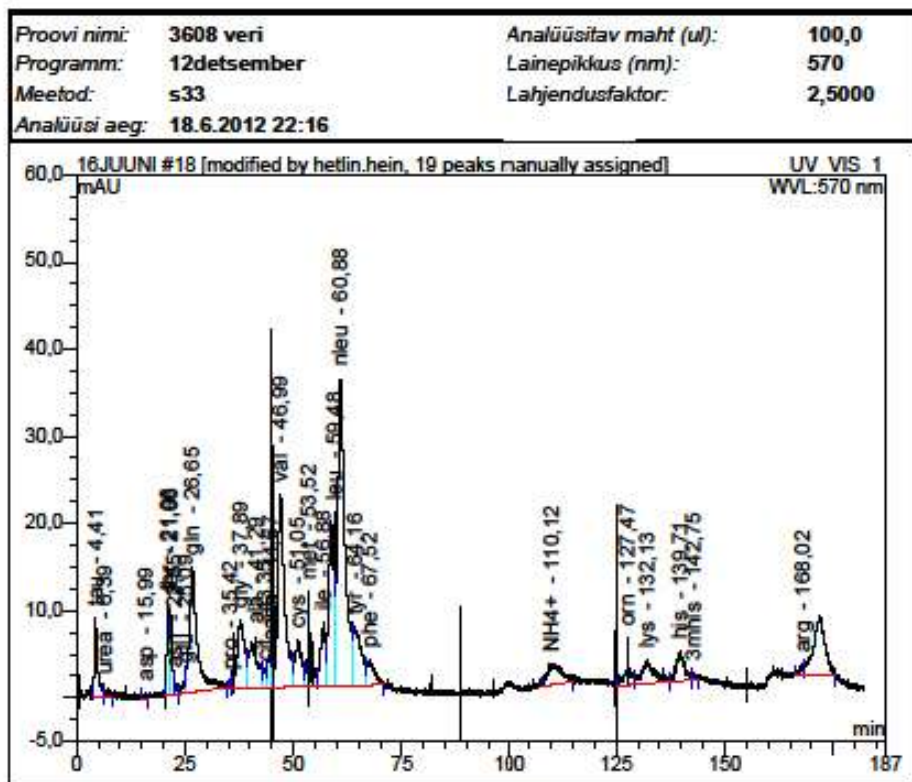
Leu 268  $\mu\text{mol/L}$   $\uparrow$  (N: 70-250)

Ile 89  $\mu\text{mol/L}$  (N: 28-134)

# Tulemuste kompleksne hindamine – Mida otsitakse? Mis haigused esinevad?

Vereseerumi aminohapete HPLC analüüs:

Operaator:hetlin.hein Järjend:18JUUNI



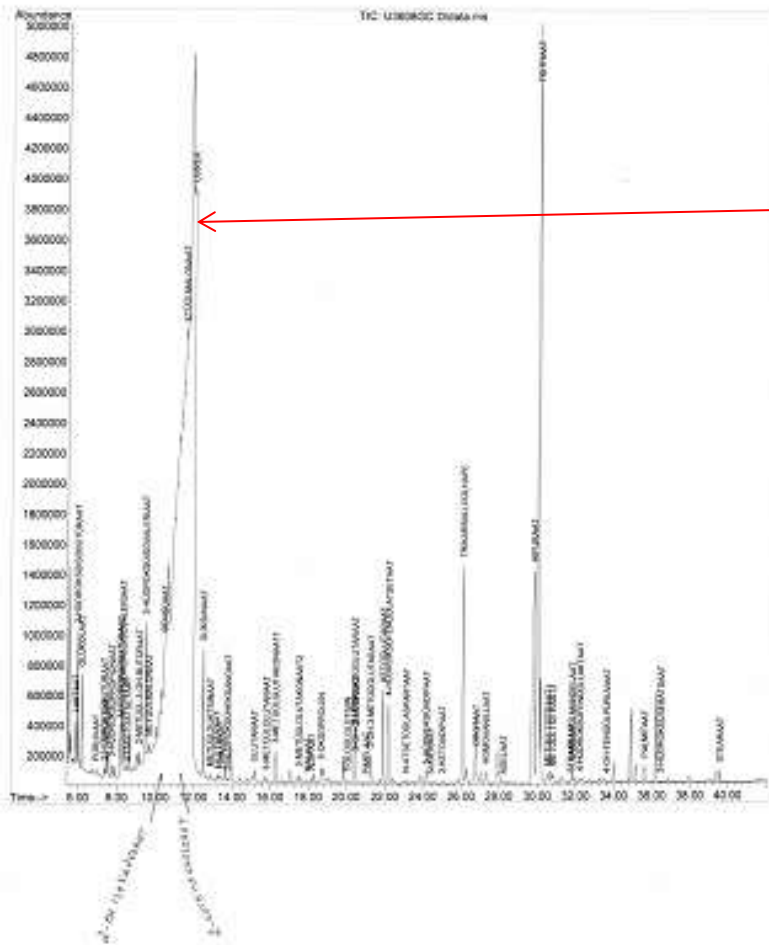
F

Vereseerumi kordusanalüüs:  
Val 448  $\mu\text{mol/L}$   $\uparrow$  (N: 125-320)  
Leu 446  $\mu\text{mol/L}$   $\uparrow$  (N: 70-250)  
Ile 122  $\mu\text{mol/L}$  (N: 28-134)

Intermitteeruva kuluga  
„vahtrasiirupi tõbi“ ?

# Abistavad lisauuringud

File: C:\msdchem\1\DATA\Proovid2\U36063.C.D  
Operator: KRISTINA  
Acquired: 20 Jun 2012 19:10 Using AcqMethod: HAPPE02.M  
Instrument: MSD  
Sample Name: XXXXXXXXXX  
Misc Info: s. 10.10, pr. 07.06.12, CR+0.92, 1 ml  
Vial Number: 5



Uriini orgaaniliste hapete  
GC/MS analüüsis tõusnud  
2-OH isokaproaat ja  
2-ketoisokaproaadi eritus

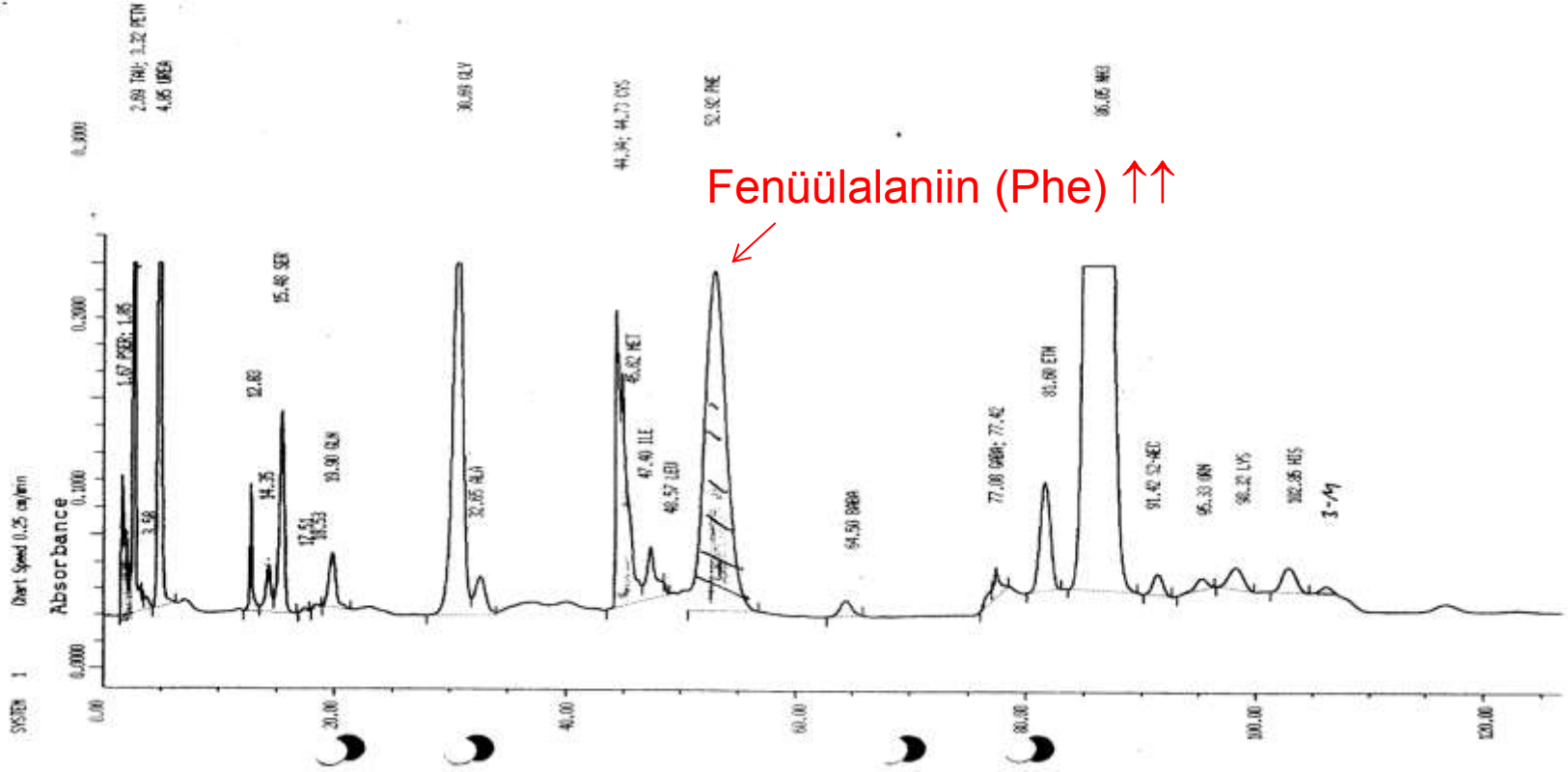
# Intermitteeruv vahtrasiirupi tõbi

- **BCKDC ensüümi aktiivsus** on normist madalam leukotsüütides 0,7 nmol/2h/mg (norm 2,4-10). Muutus sobib vahtrasiirupi tõve kergema alavormiga.
- **BCKDHB geeni sekveneerimine** - patsient on heterosügoot geenimutatsioonide c.665A>G, p.K222R ja c.832G>A, p.G278S suhtes BCKDHB geenis, mis kinnitab vahtrasiirupitõve diagnoosi.
- Raviks valku piirav dieet ja spetsiaalne valguasenduspreparaat

# Interpretemise vead

0.1  
COLLECTION DATA 150-1  
METHOD HPLC  
NAME DMH LEV REF TYPE DIRECTORY  
A 1 1 019 C:\OLD\SYSTEM\6300\ZONES  
C:\OLD\SYSTEM\6300

TIME DATE  
INJECTION 06:15:27 21 DEC 1999  
ANALYSIS 07:25:29 21 DEC 1999  
REPORT 07:28:54 21 DEC 1999





# Kvaliteedi kontroll – ERNDIM 2008.a. alates

- *Proficiency testing* - 5-8 ml uriini
- Kliiniline kirjeldus – 1-2 lauset
- Vajalik on jõuda diagnoosini kasutades
  - Aminohapped
  - Orgaanilised happed
  - Puriinid/pürimidiinid
  - Glükoosaminoglükaanid ja oligisahhariidid

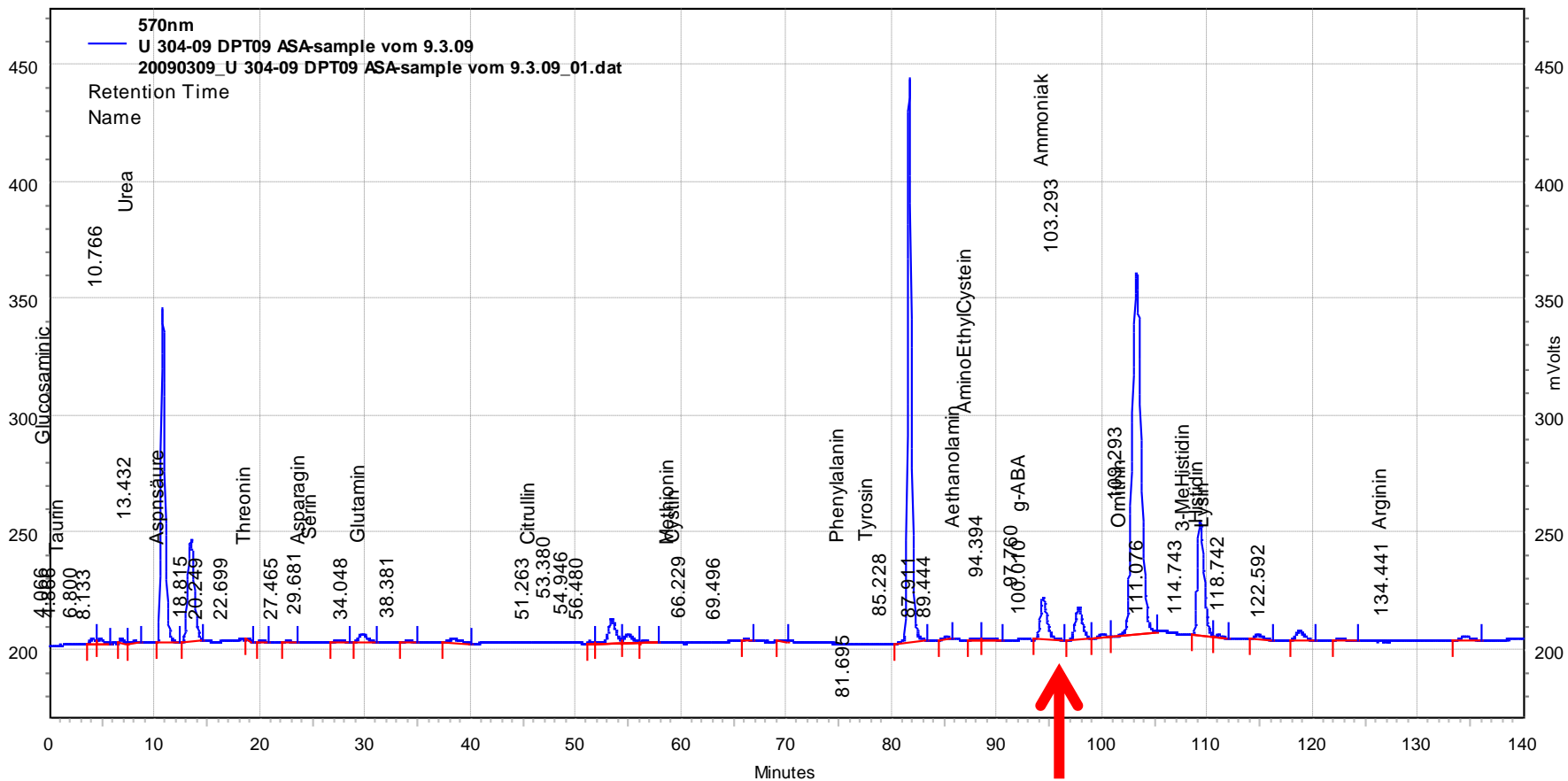


# 2012.a. skeemis

## ■ Sample A

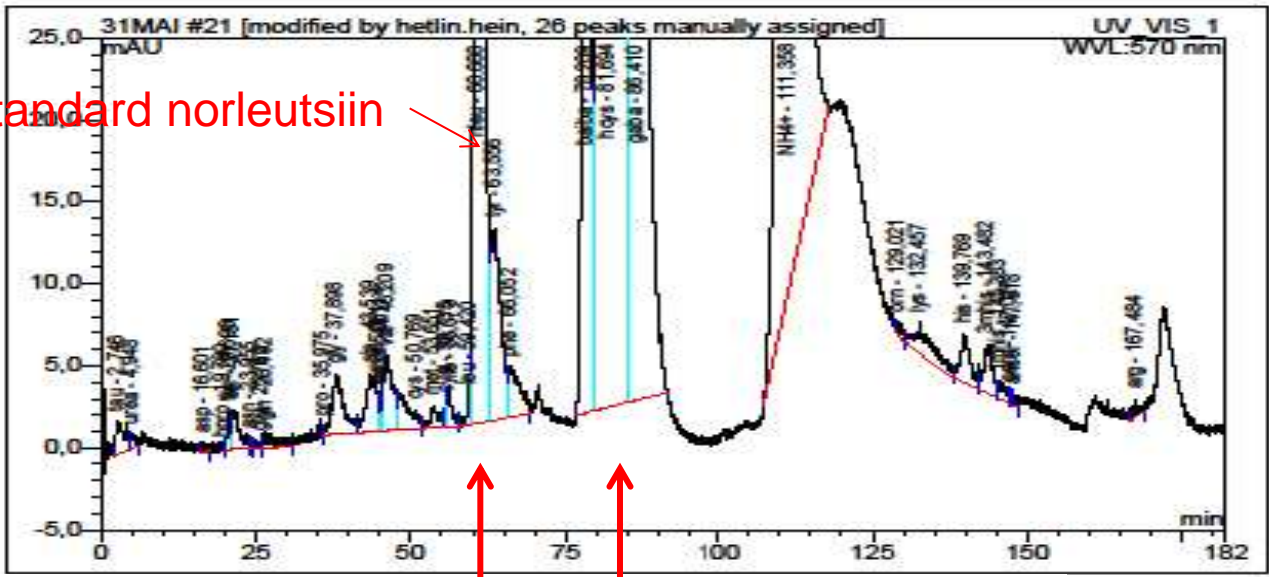
- A male child observed with developmental delay and episodic fitting from early age. Urine was collected whilst on treatment.
- Diagnosis: ***argininosuccinic aciduria (ASA)***

ASA

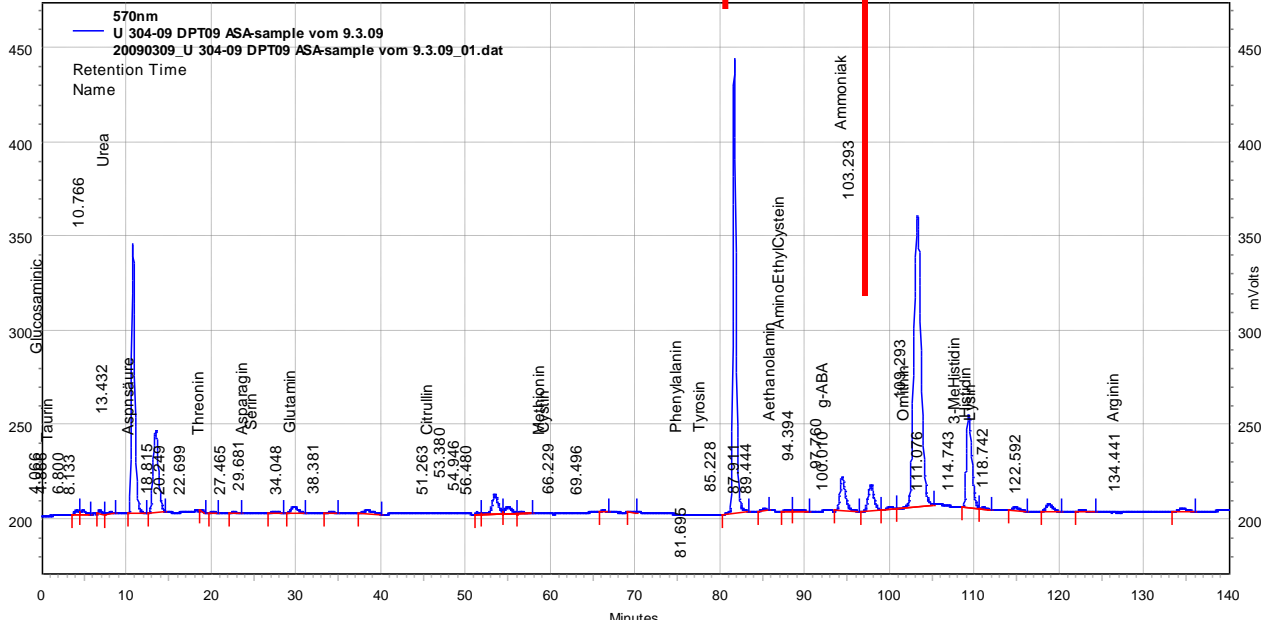
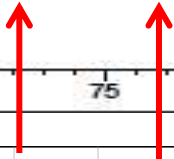


ASA anhüdriidid

Proovi nimi:	3566 uriin	Analüüsitava maht (ul):	50,0
Programm:	12detsember	Lainepikkus (nm):	570
Meetod:	s33	Lahjendusfaktor:	2,5000
Analüüsi aeg:	03.06.12 05:24	Kr (mmol/l):	2,047



Sisestandard norleutsiin

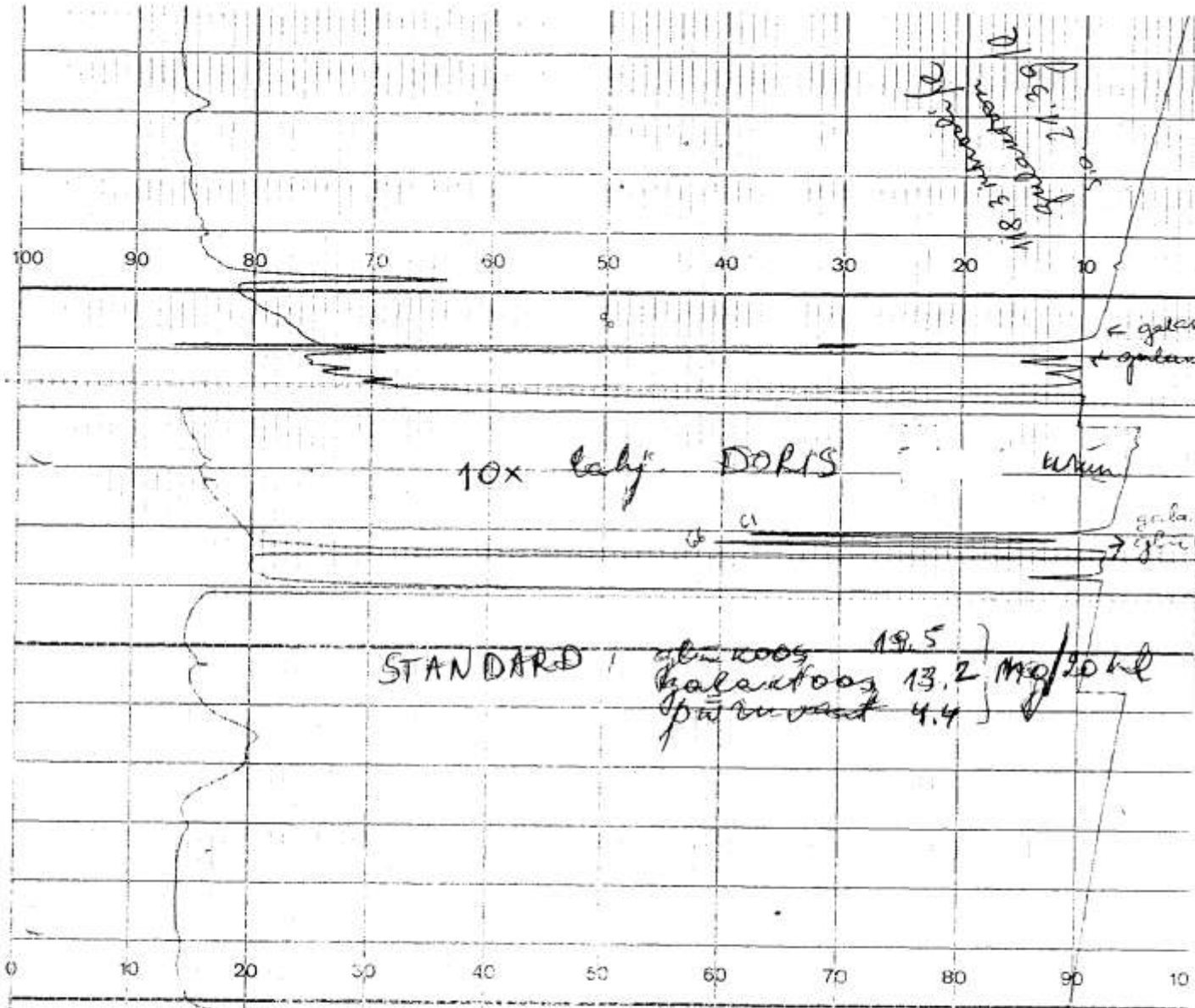


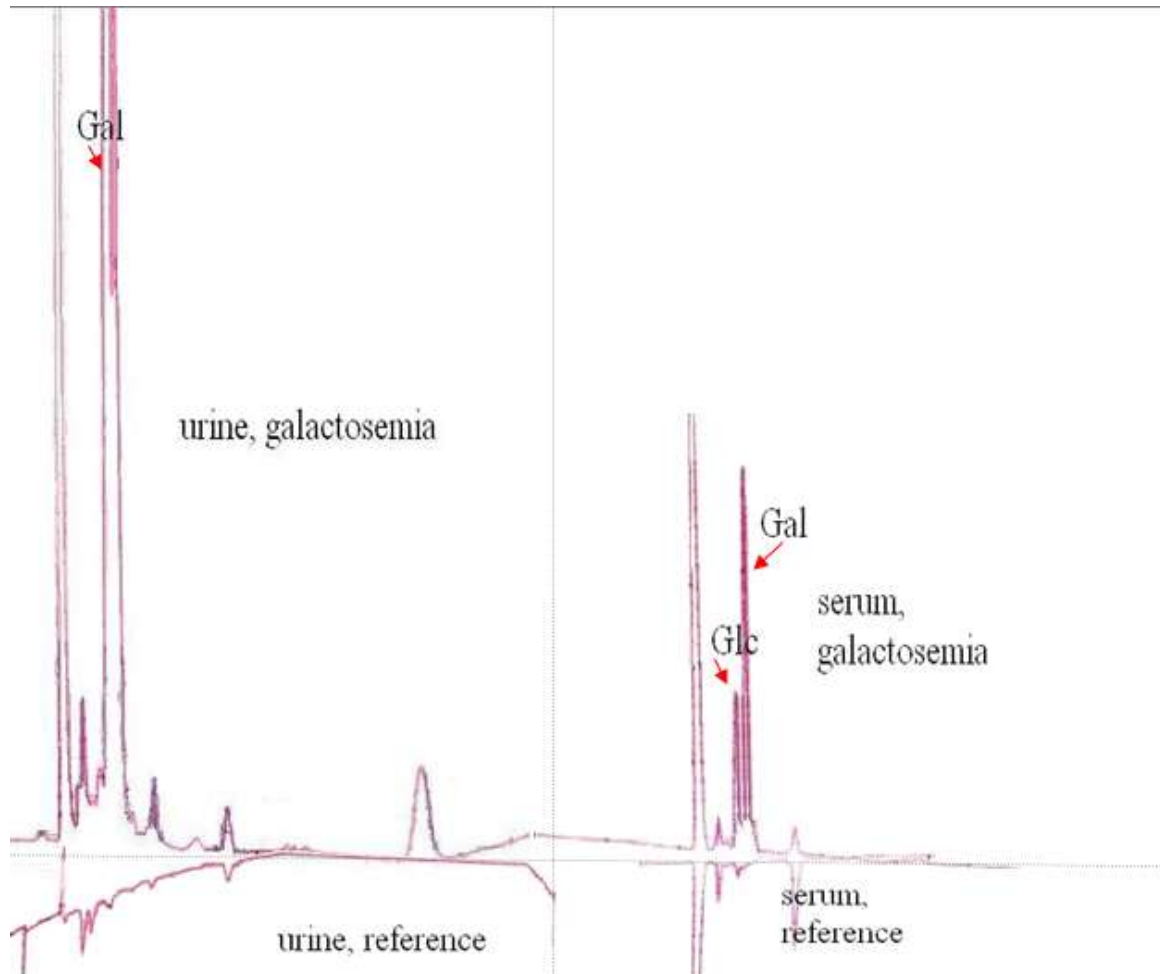
## 2. Suhkrute kromatograafia

- Orgaaniliste hapete ja suhkrute HPLC analüüs 1995.a. alates
- Alul kasutati ainukese meetodina orgaaniliste ühendite interpreteerimiseks
- UV (ultraviolet) ja RI (refraktsiooni indeks) detektorid
- Hilisem praktiline kogemus näitas et meetod sobib hästi suhkrute analüüsiks

Määritys on  
 kolme. gel. eitus 124 mmol / mmol kreatiniini  
 luvut solis & gelatinsäemäle

1057

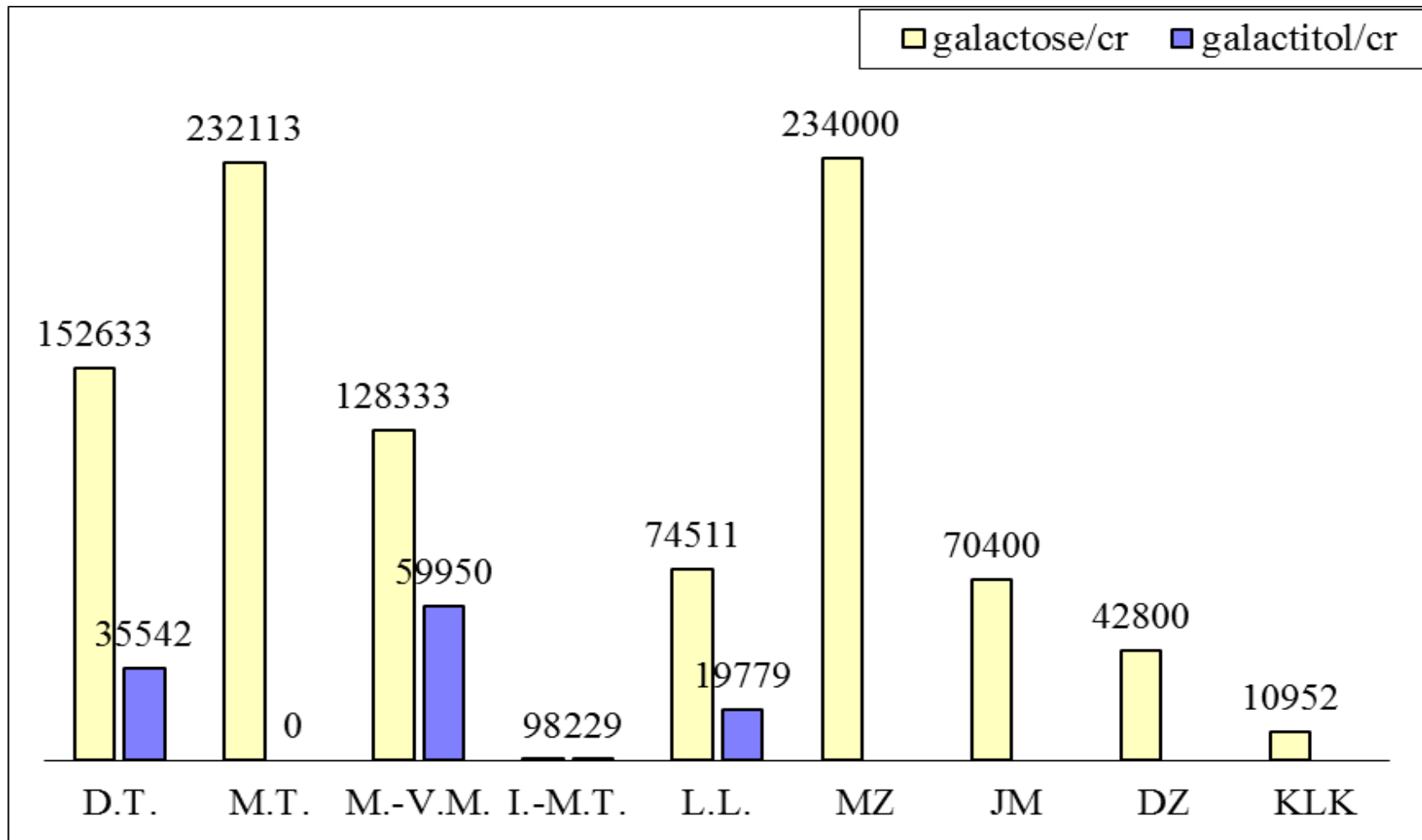




**Figure:** Liquid chromatographic profile of urinary and serum saccharides of patient with classical galactosemia; **Gal: galactose;** **Glc: glucose**

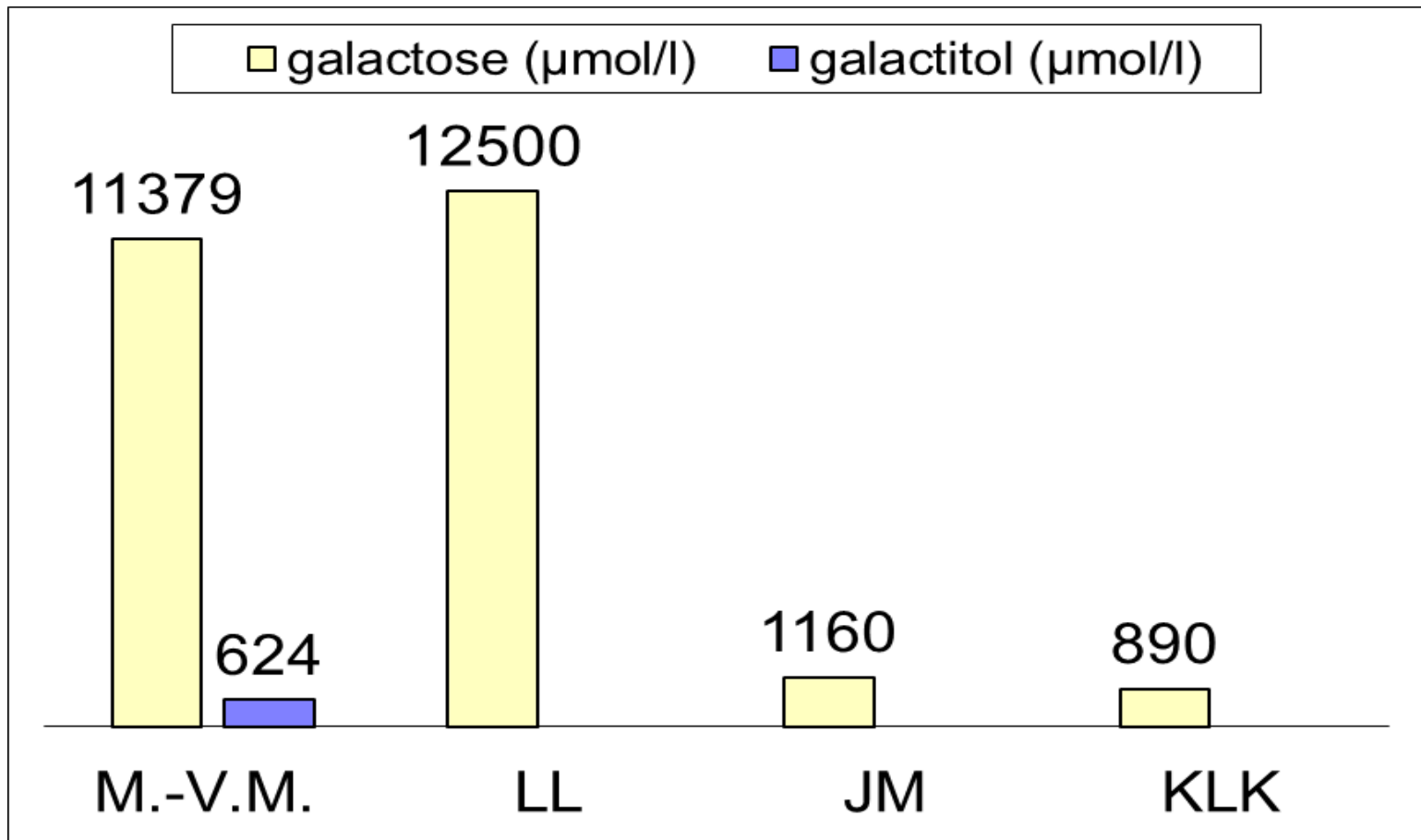
Ultraviolett nähtav (UV) ja refraktsiooni-indeks (RI) detektriga määratud piikide kõrguste suhe

	Retention time (min)	Concentration (mM)	Ratio UV/RI
Citric acid	8.5	1.25	1.97
Pyruvic acid	9.25	1.25	21.00
Galactose	9.5	10.00	0.05
Malic acid	10.1	7.5	1.70
Lactic acid	13	4.00	1.75
4-Hydroxyisovaleric acid	17.75	7.35	1.26
4-Hydroxyphenylacetic acid	40.5	2.65	$\infty$

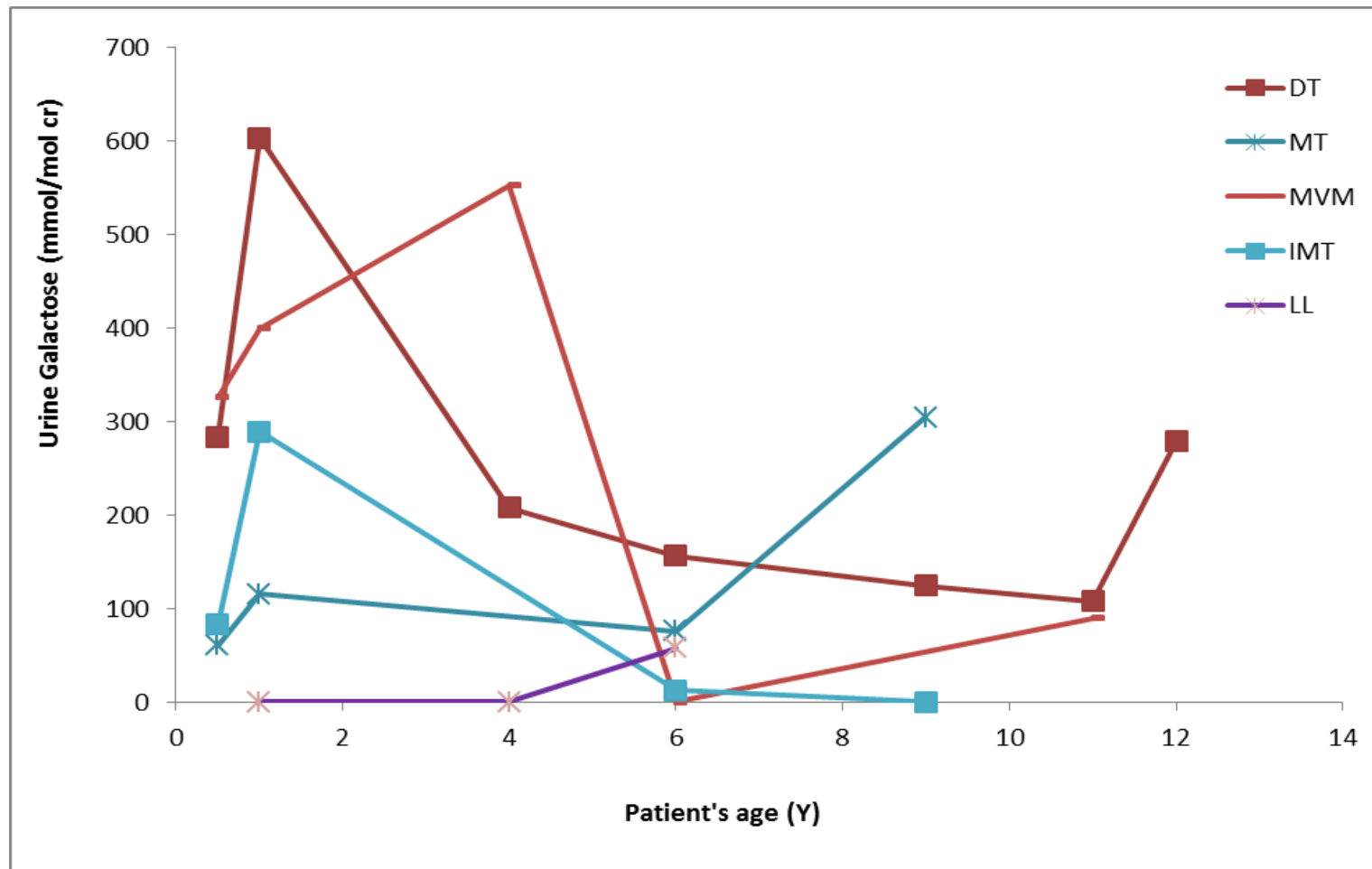


**Figure:** Galactose and galactitol content in mmol/mol creatinine in urine at the time of diagnosis

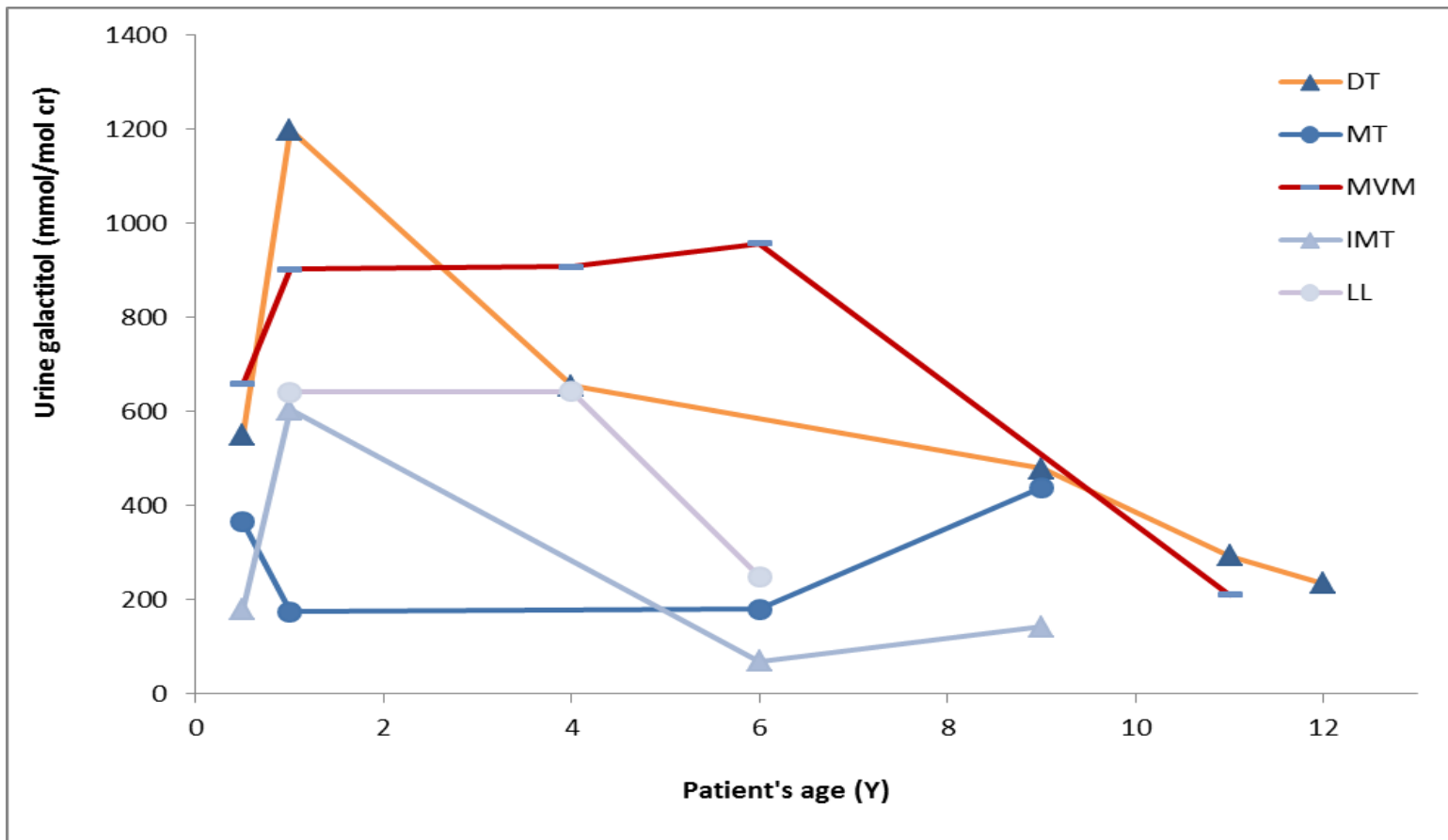




**Figure:** Galactose and galactitol content in  $\mu\text{mol/l}$  in serum at the time of diagnosis



**Figure:** Urinary galactose values of patients 1-5 during the retrospective study  
 cr: creatinine; y: years



**Figure:** Urinary galactitol values of patients 1-5 during the retrospective study  
 cr: creatinine; y: years

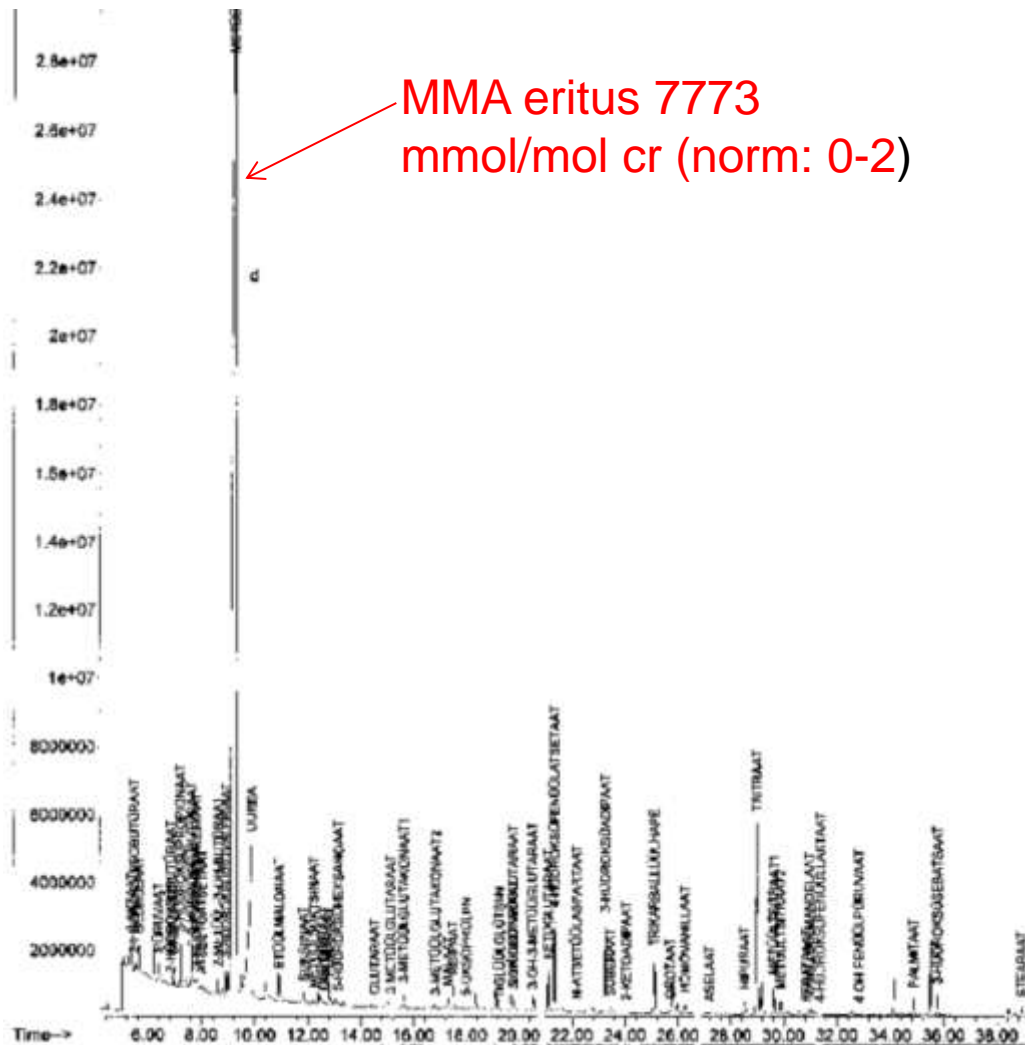
# 3. Orgaaniliste hapete GC/MS analüüs (2004.a. alates)

- Orgaaniliste atsiduuriate diagnostika
  - Esinemissagedus 1:10,000-30,000-le
- Rasvhapete oksüdatsiooni defektid
  - mitte alati diagnoositavad GC/MS analüüsil!
- Ei soovitata teha ainult GC kuna kerged metaboliitide tõusud võib maha magada
- Vajalikud on teatud komponentide standardid, et kvantifitseerida kontsentratsiooni
- **>740 analüüsi (2012.a.)**
  - >500 uriinis ja >200 veres

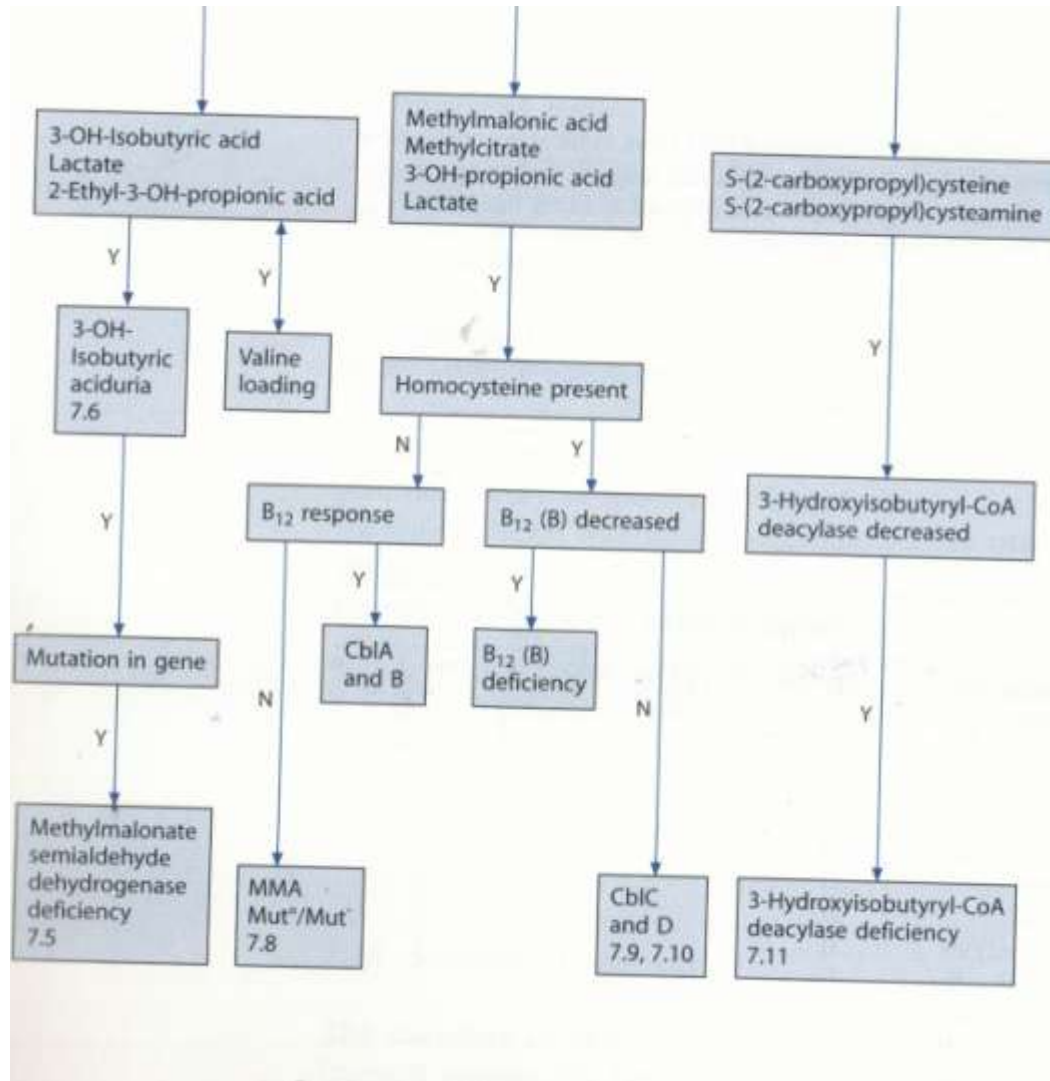
### 3. Orgaaniliste hapete GC/MS analüüs – diagnoositud haigused

- Vitamiin B12 puudulikkusest tingitud metüülmalonaat atsiduuria >60
- Alkaptonuuria 2
- Pika ahelaga hüdroksüatsüül-CoA dehüdrogenaasi (LCHAD) puudulikkus 2

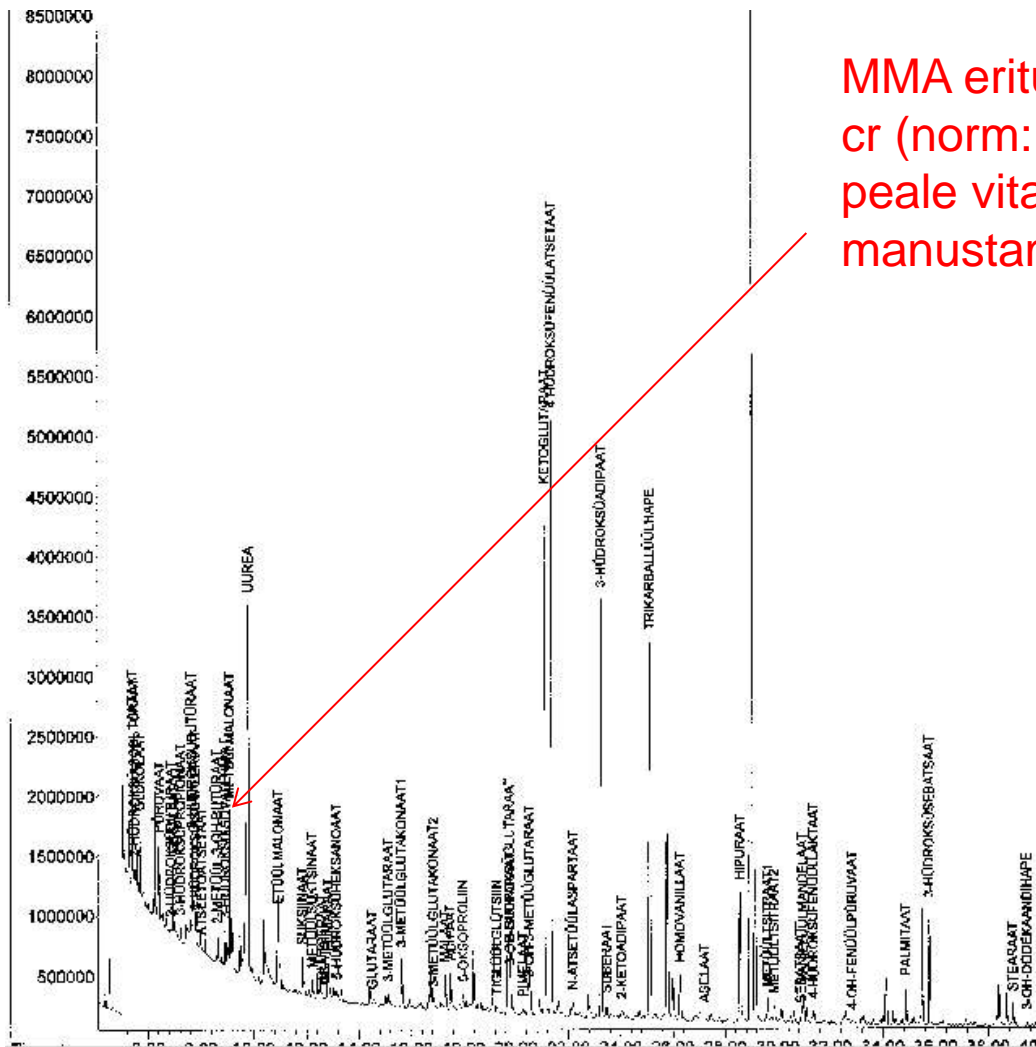
# Metüülmaloon (MMA) atsiduuria ?



# MMA erituse tõus



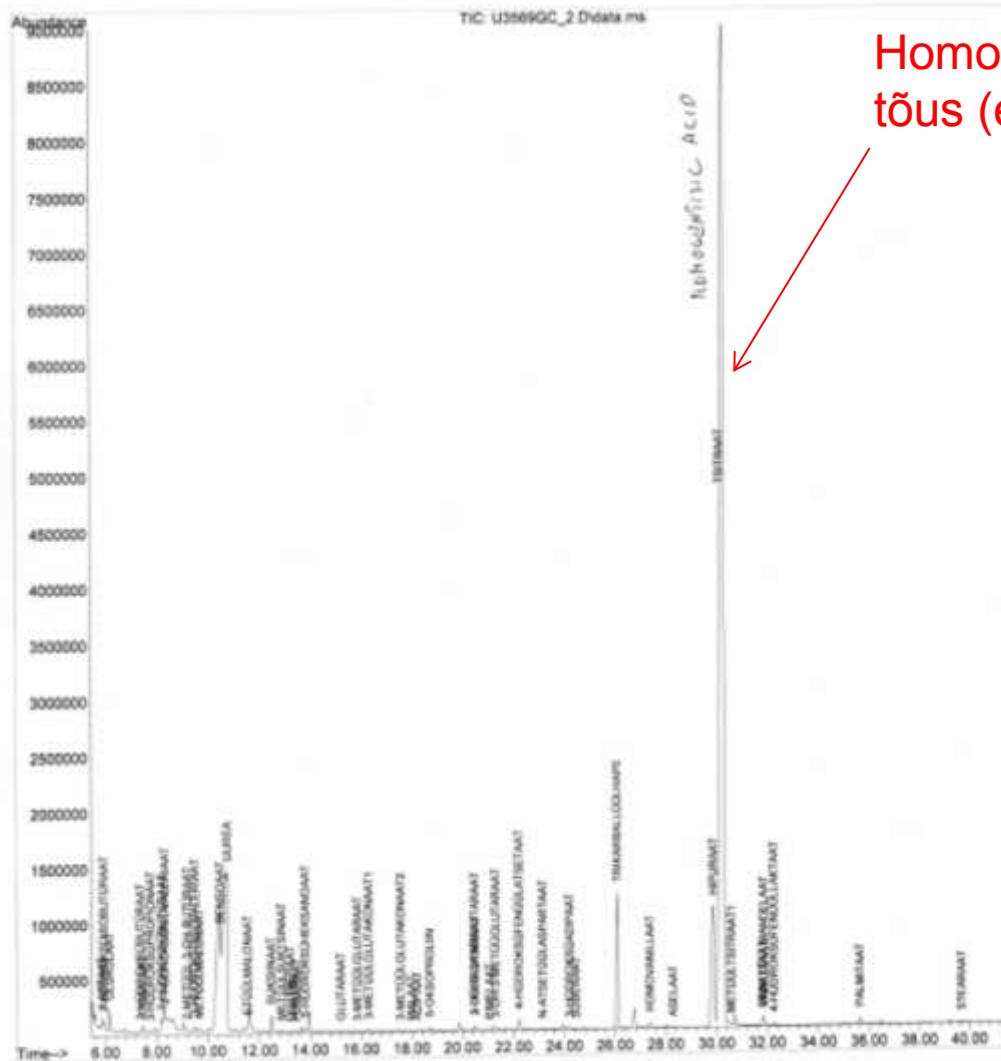
# MMA eritus tõus tingitud vitamiin B12 puudulikkusest



MMA eritus 43 mmol/mol  
cr (norm: 0-2), 1 nädal  
peale vitamiin B12  
manustamist

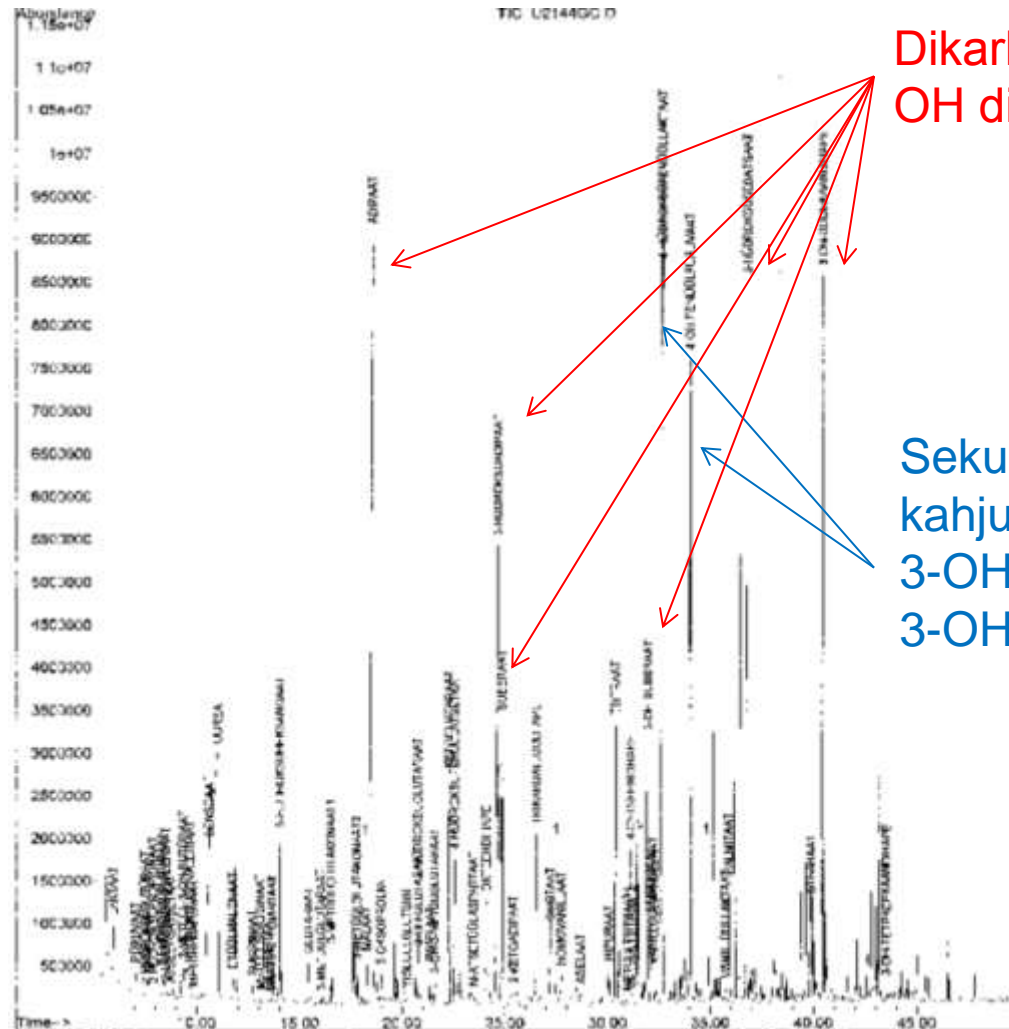


# Alkaptonuuria



Homogentisiinhappe erituse tõus (ei mäara kvantitatiivselt)

# LCHAD –pika ahelaga hüdroksüatsüül CoA puudulikkus



Dikarboksüülatsiduuria ja 3-OH dikarboksüülatsiduuria

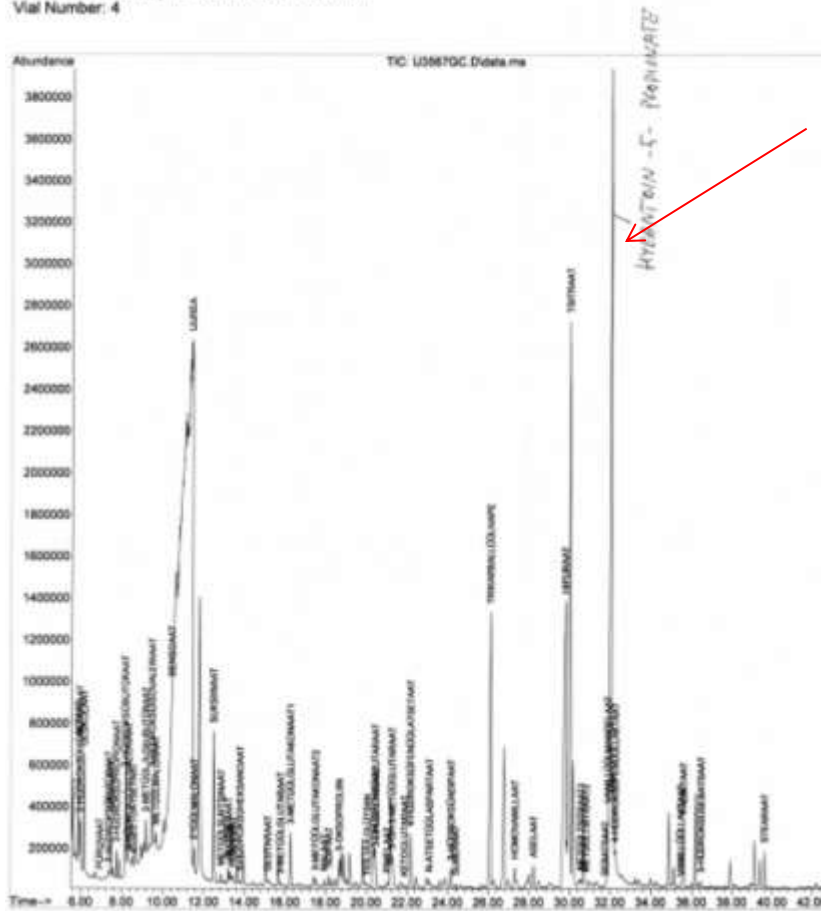
Sekundaarne maksa kahjustus –  
3-OH fenüüllaktaat ja  
3-OH fenüülpüruvaat

# 3. Orgaaniliste hapete GC/MS analüüs – diagnoositud haigused

- Vitamiin B12 puudulikkusest tingitud metüülmalonaat atsiduuria >60
- Alkaptonuuria 2
- Pika ahelaga hüdroksüatsüül-CoA dehüdrogenaasi (LCHAD) puudulikkus 2
- **Meie mureks on orgaaniliste atsiduuriate vähesus**
  - Kas neid ei ole Eestis?
  - Diagnostika algas alles 2004

# ERNDIM kvaliteedikontroll - Formiminotransferraasi puudulikkus

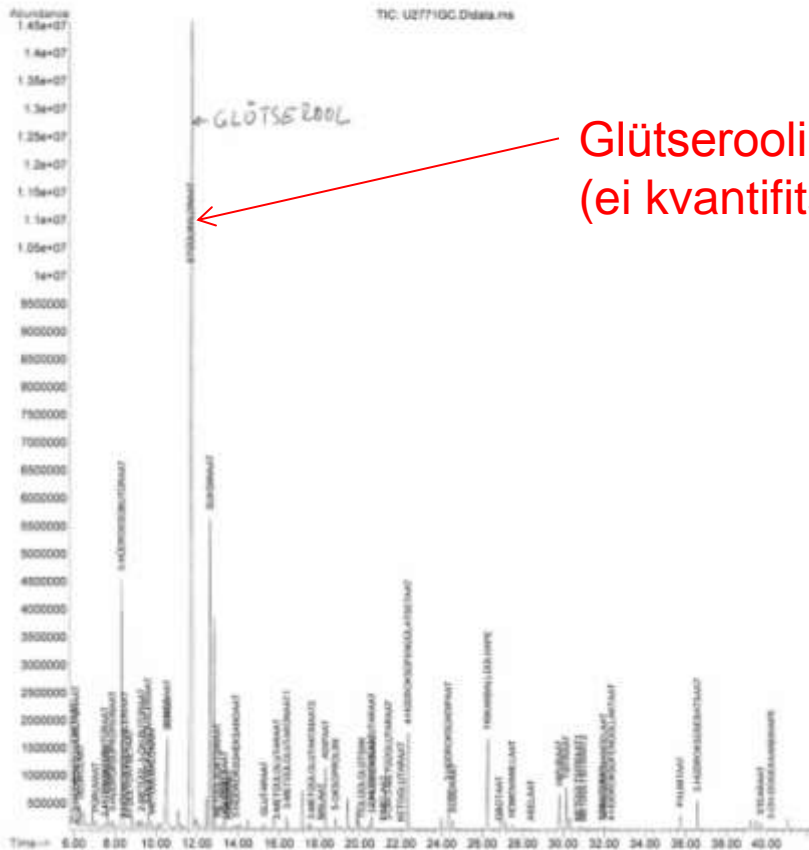
File : C:\msdchem\1\DATA\PT00V02\UJ06\FULL.D  
Operator : KRISTINA  
Acquired : 1 Jun 2012 14:23 using AcqMethod HAPPED2.M  
Instrument : MSD  
Sample Name: DPT PT. B  
Misc info : s. 2005, pr. 29.05.12, CR=2.35, 0.4 ml  
Vial Number: 4



Hüdantoiin 5- propionaadi  
erituse tõus (ei kvantifitseeri)

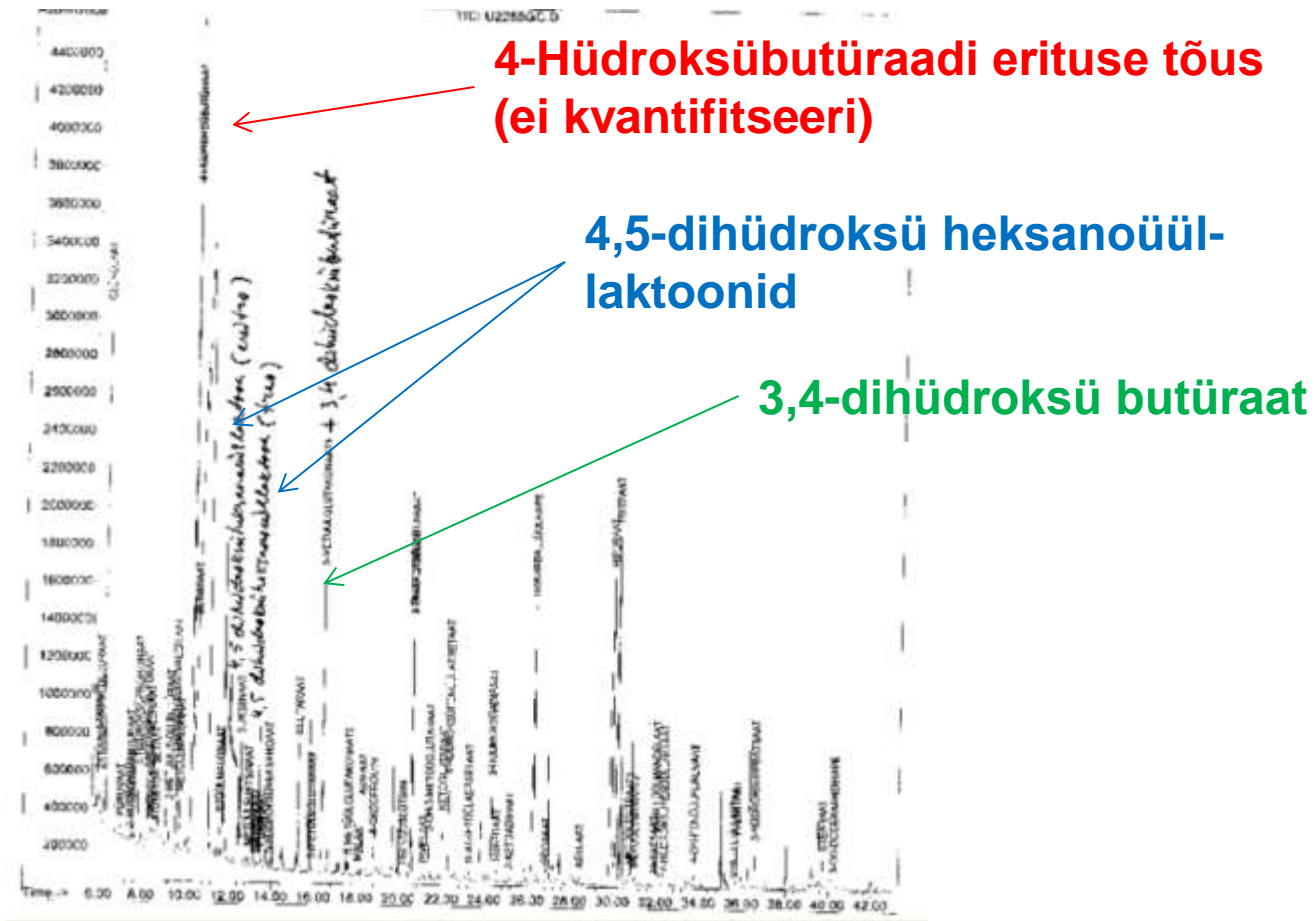
# ERNDIM kvaliteedikontroll - Glyceroluria (glütserool kinaasi puudulikkus)

Operator : KRISTINA  
Acquired : 13 May 2011 13:16 using AcqMethod HAPPED2.M  
Instrument : MSD  
Sample Name: DPT2011, pt. D  
Misc Info : 1.5 a, CR=?, 0.25 ml  
Vial Number: 3



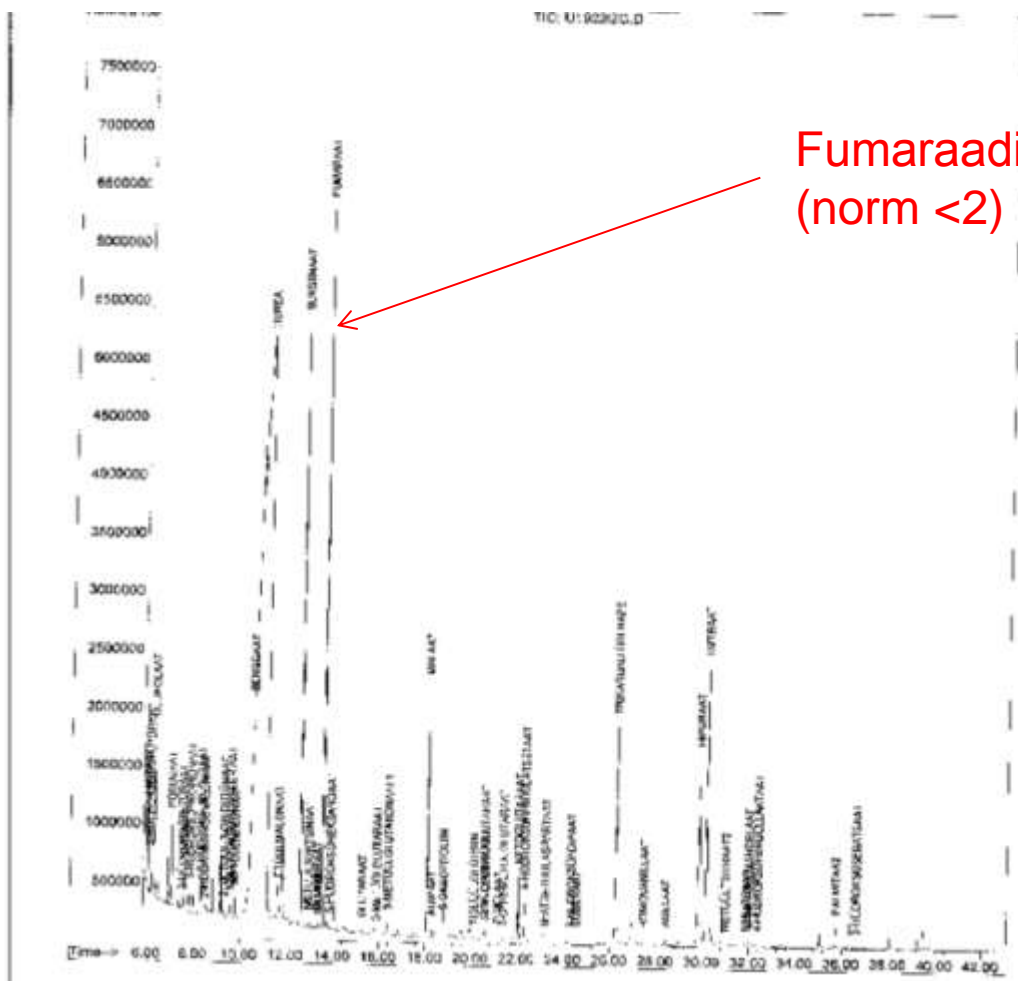
Glütserooli erituse tõus  
(ei kvantifitseeri)

# ERNDIM kvaliteedikontroll - 4-Hydroxybutyric aciduria (SSADH puudulikkus)





# ERNDIM kvaliteedikontroll - Fumaraasi puudulikkus



Fumaraadi erituse tõus 522 mmol/mol cr  
(norm <2)



# 4. Kreatiin ja guanidinoatsetaat GC/MS analüüs (2007.a. alates)

- Kreatiini ainevahetus
  - 95% on skeletilihastes
  - **5% ajus**, maksas, neerudes ja testistes
- 50% tuleb toidust
- 50% biosünteesi teel

# Kreatiini biosüntees

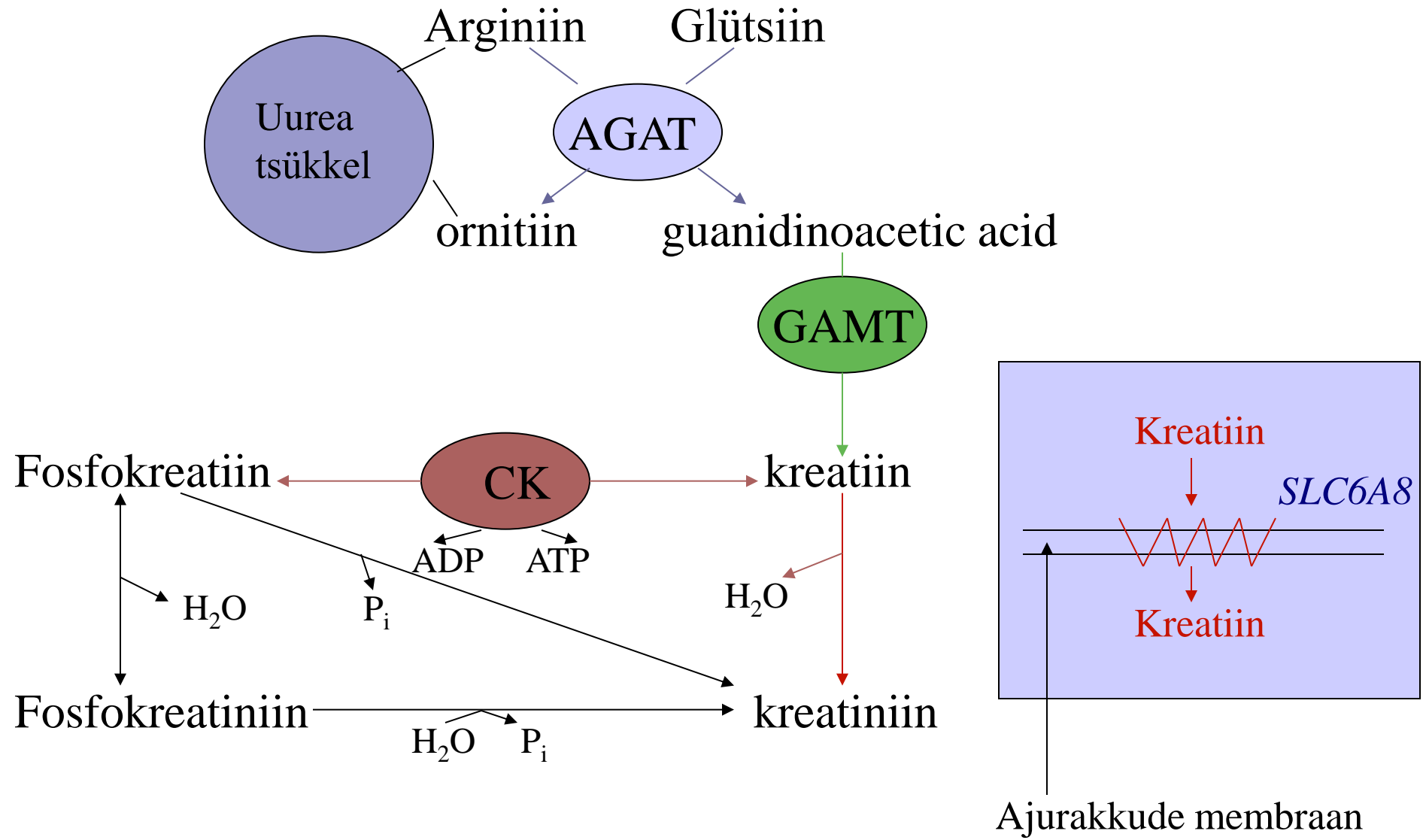
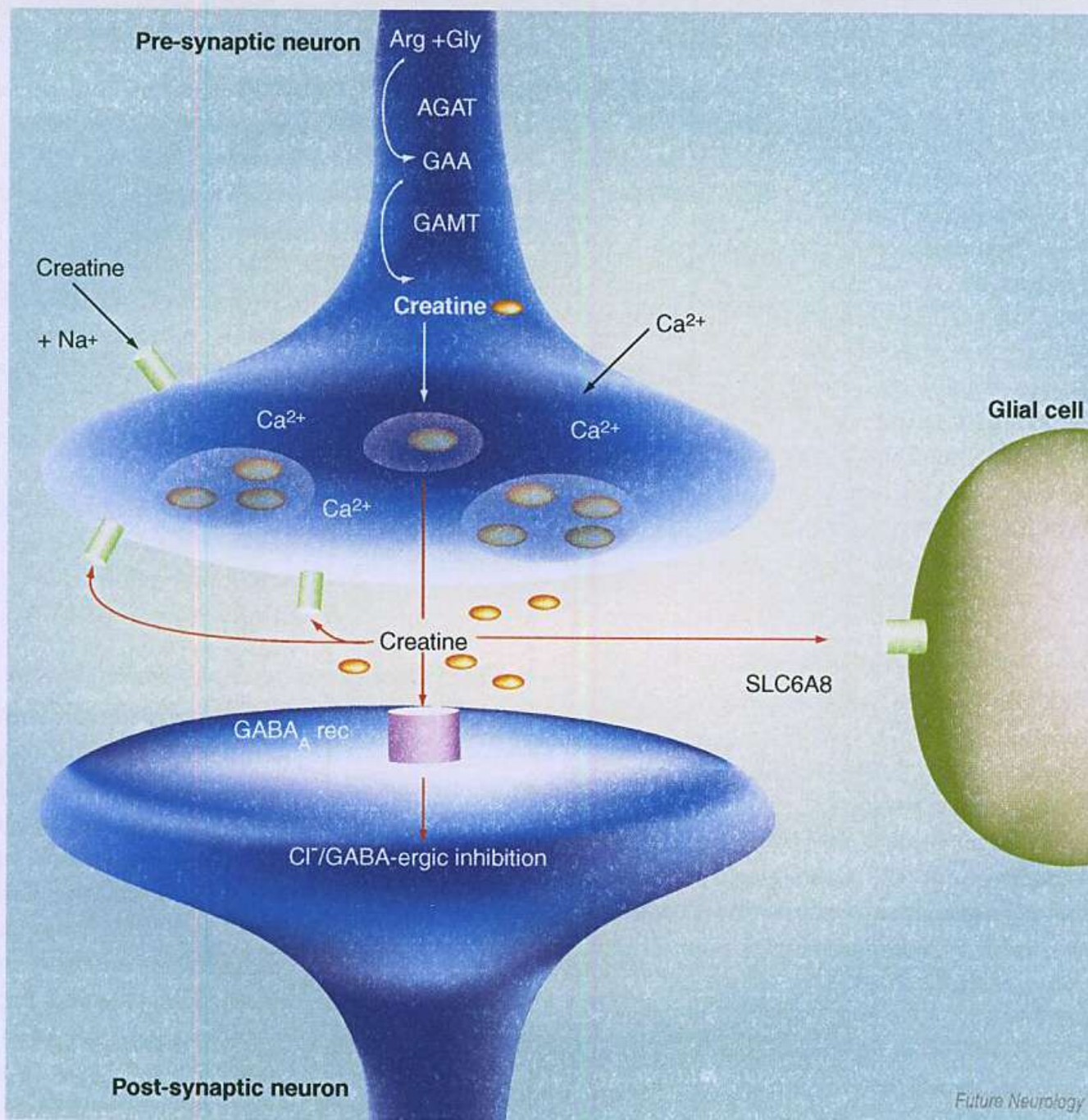


Figure 6. Proposed model of action for cerebral creatine.



# Kreatiini biosüntees

- *AGAT* – arginiin:glütsiin amidinotransferraas
- *GAMT* – guanidinoatsetaat metüültransferraas
- *SLC6A8* – kreatiini transporter erinevatesse kudedesse (k.a. aju)
  
- Need ongi 3 pärilikku defekti, mis moodustavad haigusgrupi – **aju kreatiini defitsiidsuse sündroomid** ehk *cerebral creatine deficiency syndromes (CCDS)*

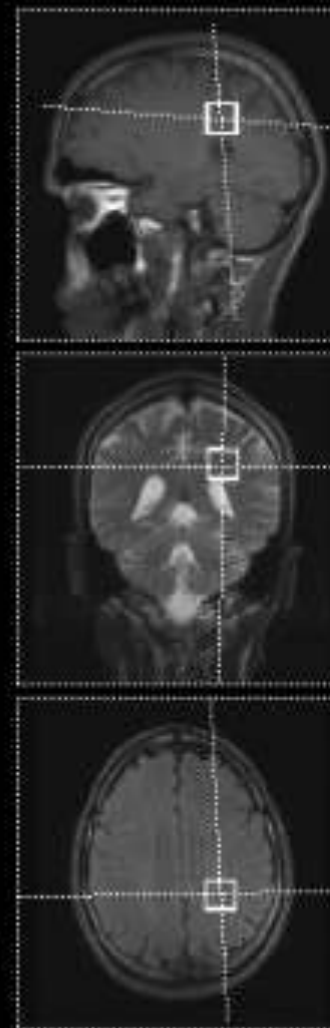
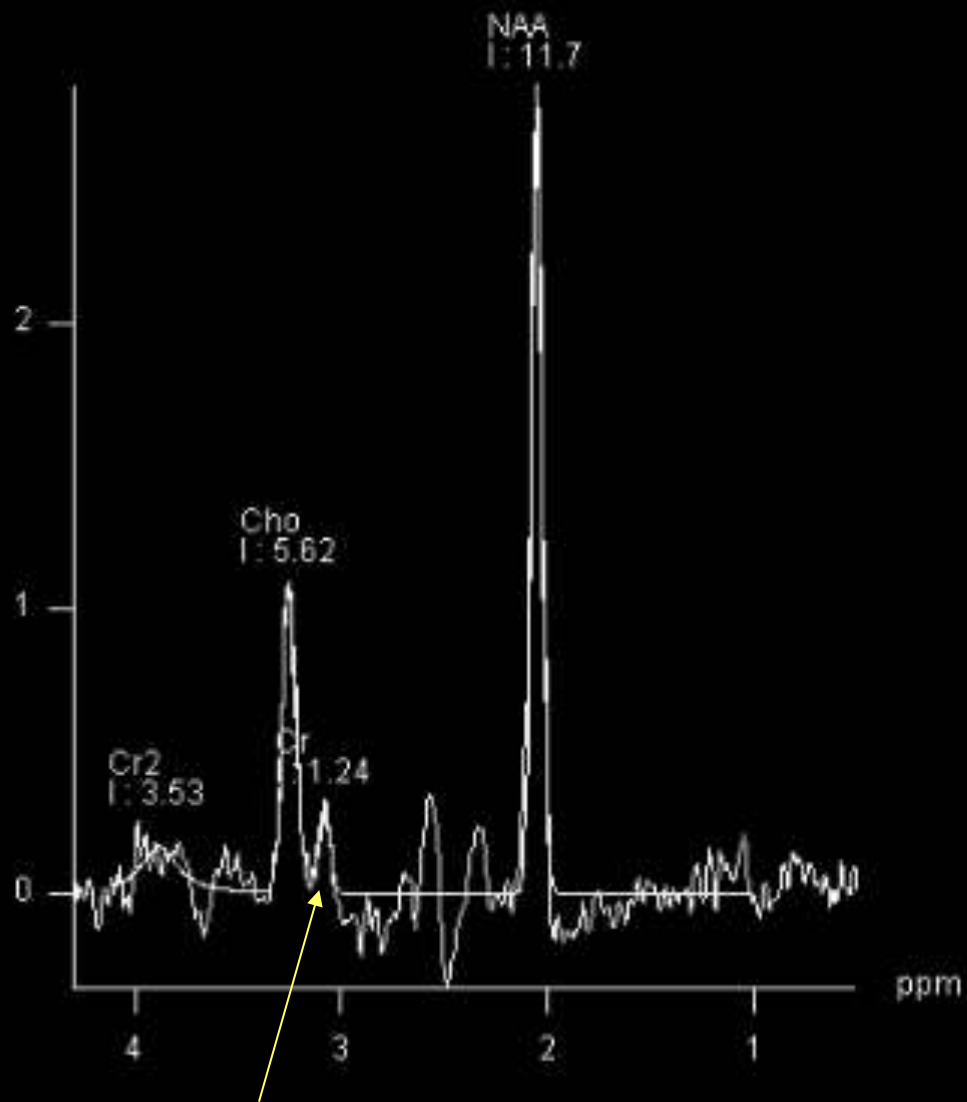
# Kliiniline pilt

- **Vaimse arengu mahajäämus**
- Ekspressiivse kõne arengu sügav mahajäämus
- Ekstrapüramidaal sümptoomid
- **Epilepsia**: raskesti ravile alluva krambid ja kerged feбриilsed või epileptilised krambid
- **Autism**
- Autoagressioon vanemas eas

# Biokeemiline diagnostika

- **Guanidinoatsetaadi** taseme mõõtmine uriinis
  - Kõrge → *GAMT* puudulikkus
  - Madal → *AGAT* puudulikkus
- **Kreatiini** taseme mõõtmine uriinis
  - Kõrge → kahtlus *SLC6A8* puudulikkusele
  - Kõrge kreatiini/kreatiniini suhe → kahtlus *SLC6A8* puudulikkusele (s.o. Kreatiini ↑ ja kreatiniini ↓)
- Kreatiini taseme mõõtmine ajus *in vivo* proton MRS abil

I: Integral





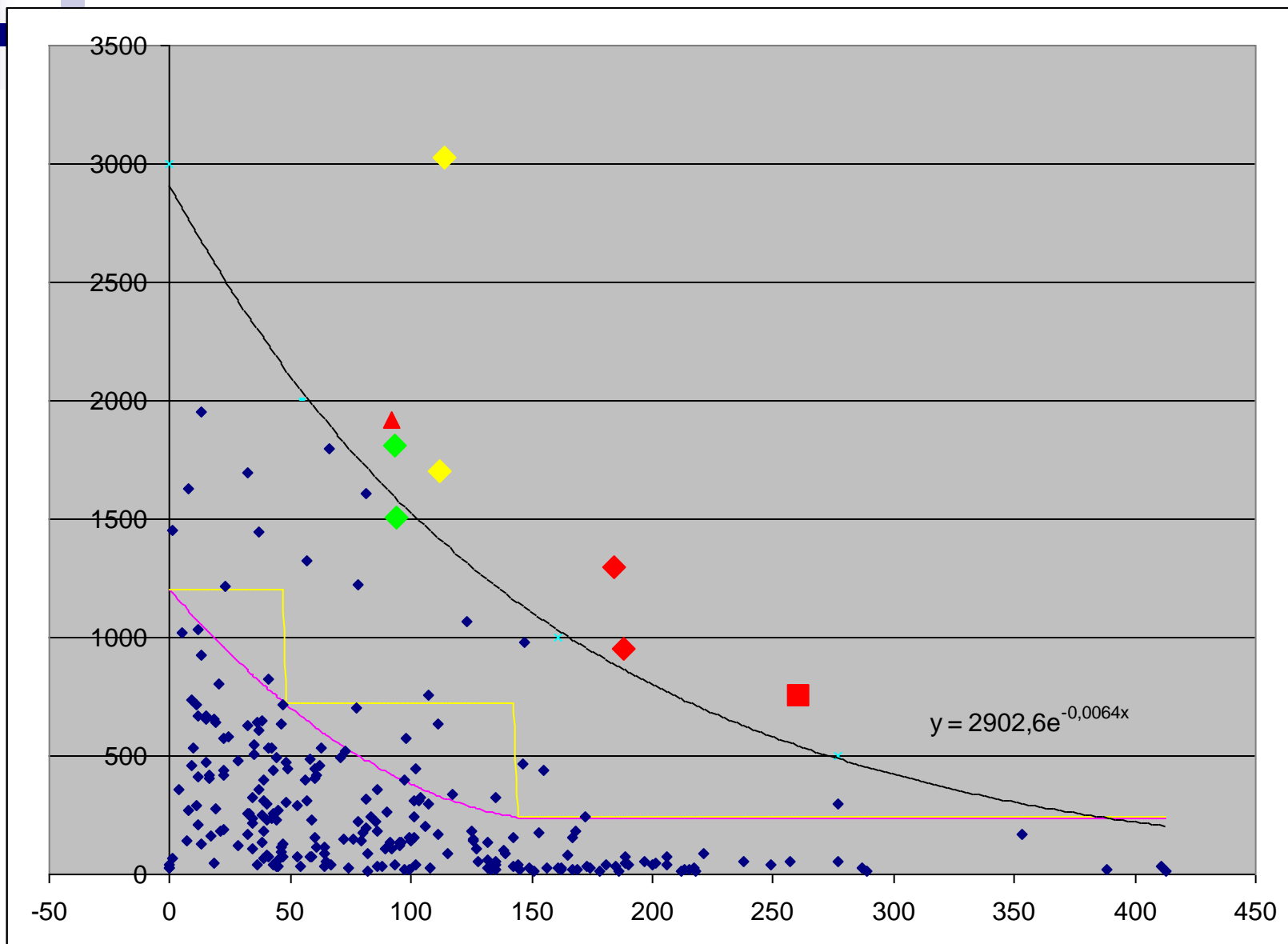
# Biokeemiline diagnostika

- **Kui edukad me oleme olnud?**



# Biokeemiline diagnostika

- **Kui edukad me oleme olnud? →**
- **5 patsienti SLC6A8 defektiga**
- **3 perekonda**
  
- Üle 80 analüüsi 2012.a.



X = vanus kuudes; Y = kreatiin/kreatiniin suhe (μmol/mol)

Punane = 1 perekond; kollane = 2 perekond;

roheline = 3 perekond

# 5. Ülipika ahelaga rasvhapete (VLCFA) analüüs

- Analüüsi tehakse alates 2005.a.
- **Peroksüsomaalsete haiguste diagnostika**
- Peroksüsoomide häire korral kahjustuvad mitmed anaboolsed funktsioonid nagu **kolesterooli, sapphapete ja plasmalogeeni biosüntees**
- Kliiniliselt on iseloomulik **kaasasündinud väärarengute ja anomaaliate esinemine**
- Üle 40 analüüsi (2012.a.)

# Peroksüsomaalsed haigused

## ■ Kliinilises pildis on kõige iseloomulikum:

- Neurnaalsed migratsiooni häired
- Mikroanomaaliad
- Väljendunud neuroloogiline düsfunktsioon
- Lihashüpotoonia
- Silmas → pigmentretiniit, katarrakt
- Kurtus
- Maksa funktsionaalne kahjustus
- Perifeerne neuropaatia

# Peroksüsomaalsed haigused

## Kliinilised sümptoomid



### ■ Refsumi tõbi

- Downi sündroomi meenutav nägu



# Peroksüsomaalsed haigused

## Kliinilised sümptoomid

- Zellwegeri sündroom



Laialt avatud suur lõge  
Epikantus  
Lai ninajuur

# Peroksüsomaalsed haigused

## Kliinilised sümptoomid

- Zellwegeri sündroom
- Neonataalne adrenoleukodüstroofia
  - väljendunud lihashüpotoonia



# Peroksüsomaalsed haigused

## Kliinilised sümptoomid



### ■ Rhizomelic chondrodysplasia punctata

- ebaproportsionaalne kasvu peetus



# Peroksüsomaalsed haigused

## Biokeemiline diagnostika

- Ülipika ahelaga rasvhapete, futaanhappe, pipekoolhappe analüüs → välistab 100% peroksüsomaalsed haigused
- 2005.a. alates ei ole diagnoositud ühtegi haigusjuhtu
  - Kas haigusrühm on harva esinev – USA-s prevalents 1:200,000
  - Või uurime liiga vähe – 30-40 analüüsi aastas (2010-2012)

# 6. Liikvori neurotransmitterid

- Pärilike neurotransmissiooni häirete korral esinevad liikvoris järgnevate metaboliitide sisalduse muutused
  - biogeensed amiinid
  - pteriinid
  - folaadid

# 6. Liikvori neurotransmitterid

## HPLC

- Eestis määratakse **biogeenseid amiine**, mis on katehoolamiinide (dopamiin ja noradrenaliin) ning serotoniini sünteesi metaboolset raja vahemetaboliidid (2010.a. alates).
- Liikvoris on võimalik määrata 3 biogeense amiini sisaldust:
  - **5-hüdoksü-indoolatsetaat (5-HIAA)**
  - **homovalinaat (HVA)**
  - **3-hüdoksü-metüüldopa (3-OMD)**

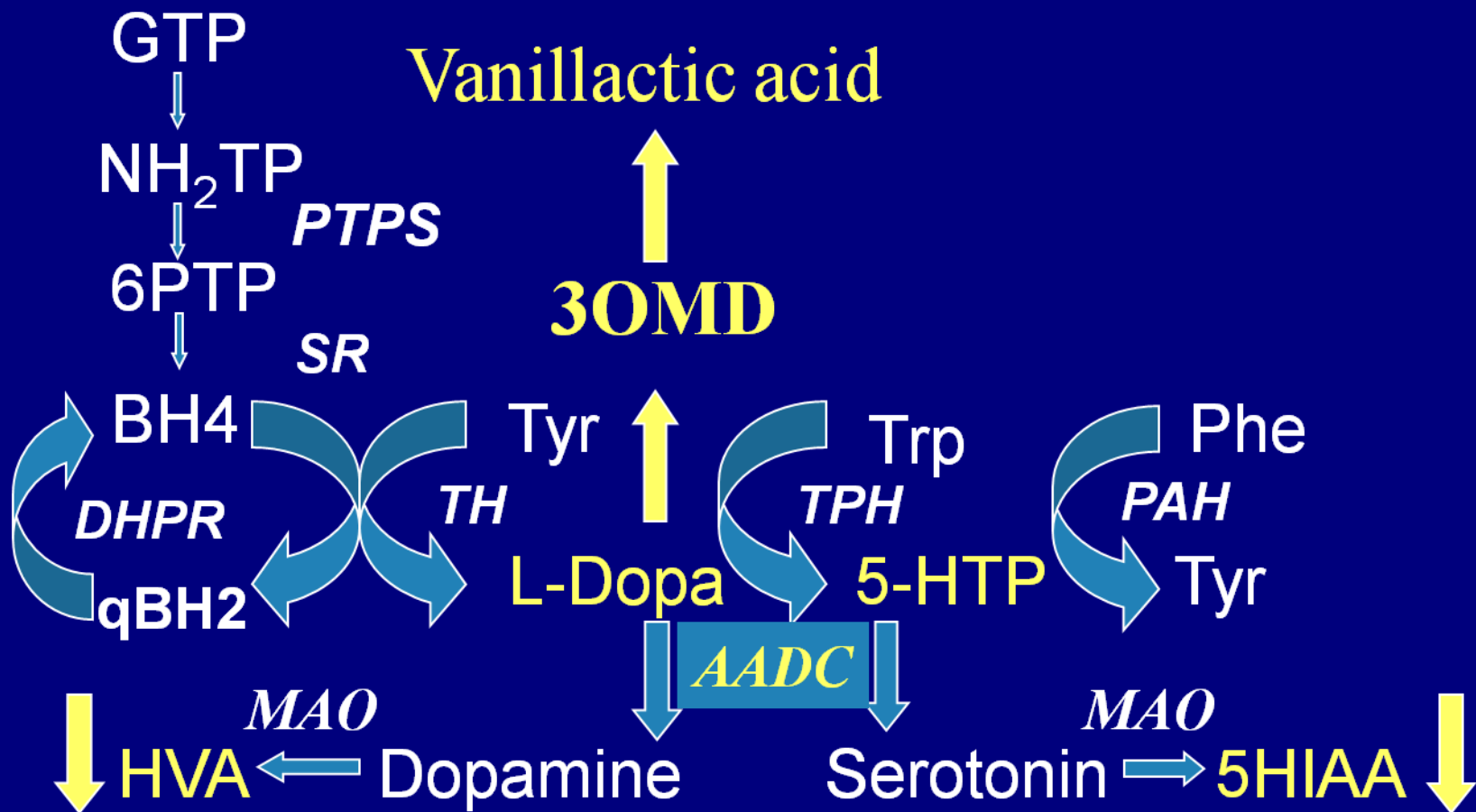
# 6. Liikvori neurotransmitterid

- Antud uuringuga ei määrata
  - **Pteriine** (pteriinide ainevahetusradade metaboliite), mis esinevad biopteriini sünteesi häirete korral;
  - **5-metüültetrahydrofolaati (5MTHF)**, mille kontsentratsioon langeb aju folaatide puudulikkuse korral.

# 6. Liikvori neurotransmitterid

- Eestis määratakse **biogeenseid amiine**, mis on katehoolamiinide (dopamiin ja noradrenaliin) ning serotoniini sünteesi metaboolset raja vahemetaboliidid.
- Liikvoris on võimalik määrata 3 biogeense amiini sisaldust:
  - **5-hüdoksü-indoolatsetaat (5-HIAA)**
  - **homovalinaat (HVA)**
  - **3-hüdoksü-metüüldopa (3-OMD)**

# Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency (CSF Diagnosis)



# Paroxysmal Eye Movement Abnormalities

# Athetosis



Convergence  
Spasm



Post-phenylephrine  
Reversal of ptosis



Dystonia



Fisting  
Limb Rigidity  
Torticollis



# 6. Liikvori analüüs

- **I-fraktsioon** – üldanalüüsid, glükoos, laktaat
- **II-fraktsioon** – aminohapped
- **III-fraktsioon** – biogeensed amiinid (proov vajab kohest spetsiaalset fikseerimist)
- **IV-fraktsioon** – pankas, et vajadusel teha kordusanalüüs välismaal

NB! Vajalik on kohene külmutamine, seejärel saab tellida transpordi geneetikakeskusesse





Milliseid neurotransmitterite haigusi  
oleme diagnoosinud?

# Milliseid neurotransmitterite haigusi oleme diagnoosinud?

- AADC puudulikkus – 2 patsienti
- DHPR puudulikkus – 1 patsient
- Aju folaatide puudulikkus – 1 patsient
  
- Lasteneuroloogid – Segawa haigus ehk Dopa tundlik düstoonia (geenitest)

# Probleemid liikvori analüüsiga

- Erinevaid komponente tuleks määrata korraga
- Vähene analüüside arv – 2 analüüsi (2012.a.) – kvaliteedi küsimus
- Probleemid liikvori analüüsi kohese külmutamise ja transpordi korraldamisega
- Pteriinide analüüsiks spetsiaalne fikseerimine
- 2013.a. oleme saatnud Amsterdami VU

# 7. Uriini puriinide/pürimidiinide HPLC analüüs 2010.a. alates

- Puriine ja pürimidiine kasutatakse DNA ja RNA ahela ülesehituses.
- Kõik puriinid ja pürimidiinid toodetakse organismis pidevalt toimuva *de novo* sünteesi teel.
- Puriinide metabolismi raja lõpp-produktiks on **kusihape**, seetõttu kusihappe kontsentratsiooni tõus veres ja/või uriinis on üheks esmaseks puriinide ainevahetushäire indikaatoriks.

# 7. Uriini puriinide/pürimidiinide analüüs

- Ühtekokku on teada üle 27 erineva geneetilise defekti, mis võivad põhjustada muutusi puriinide/pürimidiinide ainevahetuses.
- Puriinide/pürimidiinide ainevahetushäirete kliiniliste tunnused väga variaabelsed:
  - Neuroloogia – VAM, autism, krambid, autoagressioon
  - Sagedased infektsioonid, immuunpuudulikkus
  - Neerukivid ja neerupuudulikkus

# 7. Uriini puriinide/pürimidiinide analüüs

- Sagedasemad haigused on järgmised:
- **Lesch-Nyhani sündroom**
  - vaimse arengu mahajäämus
  - **autoagressioon** – väga väljendunud
  - lihaste hüpertoonus
  - koreoatetoosid
  - neerukivid, neerupuudulikkus
  - **Kusihappe tõus veres ja uriinis**

# 7. Uriini puriinide/pürimidiinide analüüs

## ■ **Adenülosuktsinaat lüaasi puudulikkus**

- vaimse areng mahajäämus
- **raskesti ravile alluvad krambid**
- autism
- saab eraldi diagnoosida SAICAR testi abil

## ■ **Adenosiin deaminaasi (ADA) puudulikkus**

- **raske kombineeritud immuunpuudulikkus**
- sagedased infektsioonhaigused, kõhulahtisus
- CD4+, CD8+. immuunoglobuliinide kontsentratsiooni langus vereseerumis

# Adenülosuktsinaat lüaasi puudulikkus



Suhteliselt jämedad näojooned



# Adenülosuktsinaat lüaasi puudulikkus



Suhteliselt jämedad näojooned



Hetkel Eestis ühtegi puriinide  
pürimidiine a/v häirega  
patsienti teada ei ole

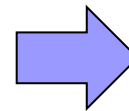
# Plaanid tulevikus

## ■ Tandem MS rakendamine

Atsüülkarnitiinid

Puriinid/pürimidiinide analüüs

Aminohapped



40%

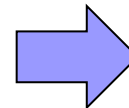
tellitavatest anal.

## ■ GC/MS aparatuur

orgaanilised happed

VLCFA

kreatiin/GUAA



46%

tellitavatest analüüsides



Täna oma kolleegi Tervisekaitse keemia  
kesklaboris K. Kall, K. Krabbi, H. Hein ja G. Jürgens