



Anu Elo ja Niina Takala

Vierasaineiden ja määritysmenetelmien interaktiot kliinisen kemian tutkimuksissa

Kirjallisuuskatsaus

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

15.4.2023

Tekijät	Anu Elo ja Niina Takala
Otsikko	Vierasaineiden ja määritysmenetelmien interaktiot kliinisen kemian tutkimuksissa
Sivumäärä	44 sivua + 2 liitettä
Aika	15.04.2023
Tutkinto	Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Ohjaaja	Lehtori Heidi Malava
<p>Kliinisessä laboratoriossa vierasaineiden aiheuttamat analyttiset virheet vaikuttavat saatuihin tutkimustuloksiin ja sitä kautta potilasturvallisuuteen. Ne voivat häiritä laboratoriotutkimuksia, joko vaikuttamalla suoraan elimistöön tai lääkeaine voi vaikuttaa mittausmenetelmään. Opinnäytetyön tavoitteena oli muodostaa suomenkielistä koottua tietoa juuri vierasaineiden ja määritysmenetelmien yhteisvaikutuksien aiheuttamista häiriöistä kliinisen kemian laboratoriotutkimuksissa.</p> <p>Tutkimuskysymyksinä olivat: mitkä vierasaineet häiritsevät kliinisen kemian analyysijä, mikä on määritysmenetelmän ja vierasaineen interaktion mekanismi, joka aiheuttaa virheelliset laboratoriotulokset ja mitä tuloksille tapahtuu interaktion seurauksena. Opinnäytetyössä käsitellään myös, kuinka tutkimustieto on löydettävissä suomalaisista lähteistä.</p> <p>Opinnäytetyö toteutettiin laadullisena tutkimuksena, kuvailevan kirjallisuuskatsauksen tapaan. Aineisto kerättiin käyttämällä tiedonhaussa PubMed-tietokantaa. Valittu aineisto koostui 13:sta englanninkielisestä tutkimusartikkelista, joiden julkaisuvuodet olivat aikavälillä 2012–2023. Artikkeleiden analysoinnissa sovellettiin aineistolähtöistä sisällönanalyysiä luokittelemalla artikkelien keskeistä sisältöä.</p> <p>Katsaukseen löysimme kuusi Suomessa käytössä olevaa yksittäistä vierasainetta, jotka häiritsevät kliinisen kemian määritysmenetelmiä. Näiden lisäksi valikoitui kaksi vierasaineryhmää, joista ensimmäinen käsitteli kuvantamisen tehosteaineita ja toinen huumausaine-seulontaa, jossa vierasaineita oli useita. Määritysmenetelmiä, jotka reagoivat vierasaineiden kanssa oli paljon ja tutkimuksien havainnot vahvistivat käsitystä, että osa määritysmenetelmistä reagoi herkemmin erilaisiin vierasaineisiin. Myös toiset laboratoriotutkimukset olivat herkempiä interaktioille. Annosvastetutkimuksina toteutetuissa artikkeleissa havaittiin sekä analyytin pitoisuuden, että vierasainepitoisuuden vaikuttavan tuloksiin. Muita löydettyjä keskeisiä käsitteitä olivat lääkeaineiden metaboloituminen ja lääkeaineiden puoliintumisajan pituus ja ne nousivat esille useissa tutkimuksissa.</p> <p>Johtopäätöksinä todettiin, että on olemassa useita erityyppisiä vierasaineita, kuten vitamiineja, lisäravinteita, lääkeaineita tai lääkeaineiden metaboliatuotteita, jotka häiritsevät laboratoriotutkimuksia. Vierasaineet vaikuttavat useilla erilaisilla mekanismeilla ja menetelmien välillä oli eroavaisuuksia. Löydetyt interaktiot voivat aiheuttaa vakaviakin seurauksia. Analyttisten virheiden ennalta tunnistaminen vähentää virheiden mahdollisuutta ja viestinnän sujuvuus yksiköiden ja laboratoriohenkilökunnan välillä parantaa potilasturvallisuutta.</p>	
Avainsanat	kliininen kemia, laboratoriotutkimus, määritysmenetelmä, häiriö, lääkeaine, vitamiini, interaktio, yhteisvaikutus

Authors	Anu Elo and Niina Takala
Title	Interactions of Foreign Substances and Assay Methods in Clinical Chemistry
Number of Pages	44 pages + 2 appendices
Date	15 April 2023
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Instructor	Heidi Malava, Lecturer
<p>Analytical errors caused by foreign substances in the clinical laboratory affect the obtained research results and thus patient safety. They can interfere with laboratory tests, either by affecting the body directly, or the medicinal substance affecting the measurement method. The aim of the thesis was to compile information in Finnish about disturbances caused by the combined effects of foreign substances and determination methods in clinical chemistry laboratory studies.</p> <p>There were three research questions: which foreign substances interfere with clinical chemistry analyses, what is the mechanism of the interaction between the assay method and the foreign substance that causes incorrect laboratory results, and what happens to the results as a cause of the interaction. The thesis also discusses how research information can be found in Finnish sources.</p> <p>The thesis was carried out as a qualitative study, in the way of a descriptive literature review. The data was collected by using the PubMed database. The selected material consisted of 13 research articles in English. They were published in 2012–2023. In the analysis of the articles, content analysis was applied by classifying the central content of the articles.</p> <p>In the review, we found six individual foreign substances in use in Finland that interfere with clinical chemistry determination methods. In addition to these, two groups of foreign substances were selected. The first group dealt with imaging enhancers and the group drug screening, where several foreign substances could be found. There were many assay methods that reacted with foreign substances, and the findings of the studies confirmed the notion that some assay methods react more sensitively to various foreign substances. Other laboratory studies were also more sensitive to interactions. In the articles carried out as dose-response studies, it was found that both the concentration of the analyte and the concentration of foreign substances affect the results. Other key concepts found were how drugs are metabolized and the length of the half-life of drugs. These concepts came up in several studies.</p> <p>The conclusions were that there are several different types of foreign substances, such as vitamins, supplements, drugs, or drug metabolites, that interfere with laboratory tests. Foreign substances act with several different mechanisms and there were differences between the methods. The found interactions can have serious consequences. Early identification of analytical errors reduces the possibility of error, and working communication between units and laboratory staff improves patient safety.</p>	
Keywords	clinical chemistry, laboratory test, interference, assay method, drug, vitamin, interaction

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Vierasaineiden interaktiot kliinisen kemian tutkimuksissa	2
2.1	Virhelähteet laboratoriotutkimuksissa	2
2.2	Vierasaineiden farmakokineettiset ominaisuudet	3
2.3	Kliinisen kemian analyysimenetelmät	4
3	Kirjallisuuskatsaus	7
3.1	Metatutkimus ja systemaattinen kirjallisuuskatsaus	7
3.2	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus	7
4	Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset	8
5	Opinnäytetyön menetelmät	9
5.1	Aineiston valinta	9
5.2	Sisällönanalyysi ja luokittelu menetelminä	11
6	Tutkimustulokset	11
6.1	Biotiini	11
6.2	C- vitamiini	14
6.3	Hydroksokobalamiini	17
6.4	Kuvantamisen tehosteaineet	20
6.5	Leflunomidi	22
6.6	Metamitsoli	23
6.7	N-Asetyylikysteiini	24
6.8	Vierasaineet huumausaineseulontatutkimuksessa	28
7	Tulosten tarkastelu	30
8	Pohdinta	34
8.1	Menetelmällinen pohdinta	34
8.2	Sisällöllinen pohdinta	35
8.3	Luotettavuus	36
8.4	Eettisyys	37
8.5	Johtopäätökset ja jatkotutkimuksen aiheet	37
	Lähteet	39

Liitteet

Liite 1. Sisällönanalyysitaulukko

Liite 2. Tutkimusaineiston analyysikehys

1 Johdanto

Kliinisten laboratoriodien tehtävä on tuottaa tietoa sairauksien diagnosointiin, ehkäisyyn ja hoitoon sekä hoidon seurantaan. Vuosittain Suomessa tehdään laboratoriotutkimuksia noin 80 miljoonaa eli runsaat 10 tutkimusta henkeä kohden. Laboratoriotuotinnassa tapahtuvat virheet ja vaaratapahtumat ovat tavallisia ja haittatapahtumien merkitys korostuu tutkimuksien määrien vuoksi. Laboratoriotutkimuksiin ja näytteenottoon liittyvien haittatapahtumien seurauksena potilaan hoito voi viivästyä tai ennuste heikentyä virheellisen tuloksen tai viivästyneen tutkimuksen takia. Suomessa erilaisia vaaratapahtumia raportoidaan yleensä noin yhden promillen verran näytteenottokerroista. Laboratoriotutkimusten kokonaiskustannukset ovat vuodessa noin 700 miljoonaa euroa ja potilaalle koituvan haitan lisäksi virheiden suorat kustannukset Suomen terveydenhuollolle ovat arviolta vuosittain yli 10 miljoonaa euroa (Hotus- hoitosuositus 2021.)

Suomessa käytetään runsaasti lääkkeitä sairauksien hoitoon sekä erilaisia ravintolisiä ja vitamiinivalmisteita ruokavalion lisänä. Vuonna 2020 lääkkeiden kokonaismyynti oli Fimean julkaiseman Suomen lääketilaston mukaan 3518 miljoonaa euroa, joka pitää sisällään myös vitamiinivalmisteet (Suomen lääketilasto 2020: 3). Toisinaan lääkkeineet tai vitamiinit voivat aiheuttaa yhdessä kliinisen kemian määritysmenetelmän kanssa virheellisiä laboratoriotuloksia. Tällöin on kyseessä yksittäisen vierasaineen ja määritysmenetelmän interaktio. Interaktio tarkoittaa yhteisvaikutusta; kahden tai useamman samanaikaisesti vaikuttavan tekijän esimerkiksi vaaratekijöiden tai lääkkeiden vaikutus, joka poikkeaa samojen tekijöiden erillisten vaikutusten summasta (Interaktio 2016). Englanninkielisissä lähteissä tästä analyttisestä häiriöstä käytetään lyhennettä DLTI, eli Drug/laboratory test interactions.

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen keinoin koostimme tietoa artikkeleista yksittäisien vierasaineiden ja kliinisen kemian määritysmenetelmien interaktioista sekä näiden aiheuttamista virheellisistä laboratoriotuloksista. Työmme aihe on laboratoriotyöskentelyssä aina ajankohtainen ja tutkimuksen aihe valikoitui omista mielenkiinnonkohteistamme. Työtämme voivat hyödyntää terveydenhuoltoalalla työskentelevät henkilöt sekä alan opiskelijat.

2 Vierasaineiden interaktiot kliinisen kemian tutkimuksissa

2.1 Virhelähteet laboratoriotutkimuksissa

Laboratoriotutkimuksissa on monenlaisia virhelähteitä, jotka voidaan karkeasti jakaa preanalyttisiin, analyttisiin sekä postanalyttisiin. Siinä missä preanalyttisiä ja postanalyttisiä virheitä voidaan ennaltaehkäistä huolellisuudella ja varovaisuudella, niin analyttisiä häiriöitä on vaikea ennustaa ja ne on syytä tunnistaa etukäteen.

Vuonna 2012 tehdyssä katsauksessa *A Review of Medical Errors in Laboratory Diagnostics and Where We Are Today*, käsitellään laboratoriotutkimuksia koskevia virheitä ja tilastoja. Katsauksessa todetaan, että laboratoriot ovat potilasturvallisuuden edelläkävijöitä ja alalla on menty eteenpäin viimeisien vuosien aikana. Laadunarviointiohjelmien sekä vakiokäytäntöjen vuoksi laboratoriot toiminnan virheprosentit ovat paljon alhaisemmat kuin yleisesti kliinisessä terveydenhuollossa. Laadun säätely perustuu akkreditointiin, sertifiointiin, laadunvalvontaan, potilaan oikeuksiin, vakiotoimintaprosesseihin sekä terveydenhuollon laatustandardeihin. (Hammerling 2012.)

Katsauksessa arvioidaan virheellisten laboratoriotuloksien prosentuaalisen kokonaisuuden olevan 0,1–3 %:n välillä tutkimuksesta riippuen. Preanalyttisten virheiden osuus näissä oli lähteestä riippuen 46–68,2 %. Artikkelissa esitetään, että noin 7–13 % virheistä johtuu analyttisen vaiheen virheistä. Katsauksessa analyttinen vaihe määriteltiin alkavaksi siitä, kun potilasnäyte valmistellaan laboratoriossa ja päättyväksi, kun laboratoriotyöntekijä tulkitsee ja varmentaa tuloksen. Katsauksessa esiintyneet analyttiset häiriöt jaettiin laitteen toimintahäiriöihin, laadunvalvonnan virheisiin, virheellisiin menettelytapoihin sekä häiriöihin analyttisissä menetelmissä. Ratkaisuksi virheellisten tuloksien vähentämiseen katsaus toteaa, että laboratoriohenkilökunnalla tulee olla riittävän laaja koulutus käytettyihin menetelmiin. Toimivan viestinnän sekä yhteistyön yksiköiden ja laboratoriohenkilökunnan välillä ajateltiin myös vähentävän virheiden mahdollisuutta (Hammerling 2012.)

Lippi, Daves ja Mattiuzzin (2014) mukaan analyttisten menetelmien häiriöitä voidaan tarkastella usealta kannalta ja ne voidaan määritellä seuraavin tavoin:

- mitatun analyytin kliinisesti merkittävä virheellinen tulos, joka johtuu näytteen toisen komponentin vaikutuksesta, kuten esim. lääkeaine
- näytteen komponentin aiheuttama systemaattinen mittausvirhe, joka ei itsessään tuota signaalia mittausjärjestelmään

- analyysimenetelmässä olevan aineen vaikutus, joka aiheuttaa mitatun arvon poikkeaman todellisesta arvosta
- aine tai prosessi, joka muuttaa virheellisesti määritystulosta.

Analyysiä häiritsevät aineet jaetaan endogeenisiin ja eksogeenisiin. Endogeeniset aineet ovat potilasnäytteistä normaalisti löytyviä biologisia osia, kuten aineenvaihduntatuotteita, proteiineja, vasta-aineita, liiallinen analyyttipitoisuutta ja ristiinreagoivat aineita. Eksogeenisiin aineisiin luetaan kuuluvaksi muu, ei luontaisesti näytteeseen kuuluvat, kuten lääkeaineet, suonensisäiset terapeuttiset aineet, näyteputkien antikoagulantit, geelit tms. lisäaineet, entsyymit, säilöntäaineet ja kontaminantit. (Lippi & Davies & Mattiuzzi 2014.)

Potilaiden käyttämät lääkeaineet voivat vaikuttaa laboratoriotutkimusten tuloksiin joko lääkeaineen reagoidessa mitattavan yhdisteen tavoin, jolloin kyseessä on tulosta vääristävä analyttinen vaikutus tai siten, että lääkeaine aiheuttaa fysiologisen muutoksen elimistössä. Käsittelemme tässä opinnäytetyössä ensiksi mainittua tulosta vääristävää analyttistä vaikutusta. Lääkeaineiden aiheuttamien virheellisten tulosten määrä on suuri ja siksi odottamattomien tulosten yhteydessä tulee epäillä potilaan lääkityksen vaikutuksen mahdollisuutta laboratoriotuloksiin. Poikkeava tulos varmennetaan uudella tutkimus tai käyttämällä vaihtoehtoista määritysmenetelmää. (Grönroos & Koskinen 2014.)

Suomenkielistä koottua tietoa vierasaineiden aiheuttamista häiriöistä kliinisen kemian analyttisissä menetelmissä sekä niiden syntymekanismeista ei ole saatavilla. Tieto yhteisvaikutuksista lisää potilasturvallisuutta, sillä laboratoriotulokset vaikuttavat merkittävästi potilaan hoitoa koskeviin päätöksiin. Arviolta noin 70 prosentissa kliinisen työn tilanteista hyödynnetään laboratoriotuloksista saatua tietoa (Niemelä & Pulkki 2014: 14).

2.2 Vierasaineiden farmakokineettiset ominaisuudet

Lääkeaineiden farmakokineettisillä ominaisuuksilla tarkoitetaan lääkeaineiden imeytymistä, jakautumista elimistöön, aineenvaihduntaa ja erittymistä (Farmakokinetiikka 2016). Osa farmakokinetiikkaa on lääkeaineen puoliintumisaika, jolla tarkoitetaan aikaa, jossa lääkeaineen pitoisuus on puolittunut elimistössä. Lyhyenkin puoliintumisajan lääkkeissä saattaa olla pitkä vaikutusaika ja puoliintumisajasta huolimatta vaikutus voi toisissa lääkkeissä kestää jopa kolme vuorokautta, vaikkakin useimmiten vaikutusaika on suhteessa puoliintumisaikaan. (Pelkonen 1996.)

Lääkeaineet ovat elimistölle vieraita orgaanisia molekyyliä. Niiden pitää muuttua monivaiheisen prosessin kautta vesiliukoiseen muotoon, jotta ne pystyvät erittymään elimistöstä pois sapen tai munuaisten kautta. Tätä prosessia nopeuttavat eli katalysoivat metaboloivat entsyymit, jotka ovat keskeisessä asemassa lääkeaineiden eliminaatiossa. (Pelkonen & Raunio 1998.) Lääkeaineiden poistuminen elimistöstä ei ole yksiselitteistä, koska yksilöiden elimistöt toimivat eri tavalla, eikä yhtä täsmällistä lukua puoliintumisajalle voida antaa. Lääkeaineiden eliminoitumisessa suurimmat erot aiheuttavat eroavaisuudet lääkeaineiden eliminoitumisreiteissä. Munuaisten kautta poistuvien lääkeaineiden kohdalla eliminaatioaika on ennustettavissa, jos ihmisen munuaisten toimintakyky on normaali. Mikäli lääkeaine poistuu elimistöstä metaboloitumalla, voivat erot yksilöiden välillä olla suuriakin, koska mm. ihmisten geneettiset ominaisuudet ja ympäristötekijät vaikuttavat esimerkiksi entsyymien aktiivisuuteen tai jopa niiden puutteeseen. Suurilla lääkeainepitoisuuksilla entsyymit voivat myös satureitua ja lääkeaine alkaa kertyä elimistöön. Suuremmalla lääkeainepitoisuudella kestää tuolloin myös pidempään eliminoitua elimistöstä. (Pelkonen 1996.)

2.3 Kliinisen kemian analyysimenetelmät

Laboratoriotutkimukset on jaettu yleisesti erikoisaloittain. Kliinisen kemian laboratoriotutkimuksien perusanalytiikkaa ovat entsyymi-, elektrolyytti-, glukoosi- ja hivenainetutkimukset. Näiden lisäksi kliinisen kemian alaan kuuluvat lääkeaine- ja myrkytysanalyysit, proteiini- ja isoentsyymianalytiikka, elimistön muiden nesteiden ja punktionesteiden kliiniskemialliset tutkimukset ja happoemästaseen tutkimukset. Laboratoriotutkimuksien määrien takia tehdään tutkimuksia isommissa yksiköissä analysaattoreilla, joiden näyttekapasiteetti on suuri. (Kliininen kemia.)

Kemiallisessa laboratorioanalytiikassa käytetään paljon erilaisia mittausmenetelmiä. Tavallisimpia mittausmenetelmiä ovat fotometria ja sen eri sovellukset esimerkiksi spektrofotometria. Näiden lisäksi käytössä ovat immunokemialliset- ja entsyymaattiset menetelmät sekä sähkökemialliset analyysimenetelmät esimerkiksi potentiometria. (Åkerman & Jokela 2014: 49, 54–55, 62–67.)

Fotometria

Fotometrisessä mittausmenetelmässä mitataan valon läpäisevyyttä ja imeytymistä tutkittavassa aineessa. Tutkittavaan näytteeseen absorboitunut valon määrä on suoraan verrannollinen valon kulkutiellä olevan aineen määrään, eli näytteen pitoisuuteen. (Åkerman & Jokela 2014: 49, 54–55.)

Spektrofotometrin toimintaperiaatteena on, että näyteliuosta valaistaan eri aallonpituuksilla ja mitataan valon absorboituminen eli imeytyminen liuokseen. Tätä mittaustapaa käytetään yleensä määriteltäessä jonkin aineen pitoisuutta. (Spektrofotometri.)

Potentiometria

Potentiometrialla mitataan kahden elektrodin välistä jännite-eroa sähkökemiallisessa kennossa. Mittauksessa toisen elektrodin jännite on vakio ja se toimii referenssielektrodina. Toinen elektrodi reagoi spesifisti mitattavaan ioniin ja toimii indikaattorielektrodina. Näyte toimii elektrodien välissä elektrolyyttiliuoksena. Elektrodien välissä oleva membraani läpäisee selektiivisesti mitattavat ionit. Tutkittavien ionien aiheuttamat potentiaalierot kertovat näytteen ionivahvuuden. Menetelmä sopii esimerkiksi pH:n mittaamiseen. (Åkerman & Jokela 2014: 62–63.)

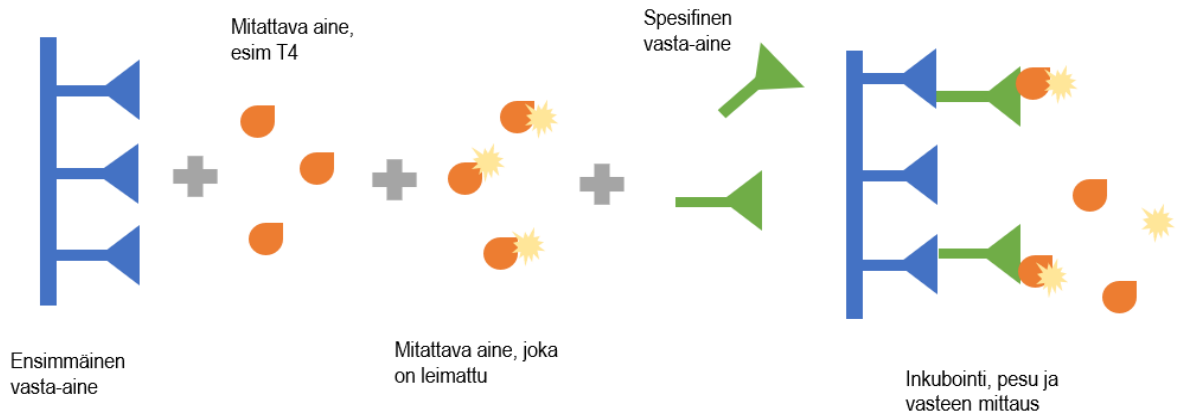
Entsyyimaattiset menetelmät

Entsyyimaattisissa menetelmissä mitataan joko entsyymien pitoisuutta verestä tai käytetään entsyymejä reagensseina katalysoimaan reaktioita. Entsyyimireaktiossa substraatti sitoutuu entsyymin aktiiviseen keskukseen ja sen seurauksena entsyymi-substraattikompleksista muodostuu reaktiotuote, jonka määrää mitataan fotometrialla. (Savolainen & Parviainen 2014: 67–69.)

Immunokemialliset menetelmät

Immunokemiassa on käytössä useita menetelmiä, joissa antigeeni tai vasta-aine on leimattu mitattavalla merkkiaineella kuten esimerkiksi fluoresenssi- tai kemiluminesenssi- leimalla tai entsyymillä. Käytössä on esim. kiinteänfaasin tekniikoita, joissa vasta-aine on sidottuna kuoppalevyssä tai koeputken seinämässä. Menetelmää käytetään esimerkiksi lääkeainepitoisuuksien mittauksissa tai hormonimäärityksissä. (Savolainen & Parviainen 2014: 65–66.)

Yksi immunokemiallinen tekniikka on ns. kilpailuun perustuva menetelmä, joka sopii käytettäväksi pienille molekyyleille esimerkkinä kilpirauhashormoni T4 eli tyroksiini. Tässä tekniikassa reagenssin sisältämä merkattu aine kilpailee näytteessä olevan mitattavan aineen kanssa spesifisen vasta- aineen sitoutumiskohdista, joita on siis rajallinen määrä. Mitä vähemmän näytteessä on mitattavaa ainetta, sitä enemmän merkattu aine pystyy sitoutumaan ja toisin päin. (Renvall 2014.) Kuvassa yksi on havainnollistettu kuvana kilpailuun perustuva menetelmä.



Kuva 1. Kilpailuun perustuva menetelmä. Mukailten Renvall (2014).

Sandwich- tekniikkaa taas käytetään suuremmille molekyyille. Tässä tekniikassa mitattavan aineen tunnistava vasta-aine on sidottu kiinni esimerkiksi magneettipartikkeliin tai kuoppalevyn pohjalle. Mitattava aine sitoutuu tähän vasta-aineeseen. Tutkimuksessa käytettävä toinen vasta-aine on leimalla merkattu ja tämä tunnistaa toisen kohdan mitattavassa suuressa molekyylissä ja sitoutuu siihen. Tätä rakennetta kutsutaan Sandwich- rakenteeksi. Kuvassa kaksi on havainnollistettu kuvan avulla sandwich- tekniikka. Molemmissa edellä mainituissa tekniikoissa inkuboinnin jälkeen pestään sitoutumaton aine pois ja mitataan vaste. (Renvall 2014.)



Kuva 2. Sandwich- tekniikka. Mukailten Renvall (2014).

3 Kirjallisuuskatsaus

3.1 Metatutkimus ja systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Kirjallisuuskatsaus ei ole yksi tapa lähestyä tutkimusmenetelmiä, vaan se on joukko erilaisia tutkimusmenetelmiä, jotka toimivat joko kokemuspohjaisen tutkimuksen osana tai omana menetelmänään. Kirjallisuuskatsaukset voidaan karkeasti jakaa metatutkimuksiin, systemaattisiin kirjallisuuskatsauksiin sekä kuvaileviin kirjallisuuskatsauksiin. Metatutkimuksen kokonaisuuden osina käytetään systemaattista kirjallisuushakua, kirjallisuuden arviointia ja valitun aineiston käsittelyä. Tuotettua aineistoa tarkastellaan myös määrällisesti tilastoinnin menetelmin. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tehdään suora yhteenveto aiemmasta tutkimustiedosta ja molemmissa siis kuvailevasta kirjallisuuskatsauksesta poiketen keskitytään ilmiöiden yleisyyteen. (Kangasniemi & Utriainen & Ahonen & Pietilä & Jääskeläinen 2013.)

3.2 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Tutkimusmenetelmänä kuvaileva kirjallisuuskatsaus on aikaisemman tiedot kokoamista, sen kuvailua ja tarkastelua. Tutkimusprosessin tulosten tarkastelu käsittää menetelmällisen ja sisällöllisen pohdinnan ja tutkimuksen luotettavuuden ja etiikan arvioinnin. Työvaiheita ovat:

- tutkimuskysymyksen tai kysymyksien muodostaminen
- tutkittavan aineiston valinta
- kuvailun rakentaminen
- saatujen tuloksien tarkastelu. (Kangasniemi ym. 2013.)

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on etsiä vastauksia kysymyksiin, joita ilmiöstä tiedetään, selvittää keskeiset käsitteet sekä niiden väliset suhteet. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus soveltuu käytettäväksi erityisen hyvin sellaisiin aiheisiin, jotka ovat hajanaisia ja pirstaleisia. Tällöin tavoitteena voi olla hyvien käytäntöjen edistämiseksi tiedon kokoaminen ja tuottaminen koulutukseen ja kliiniseen työhön. (Kangasniemi ym. 2013.)

Opinnäytetyö toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Työssä käytetty aineisto oli nimenomaan yksittäisiä tutkimuksia eri vierasaineiden ja määritysmenetelmien interaktioista, joten kuvaileva kirjallisuuskatsaus menetelmänä soveltui hyvin juuri tämän

kaltaisen aiheen käsittelyyn. Tämä kirjallisuuskatsauksen muoto on yksi käytetyimmistä ja se perustuu tutkimuskysymykseen, joka on keskeinen osa ja ohjaava tekijä tutkimusprosessissa.

4 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset

Opinnäytetyön tarkoituksena oli etsiä laadukasta, tutkittua tietoa vierasaineiden ja määritysmenetelmien interaktioista ja selvittää miten hyvin niistä tiedetään suomalaisissa lähteissä.

Tavoitteena oli tehdä interaktioista ja näiden aiheuttamista virheellisistä laboratoriotuloksista koosteeksi taulukko, jota voivat hyödyntää terveydenhuoltoalalla työskentelevät henkilöt sekä alan opiskelijat, erityisesti mainittakoon kliinikot ja laboratoriotyöntekijät.

Tutkimuskysymyksiä meillä oli kolme.

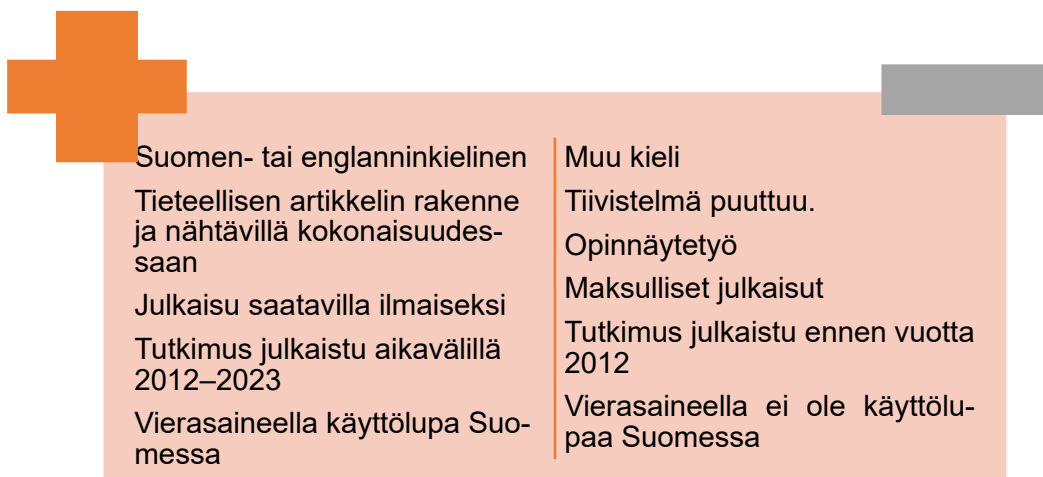
1. Mitkä vierasaineet häiritsevät kliinisen kemian analyysejä?
2. Mikä on määritysmenetelmän ja vierasaineen interaktion muodostama mekanismi, joka aiheuttaa virheellisten laboratoriotulosten syntymistä?
3. Miten määritysmenetelmän ja vierasaineen interaktio vaikuttaa laboratoriotuloksiin?

Kliinisen laboratoriotyön eettisissä periaatteissa terveydenhuollon ammattihenkilönä bioanalyytikon velvollisuuksiin kuuluu kehittää ammattitaitoansa ja ylläpitää ammattitoimintansa edellyttämää osaamista ja omaksua uusia tieteellisiin tutkimuksiin perustuvia menetelmiä ja toimintatapoja (Bioanalyytikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet 2017). Henkilökohtaisia ja ammatillisia tavoitteitamme opinnäytetyössä olivat tiedonhakutaitojen karttuminen, sekä ammatillisen osaamisen ja tutkitun tiedon lisääminen meitä kiinnostavasta aiheesta.

5 Opinnäytetyön menetelmät

5.1 Aineiston valinta

Tiedonhaun aikarajaus oli 10 vuotta eli aikavälillä 2012–2023. Laboratoriotutkimuksissa kehitetään jatkuvasti uusia menetelmiä ja näin varmistui, etteivät löydetyt menetelmät ole vanhentuneita ja aineisto olisi edelleen ajankohtaista. Tutkimuksen laatua varmistettiin valitsemalla luotettava tietokanta. Aineistoa haettiin englannin kielellä PubMedin tietokannasta, jonka artikkelit ovat pääsääntöisesti vertaisarvioituja. Artikkelit valittiin ensin otsikoiden perusteella vastamaan käsiteltävää aihetta ja soveltuvuus varmistui tarkastelemalla lisäksi tiivistelmää. Tiivistelmästä tuli käydä ilmi, että menetelmä soveltuu artikkeliin ja käsittelee etsittyä analyttisen vaiheen interaktiota. Vierasaineella tuli olla käyttöluva voimassa Suomessa ja tämä tarkistettiin mm. Pharmaca Fennicasta. Kuvio yksi sisältää kirjallisuuskatsauksen artikkelien sisäänotto- ja poissulkukriteerit.



Kuvio 1. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Pyrimme monipuoliseen artikkelien hakuun, mutta pian huomasiimme, että hakusanoilla medicinal, drug-related, vitamin ei juuri löytynyt tuloksia. Muita käytettyjä hakusanoja olivat interference, laboratory, test, analytical, error, chemistry, assay, immunoassays, false, results, analyte, plasma, sample, clinical, measure ja results. Englanninkielistä tutkimusaineistoa löytyi runsaasti. Useimmissa näistä tutkimuksissa oli tehty havaintoja yksittäisistä vierasaineiden haittavaikutuksista laboratoriotutkimusten kanssa, mutta suurimmassa osassa tutkimuksia lääkeaine aiheutti fysiologisen muutoksen elimistössä, eikä aineisto tällöin sopinut opinnäytetyöhön. Valitut tutkimusartikkelit olivat hyvin spesifejä ja käsitelivät vierasainetta ja sen analyttisen vaiheen interaktioita määrittämissä menetelmän kanssa. Valintaperusteissa huomiottiin myös käytetyt menetelmät, että

artikkeli piti sisällään juuri kliinisen kemian tutkimuksia. Tieto oli hyvin hajanaista ja vaikeasti löydettävissä. Tiedonhaku ja sen kokoaminen vei hyvin paljon aikaa. Taulukossa yksi esitellään kirjallisuuskatsauksemme tiedonhaun tulokset ja valintaperusteet.

Taulukko 1. Tiedonhaun tulokset ja valintaperuste

Hakusanat	Rajaus	Määrä/ valitut	Tyyli/ Vuosi	Valintaperuste
Kaikki artikkelit löydetty PubMedistä				
(Interference AND Laboratory AND Test AND analytical AND error)	2012–2023 englanti abstrakti	63/3	Tutkimusartikkeli	Tutkimuksen kohde ja menetelmät olivat sopivat.
			Tutkimusartikkeli	Tiivistelmän mukaan sopiva interaktio, jossa vierasaineen antoreitti poikkesi muista.
			Tutkimusartikkeli	Vertailuartikkeli edelliselle.
(Interference AND immunoassays AND false AND results AND analyte)	2012–2023 englanti abstrakti	76/2	Tutkimuskatsaus	Otsikon ja tiivistelmän perusteella ja sopi vertailuarviointiin toisen artikkelin rinnalle
			Tutkimusartikkeli	
(Interference AND plasma AND sample AND clinical AND measure AND results)	2012–2023 englanti	291/2	Tutkimusartikkeli	Artikkelin laajuus ja käytetty laitteisto
			Tutkimusartikkeli	Valittu vertailuartikkeliksi antamaan uutta näkökulmaa tutkittavaan aineeseen.
(Interference AND analytical AND false AND results)	2012–2023 englanti	232/2	Tutkimuskatsaus	Otsikon ja tiivistelmän perusteella
			Kirje toimittajalle	
(Interference AND chemistry AND assays AND plasma AND tests AND results)	2012–2023 englanti abstrakti	230/2	Tutkimusartikkeli	Sopi vertailuartikkeliksi täydentämään toista artikkelia
			Tutkimusartikkeli	Käytetty menetelmä sopi avattavaksi tutkimuksessa.
(Interference AND analytical AND false AND results)	2012–2023	87/2	Tutkimusartikkelit	Otsikon ja tiivistelmän perusteella

Tutkimuksia löytyi yhteensä 979, joista kirjallisuuskatsauksen aineistoksi valikoitui 13 artikkelia, joista 10 oli tutkimusartikkeleita. Tutkimuskatsauksia oli kaksi ja tiivistelmiä yksi. Artikkeleista neljä valikoituivat vertailuartikkeleiksi jo löydetyille vierasaineille, joissa menetelmä ja aine, olivat yhteneviä jo löydetyin aineiston kanssa, että saimme vertailuaineistoa tutkimuksille.

5.2 Sisällönanalyysi ja luokittelu menetelminä

Kirjallisuuskatsauksessa sisältöanalyysiä käytetään lähinnä aineiston järjestämisen apuvälineenä (Tuomi & Sarajärvi 2018: Luku 4.5 Sisällön analyysi apuna systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa). Induktiivisessä, eli aineistolähtöisessä sisällönanalyysissä tutkimuksen kohteena olevaa tietoa voidaan käsitellä moniosaisessa prosessissa, joka alkaa hankitun aineiston redusoinnilla, eli pelkistämällä. Hankittu aineisto pelkistetään sanoiksi tai termeiksi ja aineistosta karsitaan pois epäolennaisuuksia. Tämän jälkeen materiaali klusteroidaan, eli ryhmitellään, jolloin osoitetaan samankaltaisuudet sekä lopuksi abstrahoidaan, eli kootaan käsitteet yhteen ja luodaan yhdistäviä luokkia ja yläkäsitteitä. (Tuomi & Sarajärvi 2018: Luku 4.4.3 Aineistolähtöinen sisällönanalyysi.)

6 Tutkimustulokset

Kerätyistä aineistosta valikoitui kuusi yksittäistä vierasainetta; biotiini, C- vitamiini, hydroksokobalamiini, leflunomidi, metamiisoli ja N-Asetyylikysteiini. Näiden lisäksi valikoitui kaksi vierasaineryhmää, joista ensimmäinen käsitteli kuvantamisen tehosteaineita; gadoliniumpohjaiset yhdisteet ja jodipitoiset tehosteaineet. Toinen ryhmä käsitteli huumausaineseulontoja ja siinä vierasaineita oli lukuisia. Esittelemme tiivistelminä löydetty vierasaineet, avaamme tutkimuksissa käytetyt menetelmät, kuvaamme näiden interaktiot, vertailemme löydetyn aineiston sisältöä sekä niiden päätelmiä keskenään.

6.1 Biotiini

Biotiini on vesiliukoinen B7-vitamiini, josta käytetään myös nimityksiä H-vitamiini ja koentsyymi R. Tämä vitamiini on välttämätön elimistölle ja sillä on keskeisiä tehtäviä aineenvaihdunnassa. Se auttaa mm. elimistöä käsittelemään ravinnon hiilihydraatteja, rasvoja ja proteiineja. Rasvahappoaineenvaihdunnassa biotiinilla on tärkeä tehtävä, sillä se säätelee rasvahappojen siirtymistä mitokondrioon, jossa rasvahappojen oksidaatio tapahtuu. (Vitamiinit 2021.)

Biotiinin puutos on melko harvinaista, sillä biotiinia saadaan lähes kaikista ruoka-aineista. Mainittavia hyviä biotiinin lähteitä ovat mm. kananmuna, maksa, viljatuotteet ja pähkinät. Myös suolistobakteerit tuottavat biotiinia. (Vitamiinit 2021.)

Biotiinin nimitys H- vitamiini tulee suoraan saksalaisista sanoista "haut und haar" eli "iho ja hiukset". Tieteellistä näyttöä biotiinin vaikutuksista, joka auttaisi merkittävästi

kasvattamaan terveitä ja vahvoja hiuksia, ihoa ja kynsiä on rajallisesti. Tästä huolimatta on naisia ja kaljuuntuvia miehiä, jotka syövät biotiinia jopa annoksella 1250- 2500 μ g kahdesti päivässä, kun suositeltava annostus on aikuisille vain 30 μ g/vrk. Suuria biotiiniansiöksiä käytetään myös esimerkiksi MS- taudin hoidossa. (Luong & Male & Glennon 2019.)

Biotiinilla ei ole osoitettu olevan myrkyllisiä vaikutuksia, mutta ravintolisänä suurina määrinä otetut biotiiniansiökset suurentavat plasman biotiinipitoisuutta, joka voi vääristää joitakin laboratoriotutkimusten tuloksia. (Vitamiinit 2021.)

Immunologisessa määritysmenetyksessä siis vasta- aine ja antigeeni ovat vuorovaikutuksessa. Joko vasta- aine tai antigeeni on leimattu merkkiaineella, joita voi olla erilaisia esimerkiksi entsyymi. Menetyksessä mitataan merkkiaineen pitoisuutta ja näin voidaan selvittää tutkittavan aineen pitoisuus. (Savolainen & Parviainen 2014: 83–84.)

Biotiini-streptavidini-tekniikassa biotinyloidut vasta- aineet voidaan havaita biotiinia sitovalla proteiinilla eli streptavidiinilla. Tämä on siis biotiinia sitova proteiini, jolla on korkea affiniteetti eli sidosvoima biotiiniin. Yksi streptavidini voi sitoa jopa neljä biotiinimolekyyliä. (Avidin-Biotin Interaction.)

Normaali biotiinin saanti ruuasta ei vaikuta virheellisesti laboratoriotuloksiin immunologisissa määrityksissä, mutta suuret vuorokausiansiökset 100–300 mg ovat kuitenkin biotiini- streptavidini- kemiaan perustuvissa analyyseissa häiritseviä määriä. Huomioitavaa on kuitenkin, että biotiinitaso, josta aiheutuu vakava häiriö testituloksissa, vaihtelee merkittävästi riippuen tutkimuksesta. Korkea biotiinitaso vääristää mm. seuraavia tutkimustuloksia; kilpirauhaskokeet; kilpirauhasta stimuloiva hormoni TSH ja Tyroksiini, vapaa T4 ja Trijodityroniini, vapaa T3 sekä sydämen merkkiaineet Troponiini T ja NT-proBNP. Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi liiallinen biotiinipitoisuus veressä voi vaikuttaa myös seuraavien tutkimusten tuloksiin virheellisesti joko nostamalla tai laskien tuloksia:

- hormonipitoisuusmääritykset esimerkiksi kortisoli ja testosteroni nostavat tulosta
- kasvainmerkkiaineet esimerkkinä syöpäantigeeni ja eturauhasspesifinen antigeeni laskevat tulosta
- ravintoaineista esimerkiksi ferritiini laskee tulosta, D- vitamiini, B12- vitamiini ja folaatti nostavat tulosta
- tartuntatautiin serologiat esimerkkinä HIV- antigeeni/vasta- aine yhdistelmä ja hepatiitti C- vasta- aine laskevat tulosta
- raskauteen liittyvät merkkiaineet hCG- kasvainmerkki ja raskaus laskee tulosta

- digoksiini nostaa tulosta ja Immunoglobuliini E laskee tulosta. (Luong ym. 2019.)

Esimerkiksi T3 ja T4 kilpirauhashormonitutkimuksissa liiallinen biotiini verinäytteessä kilpailee biotinyloidun immunokompleksin kanssa sitoutumisesta streptavidiinilla päällystettyihin partikkeleihin ja näin ollen johtaa vääriin korkeisiin arvoihin. Kun taas esimerkiksi TSH, Troponiini T ja NT- proBNP määrytyksissä ylimääräinen biotiini täyttää streptavidiinin sitoutumiskohdat, joka näin estää analyytti- vasta- aine- sandwich- kompleksin ja johtaa täten vääriin alhaisiin tuloksiin. (Luong ym. 2019.)

Luong ym. (2019) biotiinia koskevassa tutkimuskatsauksessa todetaan, että vaikka väitettyä hyötyä biotiinin käytöstä ei ole todistettu niin biotiinin käyttö jatkaa kasvuaan ja se on merkittävä häiriötekijä immunologisissa laboratoriotutkimuksissa suurina määrinä käytettynä. Muuta ratkaisua asialle ei ole kuin, että potilaat pidättäytyisivät biotiinin käytöstä ennen laboratoriotutkimuksia tai vähintäänkin tulisi kertoa biotiinin käytöstä. Ongelmallista tämä on silloin kun kyseessä on hätätilanne, tai mikäli potilaalla mitokondrioiden aineenvaihduntahäiriö tai MS- tauti. Mainittakoon kuitenkin, että biotiinin puoliintumisaika on verrattain lyhyt, joten biotiinilisän käyttö tulisi lopettaa vähintään 2 vrk. aiemmin ennen laboratoriotutkimuksia. (Luong ym. 2019.)

Li, Wagar ja Meng (2018) kirjoittamassaan artikkelissa, joka on arvio biotiinin aiheuttamista häiriöistä immunologisissa määrytyksissä tehdään samansuuntaiset havainnot kuin Luong ym. (2019) biotiinia koskevassa tutkimuskatsauksessa.

Biotiini voi häiritä immunologisia laboratoriotutkimuksia sandwich- menetelmässä sekä kilpailuun perustuvassa menetelmässä. Tutkimuksessa kaikki analyytit mitattiin Roche Cobas 8000 e602- järjestelmällä. Tutkimuksia tehtiin sydänmarkkereista, eturauhassyöpämarkkereista, haiman toimintaa mittaavista tutkimuksista, munasarjasyöpämarkkereista, aivolisäkkeen toimintaa mittaavista tutkimuksista, vitamiinipuutostutkimuksista, kasvainmerkkiaineista ja kilpirauhasen kokeista. Sandwich- määrytyksessä alenema tuloksissa on riippuvainen biotiini annoksesta ja virheellisiä alentuneita tuloksia saatiin seuraavista tutkimuksista: insuliini, hCG raskaana olevan naisen istukan tuottama hormoni, PTC prokalsitoniini, PTH parathormoni, TnT troponiini, jota käytetään sydän infarktin toteamisessa, LH luteinisoiva hormoni, proBNP tutkimus, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa, TSH tyreotropiini, CA125 merkkiaine munasarjasyövässä, PSA eturauhasspesifinen antigeeni ja FSH follikkeliä stimuloiva hormoni. Merkittävimmät virheelliset tulokset saatiin troponiini T:n, TSH:n ja FSH tuloksista. (Li & Wagar & Meng 2018.)

Virheellisesti kohonneita laboratoriotutkimustuloksia saatiin taas kilpailuun perustuvassa menetelmässä T3 ja T4 kilpirauhaskokeista sekä B12- vitamiini ja D- vitamiini tuloksista. Näistä merkittävimmät virheelliset korkeat tulokset saatiin T3 eli trijodityroniinistä ja D- vitamiini tuloksista. Tutkimuksessa havaittiin, että mikäli biotiinin saanti terveellä henkilöllä ylittyy yli kolminkertaiseksi normaalista biotiinin saannista niin immuunimääritysten häiriöt voivat olla huolestuttavia. Tämän lisäksi päivittäin otettu 10 mg biotiinilisä aiheutti häiriötä useissa immuunimäärityksissä. Tässäkin tutkimuksessa myös todetaan, että biotiinia käytetään runsaasti ravintolisänä ja näin ollen on riskinä virheellisiin laboratoriotuloksiin ja sitä kautta väärin hoitopäätöksiin. Lääkäreiden tulisi olla varovaisia epänormaalien laboratoriotulosten suhteen potilaiden kohdalla, jotka käyttävät biotiinia suurilla annoksilla. (Li ym. 2018.)

6.2 C- vitamiini

Toiselta nimeltään askorbiinihappo on vesiliukoinen vitamiini, jota saadaan vihanneksista, marjoista ja hedelmistä. Aikuisen C- vitamiinin saantisuositus on 75 mg/vrk. Suurina annoksina C- vitamiinin imeytyminen heikkenee ja turvallisen saannin yläraja C- vitamiinilla on 1000 mg/vrk. (Vitamiinit 2021.) Suurina määrinä otettuna C- vitamiini häiritsee virtsan kemiallisen seulonnan näytteen tulosta laboratoriossa (Kemiallinen seulonta, virtsasta 2023).

C- vitamiini on antioksidantti ja sillä on monia tärkeitä tehtäviä elimistössä se mm. osallistuu kollageenisynteesiin. Kollageenit ovat solun ulkopuolella olevan aineen proteiineja, jotka tukevat ja lujittavat verisuonia, jänteitä, luita, rustoa ja ihon rakennetta. Tämän lisäksi C- vitamiini auttaa raudan imeytymisessä ja on osana geenien toiminnan säätelyssä. C- vitamiinin kliinistä puutossairautta kutsutaan nimellä keripukki, mutta se on kovin harvinainen ja on yhteydessä usein heikkoon ravitsemustilaan. (Vitamiinit 2021.)

Antioksidantti ehkäisee hapettumista. Esimerkiksi elintarvikkeissa se toimii lisäaineena, joka hidastaa ruuan pilaantumista ja elimistössä ehkäisee vapaiden radikaalien haittavaikutuksia. (Antioksidantti 2016.)

Virtsan kemialliseen tutkimukseen käytetään apuna mittatikkuja, jotka päällystetään reagenssilla eri analyyttien mittaamista varten. Näytteen ja reagenssin välillä tapahtuu kemiallinen reaktio, joka usein on hapettumisreaktio ja hapettumisaste on verrannolli-

nen tutkittavan analyysin pitoisuuteen. Mittatikuissa reaktiot tuottavat mitattavia värisävyjä. C- vitamiini virtsassa on siis antioksidantti ja näin ollen voi aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia eri pitoisuuksilla. (Ko ym. 2015.)

Virtsan kemiallinen seulonta eli U- KemSeul on yksi virtsan perustutkimuksista, jossa käytetään yhdistelmäliuskoja, jotka osoittavat useita eri reaktioita. Tämä menetelmä on peräisin jo 1950- luvulta ja liuskoja on ollut saatavilla terveydenhuollossa jo 1980- luvulta lähtien. Tulokset ovat hieman epätarkkoja, mutta mm. reagenssien edullisuus on pitänyt yllä näiden kliinistä käyttöä. (Kouri 2020.)

Seulontaliuska voidaan lukea laboratoriossa reflektanssifotometrillä, joka on visuaalista arviointia tarkempi (Kemiallinen seulonta, virtsasta 2023).

Reflektanssifotometrinen mittausta perustuu entsyymaattisiin reaktioihin, joiden avulla saadaan muodostettua väriä. Tämän värin määrää mitataan heijastuneen valon avulla. (Estridge & Reynolds 2012: 624–625.)

Virtsan kemiallisessa seulonnassa voidaan mitata mm. virtsan glukoosi, ketoaineet, suhteellinen tiheys, punasolut/Hb, pH, proteiinit/albumiini, nitriitti, leukosyytit ja bilirubiini. Tässä tutkimuksessa on useita eri virhelähteitä ja yksi virhelähde on runsas C- vitamiinin käyttö. Tämä aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia leukosyyttien, bakteerien, glukoosin, ja bilirubiinin tuloksissa. (Kouri 2020.)

Unic ym. (2018) tutkimuksessaan tutkivat askorbiinihapon eli C- vitamiinin aiheuttamaa häiriötä virtsan kemiallisen seulan glukoosin, hemoglobiinin, nitriitin ja bilirubiinin tuloksiin. Käytössä oli mittatikut iC hem Velocity, Iris Diagnostics ja Combur- 10M, Roche Diagnostics. Mittatikkujen analysointiin käytettiin analysaattoreita; Iris Diagnostics tikuille Iris IQ200- analysaattori ja Roche Diagnostics tikuille Cobas u411- analysaattori. Lisäksi tutkittiin mittatikkujen vertailukelpoisuutta ja tarkkuutta hemoglobiinin, leukosyyttiesteriinin, glukoosin, bilirubiinin ja proteiinin osalta. Tutkimus tehtiin satunnaisista virtsanäytteistä. (Unic ym. 2018.)

Tutkimuksessa kävi ilmi, että kahden mittatikun tulokset olivat yhteneväiset kaikille testatuille parametreille näytteissä, joissa negatiivinen askorbiinihappo. Näytteet, jotka sisälsivät positiivista askorbiinihappoa tulokset eivät olleet mittatikkujen välillä yhteneväiset hemoglobiinin, nitriitin, bilirubiinin ja proteiinin osalta. Tarkkuus taas ei ollut hyväksyttävä kummassakaan mittatikussa hemoglobiinin ja leukosyyttiesteriinin kohdalla. Tutkimuksessa kävi ilmi, että askorbiinihapon aiheuttamat häiriöt tutkimustuloksissa

vaihtelevat mittatikkujen välillä. Askorbiinihappo aiheuttaa mittatikkutesteissä bilirubiinin, nitriitin, hemoglobiinin ja glukoosin osalta vääriä negatiivisia tuloksia ja on erittäin tärkeä häiritsevä tekijä virtsan kemian analyysissä. (Unic ym. 2018.)

IChem Velocity mittatikkujen tuloksiin askorbiinihappo vaikutti eniten hemoglobiinin tuloksessa pitoisuudella 20 mg/dl ja nitriitin sekä bilirubiinin tuloksessa pitoisuudella 50 mg/dl, kun taas Combur- 10M- mittatikuissa vaikutusta oli eniten glukoosin ja hemoglobiinin tuloksessa pitoisuudella 20 mg/dl ja bilirubiinissa pitoisuudella 50 mg/dl. (Unic ym. 2018.)

Tulokset osoittavat, että jatkossa olisi tarpeen määrittää käytössä olevien virtsan kemiallisen seulonnan tekemiseen tarkoitettujen mittatikkujen diagnostinen tarkkuus ja tämän lisäksi olisi hyvä valita mittatikka, jossa on olemassa askorbiinihappoindikaattori. C- vitamiinia löytyy usein kliinisistä virtsanäytteistä ja pienikin vitamiinilisän käyttö annoksella 350–1000 mg/vrk voi aiheuttaa korkeita askorbiinihappopitoisuuksia ja näin vaikuttaa virtsan hemoglobiinin- ja glukoosimäärityksen tuloksiin virheellisesti. Koehenkilöt, jotka söivät C- vitamiinia annoksella 350–1000 mg/vrk olivat virtsan askorbiinihappopitoisuudet vähintään 25 mg/dl. (Unic ym. 2018.)

Tutkimusartikkelissa ”Influence of Vitamin C on Urine Dipstick Test Results” tehdään tutkimus kolmenkymmenen terveen vapaaehtoisen henkilön avulla. Vapaaehtoiset söivät 1000 mg C- vitamiinia ja heidän virtsanäytteensä tutkittiin C- vitamiini ennen ja jälkeen vitamiinin ottamisen URiSCAN 11- liuskan avulla. Tutkimuksessa tehtiin yhdistetyt virtsanäytteet terveiden vapaaehtoisten virtsanäytteistä, joiden virtsanäyte tulokset olivat normaaleja ja niihin lisättiin ennalta määrättyjen analyyttien pitoisuuksien luomiseksi standardimateriaaleja: veri, bilirubiini, nitriitti, valkosolut ja glukoosi. Tämän jälkeen C- vitamiinitaso nostettiin ennalta määrätylle tasolle. Nämä näytteet testattiin kahdella eri virtsaliuskatestillä; URiSCAN ja Chemstrip- liuskalla. (Ko ym. 2015.)

Tutkimuksessa saatiin samansuuntaisia tutkimustuloksia kuin, mitä Unic ym. (2018) saivat. C- vitamiini aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia eri pitoisuuksilla ja näin voi häiritä merkittävästi virtsaliuskatestejä. Myös tässä tutkimuksessa kävi ilmi, että askorbiinihapon aiheuttamat häiriöt tutkimustuloksissa vaihtelevat mittatikkujen välillä. C- vitamiini aiheuttaa etenkin vääriä negatiivisia tuloksia virtsan verisolulle ja glukoosille, joiden määrityksessä käytetään hapettumisreaktioita. Virheellisiä negatiivisia tuloksia saatiin myös riippuen testiliuskasta ja C- vitamiinimäärästä nitriitti- ja bilirubiinimäärityksessä. Tulokset osoittavat, että virtsanäytteen askorbiinihapon huomiotta jättäminen voi johtaa vakaviin tilanteisiin potilaiden hoidossa erityisesti glukoosin ja veren osalta.

Hyvä ratkaisu ongelmaan olisi C- vitamiinia kestävä testiliuska, jossa olisi C- vitamiini – indikaattori. (Ko ym. 2015.)

6.3 Hydroksokobalamiini

Hydroksokobalamiini, myös muodossa hydroksikobalamiini sekä B12a, on B12-vitamiinin synteettinen muoto, jota voidaan käyttää muun muassa ravintolisänä B12-vitamiinin puutukseen (Vitamin B12a). Sitä on käytetty myös 60-luvulta lähtien antidoottina syanidimyrkytyspotilailla. Syanidikaasu on häämyrkytyksen ohella merkittävin myrkytyksen aiheuttaja tulipaloissa ja sitä syntyy muovin, silkin tai villan palaessa. Syanidi poistuu elimistöstä hydroksokobalamiinin sitoessa sen itseensä muuntuen syankobalamiiniksi, joka suodattuu muuntumattomana virtsan mukana pois elimistöstä. (Myllärniemi ym. 2006.) Plasmanäytteissä hydroksokobalamiini näkyy 24–72 tuntia laitteiden määritysmenetelmistä riippuen, mutta virtsa-analyysissä se voi kestää jopa 28 päivää. Puoliintumisajaksi mainitaan 1,86–26,2 tuntia (Fueyo ym. 2016.)

Cyanokit™ on lääkealan yritys SERB:in tavaramerkki hydroksokobalamiini-infusiokuiva-aineelle (Cyanokit 2020). Artikkelissa Hydroxocobalamin interference in routine laboratory tests: Development of a protocol for identifying samples and reporting results from patients treated with Cyanokit™ tutkittiin potilasnäytteitä lisäämällä niihin ensin hydroksokobalamiinia 1,5 mg/ml, joka vastaa yhden 5 g annoksen jälkeistä pitoisuutta potilaalla ja myöhemmin tutkittiin vaikutusta myös alemmilla pitoisuuksilla. Näytteet tutkittiin käyttämällä erilaisia tutkimusmenetelmiä, kuten kemian analysointoreita, virtsa-analyysiä, hyytymistekijätutkimuksia, hematologiaa ja verikaasulaitteita. Tutkituista 77 näytteestä 27 näytteestä (35 %) löytyi hydroksikobalamiinin aiheuttamaa häiriötä. Niistä 22 näytteessä oli positiivinen häiriö, kun taas 5 näytteessä oli negatiivinen häiriö. Laitteisto ei kuitenkaan ilmoittanut hemolyysistä, vaikka hydroksokobalamiinin ominaisuuksiin kuuluu, että se värjää potilaan kudokset ja kehon eritteet, siis plasmanakin punaiseksi. Tämä värjäävä vaikutus voi kestää viikkoja lääkityksen antamisesta.

Tutkimuksessa käytettiin vapaaehtoisten antamia näytteitä, joissa ei ollut hemolyysiä, lipemiaa tai ikterusta. Näytteitä tutkittiin pareina, joista toisen tulos oli viiterajojen sisällä, ja toisen ulkopuolella viitevälin. Näytteet poolattiin, että saatiin sama pitoisuus kaikkiin vertailunäytteisiin. (Dang ym. 2021.)

Hydroksikobalamiinin aiheuttamat interaktiot näytteissä jaoteltiin prosentuaalisiin perusteiden vähäiseen vaikutukseen, jossa häiriö <10 %, kohtalaiseen vaikutukseen, häiriö 10–20 % ja suureen vaikutukseen, häiriö > 20 %. Kaikista ei saatu prosentuaalista tulosta,

koska laite ilmoitti tason olevan virheellinen. Vertailussa todettiin yli 10 % poikkeama 1,5 mg/ml hydroksokobalamiinipitoisuudella seuraavissa:

- kemian analysaattorilla nousua Mg +30 %, bilirubiini +884 %, uraatti +77 %, Jaffe-menettelmän kreatiniini +39 %, laktaatti +20 %, ja proteiini näytti virhettä. Vastaavasti tason laskua oli tutkimuksissa ALAT >-15 %, ASAT -40 % ja kreatiniinikinaasi -29 %
- virtsatutkimuksissa nousivat 3+ ketonit, veri, ja leukosyytit. Nitraateissa tuli positiivinen tulos
- hyytymistekijöissä nousua oli FiDD +178 %, INR +45 %, aPTT +32 % sekä laskua antiFXa:ssa -30 %
- hematologian analysaattorilla positiivinen muutos löytyi vain hemoglobiinista +19 %. (Dang ym. 2021.)

Radiometer ABL835 verikaasuanalysaattori ilmoitti virheestä tutkimuksissa Hb, CoHb, MetHb, O2Hb, sO2 ja HCT eikä lukemia saatu, mutta pienemmillä pitoisuuksilla saatiin tulokset sO2 -12,7 %, O2Hb -12,9 % ja COHb -42,3 % kun taas MetHb tulos nousi +201,2 %. (Dang ym. 2021.)

Kemian- ja hyytymistekijätutkimuksista löytyivät merkittävimmät poikkeamat. Näytteisiin lisätty hydroksokobalamiini antoi vääriä tuloksia kolorimetrisessä menetelmässä, ja absorptiohuiput olivat fotospektrometrillä mitattaessa aallonpituuksilla 274, 351, 500 ja 526 nm sekä vähäinen absorptio yli 600 nm. (Dang ym. 2021.)

Kolorimetrinen menetelmä perustuu kemiallisesti reagoiviin aineisiin, joita voidaan käyttää analyyttien reaktiivisuuden tutkimiseen. Substraatti muuntuu entsyymien vaikutuksesta muodostaen värillisen yhdisteen, jonka intensiteettiä mitataan fotospektrometrillä eri aallonpituuksilla. (Seo 2005: 344.) Magnesium-, bilirubiini-, uraatti-, kreatiniini-, laktaatti- ja proteiinin määryyksillä ovat absorbanssin aallonpituudet välillä 520–560 nm ja ne osuvat samaan lukemaan hydroksokobalamiinin absorbtion kanssa ja antavat näin virheellisen korkean tuloksen. Vastaavasti ALAT, ASAT- ja CK-määryyksissä absorbanssin aallonpituus on 340 nm ja näissä oli negatiivinen poikkeama. Käytetty analysaattori oli Beckman DxC600. Hyytymistekijöitä tutkittiin Stago Compact-laitteella. Poikkeamat INR:ssä, ja aPTT:ssä olivat tutkijoiden mielestä yllättäviä, koska menetelmä perustuu hyytymäntunnistusjärjestelmään eikä tutkimuksessa osattu esittää suoraa syytä näiden takana. AntiFXa ja FiDD puolestaan perustuvat spektrometriseen menetelmään. Hematologiset analyysit tehtiin Beckman DxH800:lla. Hb on mitattu aallonpituudella 525 nm ja häiriön mekanismi on sama kuin aiemmin kerrottu. (Dang ym. 2021.)

Hydroksokobalamiinihoito aloitetaan usein jo ambulanssissa, jonka vuoksi lääkeannosta edeltäviä näytteitä ei vertailunäytteiksi saada. Potilaan saapuessa hoitoyksikköön, otetaan ilmeisen rutiininomaisesti verikaasuanalyysi sekä myös usein laktaatti. (Myllärniemi ym. 2006). On huomionarvoista, että yhtä CyanokitTM 5 g annosta vastaanuttanut hydroksokobalamiinilisä lisäsi laktaatin kokonaishäiriötä 20 % kemian analysaattorilla. Vastaavaa poikkeamaa ei syntynyt verikaasuanalysaattorilla, joten Dang ym. (2021) tutkimuksessaan suosittelevat, että CyanokitTM hoidettujen potilaiden laktaatti tutkittaisiin verikaasuanalysaattorilla. (Dang ym. 2021.)

Tutkijat suhtautuivat kriittisesti saamiinsa tuloksiin, koska näytteeseen lisätty hydroksokobalamiini ei täysin vastaa ihmiselimistön metabolian mukana tulevia muuttujia. Lisäksi potilaat saavat usein toisen annoksen riippuen tilanteensa vakavuudesta ja tuolloin interaktiot saattavat olla jopa suuremmat kuin tutkimuksessa esitetyt. Tutkimustuloksia ei voi soveltaa muihin laitteisiin menetelmien eroavaisuuksien vuoksi. (Dang ym. 2021.)

Artikkelissa Hemolysis index to detect degree of hydroxocobalamin interference with common laboratory tests tutkimusnäkökulma oli hyvin edellisen kaltainen, mutta Cyanokitin vaikutuksia tutkittiin Architect ci16200 kemian analysaattorilla ja Gem premier 4000 verikaasuanalysaattorilla. Otokoko oli edellistä tutkimusta hieman pienempi. Litiumhepariiniplasmanäytteet poolattiin ja tehtiin useita vertailunäytteitä nousevilla hydroksokobalamiinipitoisuuksilla. Laktaatti-vertailua varten kerättiin fluoridioksalaattiplasmanäytteitä. Näistä tutkittiin yhteensä 20 analyyttiä. Näytteiden hydroksokobalamiinipitoisuudet olivat välillä 359–1286 mg/l, joka vastaa syanidimyrkytyksen hoitoon annettavaa annosta. Merkittävät poikkeavuudet todettiin kemian analysaattorilla seuraavasti:

- 500 mg/l pitoisuudella amylaasin -13,5 %, laktaatin +17 % ja proteiinin +10,8 % mitauksissa
- bilirubiinin – 12,1 % todettiin pitoisuudella 250 mg/l
- kreatiniinin +10,1 %, kreatiinikinaasin -10,4 % poikkeavuudet ilmenivät pitoisuudella 125 mg/l
- konjukoitunut bilirubiini -11,1 % taas pitoisuudella 50 mg/l. (Fueyo ym. 2016.)

Laktaatin ja kreatiniinin prosentuaalinen muutos oli pienempi analyytin pitoisuuksien noustessa ja katoaa korkeilla pitoisuuksilla. Kreatiinikinaasissa on entsymaattinen menetelmä, jossa absorbanssi mitataan 340nm, mutta muissa saman aallonpituuden määrittelyissä ei vastaavaa laskua ollut, joten tutkimuksessa epäillään poikkeaman johdettavan entsymaattisesta menetelmästä. Myös amylaasissa todettiin muutosta, vaikka siinä on eri aallonpituus, kuin hydroksokobalamiinissa, joten kyse saattaisi olla häiriöstä

kemiallisessa reaktiossa. Tutkijoiden mukaan muut poikkeamat johtuivat absorbanssin aallonpituuksien yhtäläisyyksistä analyytin ja hydroksokobalamiinin välillä, kuten edellisessäkin tutkimuksessa. Kemiallisen häiriön laajuus on suhteessa analyytin määrään, mutta vastaava analyytin pitoisuuden vaikutusta ei todettu kolorimetrisissä määrittämissä. (Fueyo ym. 2016.)

Verikaasuanalysaattorilla poikkeamat löytyivät 500 mg/l pitoisuudella karboksihemoglobiinissa -24 % ja 125 mg/l laktaatissa +14 %, mutta jälkimmäisen kohdalla erot eivät tutkijoiden mielestä olleet merkittäviä. CoHb-tulokset ovat samansuuntaisia edellisen tutkimuksen havaintojen kanssa, mutta eivät suoraan vertailukelpoisia näytteiden hydroksokobalamiinipitoisuuksien erojen vuoksi. Verikaasuanalysaattorin toiminta perustuu absorptioon 480-650nm ja hydroksokobalamiini absorboi 524nm. Tässä tutkimuksessa saatiin kuitenkin korrelaatio laitteen ilmoittaman hemolyysi-indeksin ja hydroksokobalamiinipitoisuuden kanssa. Yhteenvedossa todetaan, että bilirubiinitason ja aminotransferaasin virheelliset korkeat arvot voivat johtaa tulkintaan maksavauriosta ja virheellisen alhainen karboksihemoglobiinin taso vaikeuttaa häämyrkytyksen diagnosointia. (Fueyo ym. 2016.)

Pronto online ylläpitämän tilaston mukaan rakennuspaloja oli Suomessa vuonna 2022 yhteensä 1895 kappaletta (Pronto Online-tilastot 2022). Vaikka emme tiedä, kuinka monta tulipalosta pelastautunutta näissä paloissa on ollut, niin kyse on kuitenkin varsin laajasta ongelmasta ja etenkin sairaalalaboratorioissa ja yksiköissä, joissa palovamma-potilaita hoidetaan, tulisi tiedostaa hydroksokobalamiini-interaktiot laboratoriotuloksissa ja annetut annokset tulisi ilmoittaa yksiköistä myös laboratoriohenkilökunnalle, että poikkeaviin tuloksiin osataan suhtautua varauksella ja kliininen päätöksenteko perustuisi todellisiin laboratoriotuloksiin.

6.4 Kuvantamisen tehosteaineet

Kuvantamisessa käytetään tehosteaineita, että saadaan parannettua kuvien laatua ja tutkittavat rakenteet paremmin erottumaan toisistaan. Gadolinium on magneettikuvauksien tehosteaineista yleisin ja suurin osa suonensisäisesti annettavista kontrastiaineista on gadoliniumpohjaisia yhdisteitä. Magneettikuvauksissa tehosteaineita käytetään laajasti, noin 30 %:ssa magneettitutkimuksia. (Parviainen & Ovissi & Helanterä 2018.)

Jodipitoisia tehosteaineita käytetään röntgenkuvauksissa. Jodi annostellaan tavallisesti laskimoon, mutta voidaan annostella myös ruuansulatuskanavaan, joko suun kautta tai katetrilla. Tavallisesti jodipitoisista kontrastiaineista ei ole haittaa, mutta ne saattavat

aiheuttaa yliherkkyyksireaktion. Terveellä ihmisellä sekä jodi, että gadolinium poistuvat elimistöstä virtsan mukana munuaisten suodattamana. (Varjo- ja tehosteaineet 2019.)

Artikkeli Interference of medical contrast media on laboratory testing on yleiskatsaus, joka käsittelee usean tutkimuksen tuloksia kuvantamistutkimuksissa käytettävien varjoaineiden aiheuttamista häiriöistä laboratoriotutkimuksissa. Kuvantamistutkimuksissa käytössä ovat yleisimmin orgaaniset jodimolekyylit sekä gadoliniumvarjoaineet. Näiden edellä mainittujen aineiden on osoitettu aiheuttavan eriasteisia häiriöitä joidenkin laboratorionkoekoiden kanssa. Mittaushäiriöt ovat monimutkaisia ja monitahoisia ja niihin liittyy erilaisia mekanismeja. Häiriö voi olla:

- immunokemiallinen, jolloin yhdiste tai sen metaboliitit ristireagoivat analyytin kanssa
- reaktiohäiriö, jolloin yhdiste tai sen metaboliitit katalysoivat tai estävät jonkin immunokemiallisen- tai kemiallisen reaktion vaihetta
- fotometrinen, jolloin yhdisteellä tai sen metaboliiteilla on absorptiopiikit, jotka ovat päällekkäisiä mitatun kromogeeniin kanssa
- laimennusvaikutus, jolloin infuusiomäärä vaikuttaa tulokseen. (Lippi ym. 2014.)

Jodivarjoaineet voivat aiheuttaa virheellisen korkeita sydäninfarktin diagnostiikassa käytetyn troponiinimäärityksen tuloksia eli TnI arvoja immunomäärityksessä. Jodivarjoaineet voivat vaikuttaa myös näytteen laatuun, sillä ne ovat suuren tiheyden omaavia molekyylejä ja näin ollen ne voivat lisätä plasman tai seerumin tiheyttä niin paljon, että se ylittää näytteenottoputken geelierottimen tiheyden. Tällöin geeliesteen muodostuminen näytemarkiisiin ja verisolujen välille ei onnistu oikein vaan geeli jää kellumaan osittain tai jopa kokonaan seerumin tai plasman päälle. Gadoliinivarjoaineiden häiriöitä ovat mm. negatiiviset poikkeamat kalsiumin ja sinkin määrityksessä kolorimetrisella määritysmenetelmällä sekä positiivinen poikkeama jaffe- menetelmällä kreatiniinissa. (Lippi ym. 2014.)

Tyypillisesti varjoaineiden puoliintumisaika on noin 2 tuntia, joten varjoaineiden mahdolliset häiriöt laboratoriotutkimuksissa voidaan välttää, joko näytteiden ottamisella ennen kuvaustutkimusta, varjoaineiden elimistöstä poistumisen jälkeen tai suosia määrittäviä, jotka ovat todettu olevan epäherkkiä tällaisille häiriöille. (Lippi ym. 2014.)

Tutkimuksessa Effects of two types of medical contrast media on routine chemistry results by three automated chemistry analyzers tutkittiin kahden jodipitoisen varjoaineen vaikutusta 28:aan kemian analyysiin kolmella eri analysaattorilla. Tutkittavat varjoai-

neet olivat Lopamiro, jonka vaikuttava aine on iopamidoli ja Omnipaque, jonka vaikuttava aine on joheksoli. (Park & Hoon Rim & Yim & Lee & Kim 2017.) Omnipaque on käytössä Suomessa ja se on vesiliukoinen trijodi (Omnipaque 2022). Tutkimuksessa käytössä olleet analysaattorit olivat Hitachi 7600, AU5800 ja Cobas c702. Varjoaineiden annosriippuvaisten vaikutusten arvioimiseksi iopamidolia ja joheksolia lisättiin seeruminäytteisiin, joiden loppupitoisuuksiksi tuli 1,8 %, 3,6 %, 5,5 %, 7,3 % ja 9,1 %. (Park ym. 2017.)

Tutkimuksessa kävi ilmi, että orgaanisten varjoaineiden aiheuttamat häiriöt ovat minimaalisia, eikä niiden vaikutus ole merkittävä rutiinikemian tuloksiin, lukuun ottamatta kokonaisproteiinia ja seerumin rautaa. Lopamirolla ilmeni kokonaisproteiinimäärityksessä biureettimenetelmällä positiivinen poikkeama kaikilla kolmella analysaattorilla, kun taas Suomessakin käytössä olevalla Omnipaquella ei. Seerumin rauta, joka mitattiin kolorimetrisellä menetelmällä negatiiviset poikkeamat tulivat Lopamirolla Hitachi 7600 ja AU5800 analysaattoreilla ja Omnipaquella AU5800- analysaattorilla. Tässä tutkimuksessa mittausmenetelmä oli kaikissa sama, mutta yhdisteet, joita käytetään muodostamaan kompleksi raudan kanssa ovat erilaisia, joten mahdollisesti yksi syy tulosten poikkeavuuksissa on tässä. Tuloksissa oli myös epäilyä, että jokin tuntematon materiaali kolmessa tutkitussa poolissa häiritsee varjoaineiden sijaan. Tulosten perusteella tutkijoiden mielestä olisi hyvä soveltaa joustavaa lääketieteellistä arviointiprosessia potilaille, jotka vaativat sekä laboratoriotestejä että kuvantamistutkimuksia, mikä minimoi tiukkojen säännösten tarpeen peräkkäisissä testeissä. (Park ym. 2017.)

Tuloksista poiketen Pharmaca fennica varoittaa myös, että varjoaineet suurina pitoisuuksina saattavat vaikuttaa seerumin ja virtsan bilirubiinin, proteiinien tai epäorgaanisten aineiden (esim. rauta, kupari ja fosfaatti) laboratoriotutkimuksia. Eikä mainittuja laboratoriotutkimuksia pitäisi tehdä tutkimuspäivänä (Omnipaque 2022.)

6.5 Leflunomidi

Leflunomidi on solunsalpaajalääke, joka estää T-solujen jakautumiseen tarvittavan pyrimidiinin DNA-tuotantoa. T-solujen proliferaatio on yksi päätekijä kroonisen reumatulehduksen alkamisessa sekä tulehduksen ylläpidossa. (Nordström & Konttinen 2000.) Leflunomidia käytetään mm. nivelreuman pitkäaikaishoidossa ja kaupanimiä ovat Arava® ja Leflunomide® (Leflunomidi).

Hubeek ym. (2012) kirjeessään toimittajalle toteavat havainneensa alhaisia ionisoituneen kalsiumin tuloksia munuaisensiirron saaneilla potilailla, joita kaikkia hoidettiin Leflunomidilla. Potilailla ei ole ollut hypokalsemian kliinisiä oireita ja kalsium lisän saamisesta huolimatta potilaiden tulokset eivät normalisoituneet. Huomioitavaa on, että kalsiumin ja albumiinin kokonaistasot olivat kuitenkin normaalirajoissa. Tutkimukset tehtiin Rapidlab- 1265 Siemens analysaattorilla eikä laitteessa, Ca-ion-elektrodissa tai laadunvalvontatuloksissa havaittu ongelmia. Mahdollisen analyttisen häiriön tutkimiseksi he olivat mitanneet ionisoituneen kalsiumin pitoisuuksia kolmella eri Rapidlab- 1265 Siemens analysaattorilla. He saivat tulokseksi vaihtelevia tuloksia, mutta kaikki tulokset olivat vertailuvälin alapuolella. Näytteet tutkittiin myös toisella analysaattorilla: Abbot iSTAT ja tulokset olivat vielä enemmän laskeneet verrattuna Rapidlab- 1265 Siemens analysaattorilla saatuihin mataliin arvoihin. Tutkimuksessa havaittiin, että koska Leflunomidi metaboloituu teriflunomidiksi, tämä taas häiritsee Ca-ion-elektrodin toimintaa ja näin vaikuttaa virheellisesti ionisoituneen kalsiumin tuloksiin. Vaikutuksen havaittiin olevan pitoisuudesta riippuvainen ja oli voimakkain alueella 50- 200Mg/ml. Tutkimuksessa tehtiin myös samat kokeet käyttämällä ABL800-FLEX- verikaasuanalysaattoria ja tällä laitteella ei havaittu ionisoituneen kalsiumin pitoisuuksissa laskua, joten tästä voidaan päätellä, että häiriö riippuu Ca-ion-elektrodin tyypistä. (Hubeek & Abrahams & de Bruin Kemperman 2012.)

Myös Huslabin ohjekirjassa ionisoituneen kalsiumin määrittämisessä plasmasta todetaan samaa, eli teriflunomidi häiritsee ionisoituneen kalsiumin määrittäystä, sillä se vaikuttaa Ca-ion-elektrodin toimintaan ja näin aiheuttaa virheellisen pieniä ionisoituneen kalsiumin pitoisuuksia Abbot iSTAT ja Siemens RapidLab-verikaasulaitteilla. Ionisoituneen kalsiumin määrittäminen antaa kliinikolle tietoa mm. postoperatiivisessa tai tehohoidon seurannassa ja voi virheellisellä tuloksella johtaa väärin hoitopäätöksiin. (Kalsium, ionisoitunut, plasmasta.)

6.6 Metamitsoli

Kauppanimeltään Suomessa Litalgin, jota käytetään yleensä ruoansulatuskanavan sekä sappi- ja virtsateiden äkillisten kiputilojen hoitoon. Lääkkeen on havaittu joskus häiritsevän luuytimen toimintaa, joka ilmenee veren valkosolujen määrän vähenemisenä eli agranulosytoosina. (Litalgin 2022.) Metamitsoli on kielletty Ruotsissa, Yhdysvalloissa ja Isossa-Britanniassa edellä mainitun riskin vuoksi (Luna- Záizar ym. 2015). Suomessa myyntilupa lääkkeelle kuitenkin on.

Luna- Záizar ym. (2015) tutkivat metamitsolin ja kahden muun lääkkeen in vitro vaikutusta ja mahdollista häiriötä seerumin glukosin, urean ja kreatiniinin mittauksissa. Näytteet tutkimusta varten kerättiin kahdeksalta terveeltä vapaaehtoiselta, jotka eivät käyttäneet mitään lääkkeitä. Näytteet sentrifugoitiin ja analytyt mitattiin perusseerumi-poolista, johon oli lisätty lääkkeitä subterapeuttisilla eli lääkeainetta annetaan vähemmän, kuin mitä sitä käytetään sairauksien hoidossa, terapeuttisilla ja toksisilla annoksilla. Glukoosi ja urea mitattiin heksokinaasi/G- 6PDH ja ureaasi/GLDH kineettisiä määrityksiä vastaavaksi. Seerumin kreatiniini mitattiin jaffe- menetelmällä ja entsyymaattisella kuivakemialla. Analysointoreina oli IL- Monarch, joka perustuu jaffe- menetelmään ja Vitros DT60-II, joka perustuu entsyymaattiseen menetelmään. Tutkimuksessa havaittiin metamitsolilla IL- Monarch- analysointorilla kaikilla annoksilla positiivinen häiriö kreatiniinille. Vitros DT60-II- analysointorilla havaittiin taas negatiivinen häiriö kreatiniinin terapeuttisilla metamitsoli- annoksilla. Glukoosi- ja ureamittauksissa ei havaittu merkittäviä eroja. Tutkimuksessa todetaan vielä, että luotettavat kreatiniiniarvot ovat välttämättömiä glomerulusfiltraationopeuden arvioinnissa. Epätarkat eGFR- tulokset voivat muuttaa potilaan ennustetta ja hoitoa, jolla on krooninen munuaissairaus. Yhteenvetona todetaan lopuksi, että metamitsolin vaikutus on vakava ongelma kreatiniinin mittauksissa IL- Monarch- ja Vitros DT60-II- analysointoreilla. (Luna- Záizar ym. 2015.) Metamitsolin häiriövaikutus kreatiniinin määrittämenetelmään on monimutkainen ja monivaiheinen reaktio, joka liittyy metamitsolin vaikuttavan aineen metaboliaan (Bagnoud & Reymond 1993).

Huslab- laboratorion ohjekirjassa kreatiniini plasmasta todetaan, että metamitsoli (kauppanimi Litalgin) häiritsee kreatiniinin määrittämenetelmää ja näin ollen näyte suositellaan otettavaksi ennen metamitsolin ottamista (Kreatiniini, plasmasta 2023). Huslab- laboratoriossa on käytössä entsyymaattinen menetelmä kreatiniinin mittauksessa.

6.7 N-Asetyylikysteiniini

N-asetyylikysteiniini, (myöhemmin myös NAC), on synteettinen paranneltu muoto luonnollisesta kysteiniini-aminohaposta, jonka kysteiniiniaminotyyppien on liitetty asetyyliryhmä. NAC on Suomessa käytössä Farmaca Fennican lääkeluettelon mukaan hengitystiesairauksien hoitoon ja tämä on myös Aholan & Lapaton (1999) artikkelissa N-asetyylikysteiniini: uusia käyttömahdollisuuksia vanhalle aineelle, mainittu alkuperäiseksi käyttöaiheeksi. Yskänlääkkeessä N-asetyylikysteiniinin tehtävä on muuttaa limaa juoksevammaksi ysköksen rikkisiltoja rikkovan vaikutuksensa vuoksi ja lisäksi se parantaa myös fagosytoivien solujen toimintaa keuhkoissa. (Ahola & Lopatto 1999.)

Antioksidanttinkin toimivalla N-asetyylikysteiniinillä on useita käyttötarkoituksia, mutta tunnetuin lienee sen käyttö parasetamol-myrkytyksiin antidoottina muun muassa sen parasetamolin metaboliatuotteita (NAPQI) inaktivoivien ominaisuuksien vuoksi. Lisäksi sen arvellaan parantavan maksan verenkiertoa. Myrkytyksen varhaisessa vaiheessa aloitettu suonensisäinen NAC-hoito voi estää maksavaurion aiheutumisen vakavissakin yliannostustapauksissa (Ahola & Lopatto 1999.) Infusiona annettava NAC-aloitusannos terveellä ihmisellä on 150 mg/kg ensimmäisen tunnin aikana ja kokonaisannos 300 mg/kg/25 h (Valli & Parry 2022).

Artikkelissa N-acetylcysteine interference of Trinder-based assays tutkimuskohteena oli N-asetyylikysteiniin vaikutus Trinder-reaktioon perustuvissa määrittelyissä COBAS 8000 kemian analysaattorilla. Tutkittuja määrittelyjä olivat entsyymaattinen kreatiniini, kokonaiskolesteroli, HDL- ja LDL-kolesterolit, triglyseridit sekä virtsahapot. Tutkimuksessa tehtiin takautuva katsaus 49:n kuukauden parasetamol-myrkytysten yhteydessä annetun NAC-hoidon vaikutuksiin ja etsittiin litiumhepariiniplasmanäytteistä NAC-pitoisuuksia, jotka alentavat tuloksia kymmenellä prosentilla. Käytössä ollut NAC-hoitoprotokolla oli 150 mg/kg aloitusannos 1 tunnin aikana, jota seurasivat ylläpitoannokset 50 mg/kg 4 tunnin ajan ja 100 mg/kg 16 tunnin ajan. (Genzen & Hunsaker & Nelson & Faine & Krasowski 2015.)

Tutkimuksessa kävi ilmi, että triglyseridi-arvo aleni jo 570 mg/l pitoisuudella. Kreatiniini aleni 790 mg/l, kokonaiskolesteroli 740 mg/l, virtsahapot 1100 mg/l, HDL 1760 mg/l, LDL 2900 mg/l. Kontrollimäärittelyinä olivat glukoosi- sekä veren ureatyyppitesti, joista jälkimmäiselle ei löytynyt suoraa vastinetta suomalaisista laboratorioista. Kontrollitutkimusten tulokset eivät merkittävästi muuttuneet 10 000 mg/l pitoisuudellakaan. (Genzen ym. 2015.)

Tutkijat totesivat tutkimuksessaan farmakokineettisen tutkimuksen perusteella, että parasetamolimyrkytyksen hoitoon käytetyllä protokollan mukaisella annostuksella, päästään plasman asetyylikysteiniinipitoisuuksiin, jotka häiritsevät artikkelissa mainittujen laboratoriotutkimusten tuloksia. Annos on vastaava kuin Suomessa parasetamolimyrkytykseen käytetty annostus. Plasman NAC maksimipitoisuudet olivat hoidon jälkeen vaihteluvälillä 304–875 mg/l ja kahdessa tunnissa laskivat useimmiten alle 300 mg/l. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa plasman pitoisuuksia mitattiin 600 mg:n NAC:n IV-injektion jälkeen 3 minuutin aikana. Tässä tutkimuksessa NAC:n huippupitoisuudet plasmassa eivät ylittäneet 100 mg/l. (Genzen ym. 2015.)

Pharmaca fennican lääketietokannassa on maininta, että suun kautta yskänlääkkeenä käytettävällä 600 mg asetyylikysteiiniä sisältävällä poretabletilla saavutetaan 4,6 $\mu\text{mol/l}$ huippupitoisuus plasmassa 60 minuutin kuluttua (Bisolaclar 2023). Pitoisuus on muunnettuna 0,75 mg/l ja näin ollen melko kaukana esimerkiksi 570 mg/l pitoisuudesta, joka aiheuttaisi muutoksia triglyseriditulokseen, joten NAC vaikuttanee laboratoriotutkimuksiin vain, kun sitä käytetään parasetamolimykytysten tapaan suurina annoksina. Samaa tulokseen oraalisen lääkityksen matalista pitoisuuksista päätyivät myös Genzen ym. (2015) tutkimuksessaan. 600 mg kerta-annoksella päädyttiin alle 20 mg/l plasman pitoisuuksiin kaikilla tutkituilla potilailla.

Koska tutkimuksessamme meitä kiinnostaa myös, miten helposti tieto on löydettävissä suomalaisista lähteistä, niin on huomionarvoista, että myös HUSLABin tutkimusohjekirjan mukaan NAC saattaa etenkin suurina pitoisuuksina häiritä fotometristä entsymaattista menetelmää, jota käytetään useissa tutkimuksissa, kuten esimerkiksi plasman kreatiniinin, kolesterolin määrittämistä ja antaa näissä liian matalia tuloksia. (HUSLAB Tutkimusohjekirja hakusanalla Asetyylikysteiini). Tämä tieto on samassa linjassa löytämiemme tutkimustuloksen kanssa. Genzen ym. (2015) tutkimuksen tapaan myös Pharmaca Fennicassa mainitaan NAC:n mahdollinen vaikutus salisylaatin kolorimetrisen määrittämiseen ja virtsan ketoainemäärittämiseen.

Tämä artikkeli löytyi ohi varsinaisen haun, mutta kiinnostavan aihepiirin ja sopivan menetelmän vuoksi valitsimme tämän silti mukaan vertailuartikkeliksi edelliselle. NAC:iä on tutkittu myös käytettäväksi nefroprotektiivinä varjoaineena käytetyn jodin aiheuttamassa akuutissa munuaisvauriossa, mutta tutkimuksissa on saatu toisistaan poikkeavia tuloksia. Artikkelissa N-Acetylcysteine Interference With Creatinine Measurement: An In Vitro Analysis, kreatiniinitulosten eroavaisuuksien arvellaan johtuvan Jaffe- ja entsymaattisen menetelmien antamista eri tuloksista. Myös tässä tutkimuksessa saadaan entsymaattisessa menetelmässä jo aiemmin kuvattu kreatiniinitason lasku plasman suurissa NAC-pitoisuuksissa. Entsymaattisessa menetelmässä tulokseksi tuli 10 % lasku kreatiniiniarvoissa, kun NAC-pitoisuus ylitti plasmassa 400 mg/l. Tämä vastaa noin 65 $\mu\text{mol/l}$. Interaktio toistui näyttöiden kreatiniinitasosta riippumatta. Jaffe-menetelmällä vastaavaa muutosta ei tapahtunut. Lähes kaikissa suurimmissa suomalaisissa laboratorioissa on käytössä entsymaattinen menetelmä Jaffe-menetelmän sijaan, Artikkelissa mainitaan NAC:n puoliintumisajaksi 5,6 tuntia. (McCudden ym. 2021).

Artikkelin mukaan käytettyjen menetelmien eroavaisuudet selittäisivät ristiriitaiset tulokset akuutin munuaisvaurioiden hoitoa koskevassa kirjallisuudessa ja NAC:n kreatiniinitasoa laskevat ominaisuudet entsymaattisessa menetelmässä tulisi huomioida, kun

sitä käytetään nefroprotektiivinä varjoainekuvauksissa. Nefroprotektiivisen aineen tulisi estää plasman kreatiniinipitoisuuden nousu. (McCudden ym. 2021).

Kreatiniinipitoisuutta käytetään akuutissa munuaisvauriossa merkkiaineena ja pitoisuutta seuraamalla määritellään vaurion vaikeusaste. Suomalaisessa Käypä hoito -suosituksessakin kehoitetaan kuitenkin akuutin munuaisvaurion kohdalla huomioimaan NAC:in kreatiniinitulostasoja alentava vaikutus ja todetaan kreatiniini epäluotettavaksi mittariksi NAC-hoidon yhteydessä. (Munuaisvaurio 2020).

Artikkeleissa käytetty entsyymaattinen menetelmä eli Trinder päätepiestereaktio on menetelmä, jossa lopputuloksena on värireaktio. Cobasin laitevalmistaja Roche selittää trinder-reaktion kreatiniini tutkimuksessa seuraavasti: Vetyperoksidi reagoi yhdessä 4-aminofenatsonin ja fenolijohdannaisen kanssa. Reaktiota katalysoi peroksidaasientsyymi ja muodostuu kinoni-imiini kromogeeni. Muodostuneen kromogeenin, eli väriaineen voimakkuus on suoraan verrannollinen näytteen pitoisuuden kanssa ja tämä mitataan fotometrisesti. (CREP2 Cobas 2019).

Artikkelissa N-Acetylcysteine Interference with a Glucose Dehydrogenase Linked Glucose Meter tutkittiin myös infuusiona toteutetun NAC-hoidon vaikutusta veren glukoosimittausmenetelmiin. Tutkimuksen kohteina olivat laitevalmistaja Roche:n Accu Chek Inform II glukoosipika-analysointilaitteet sekä perinteiset laboratoriomenetelmät. Laboratoriomenetelminä käytettiin Radiometer ABL 837 verikaasuanalysointilaitteen oksidaasiglukoosimittausmenetelmää kokoveresta sekä Roche Cobas 502 analysointilaitteella plasman heksokinaasimenetelmää. (Lyon & Lyon 2021.)

Heksokinaasimenetelmä on entsyymaattinen substraattimenetelmä, jossa heksokinaasi katalysoi näytteessä olevan glukoosin ja ATP:n glukoosi-6-fosfaatiksi, jonka taas glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi katalysoi NADH:ksi. Reaktion muodostama NADH-pitoisuus on verrannollinen glukoosipitoisuuteen ja mitataan spektrofotometrisesti 340nm aallonpituudella. (Duxbury 2003.)

Laitevalmistaja Roche:n manuaalista ei löydy Accu Chek Inform II:n menetelmäperiaatteesta tietoja, mutta yleinen toimintaperiaate verensokerimittareissa on biosensoriteknologia. Verensokerimittareissa tapahtuu entsyymireaktio, jossa glukoosioksidasi reagoi veren glukoosin kanssa aiheuttaen sähköjännitteen, jonka muutos on suhteessa näytteen glukoosipitoisuuteen (Verensokerimittarit 2022).

Tutkimuksessa jäljiteltiin pitoisuuksilla parasetamolimyrrykytyksiin käytettävät NAC-anoksia ja todettiin, että kokoveren NAC-pitoisuus 407 mg/l suurentaa merkittävästi glukositolosta Accu Chek-verensokerimittarilla mitattaessa. Positiivinen poikkeama oli jopa 77 % luokkaa, mutta tulos on kuitenkin riippuvainen myös veren glukosipitoisuudesta ja korkeammalla glukosipitoisuudella poikkeama ei ollut enää niin suuri. NAC:n vaikutus glukosin mittaukseen näyttää liittyvän mittarin glukosidehydrogenaasimenetelmään, ja tutkimuksessa arvellaan sen liittyvän pyrrolokinoliinikiniiniin jota käytetään liuskoissa glukosin havaitsemiseen. Vastaavaa nousua ei todettu glukosioksidaasi- ja heksokinaasimenetelmissä. (Lyon & Lyon 2021.) Suuri positiivinen poikkeama saattaa johtaa virheellisiin päätelmiin esimerkiksi insuliinipotilaan hoidossa ja tuolloin annettava insuliiniannos voi olla potilaalle kohtalokas. Pitäisimme tätä suuren riskin häiriönä.

6.8 Vierasaineet huumausaineseulontatutkimuksessa

Huumeiden väärinkäytön määrittämiseksi voidaan tehdä laboratoriossa virtsan huumausaineseulontatutkimus. Tässä tutkimuksessa käytetään immunologista määrittystä, joka on edullinen ja nopea tutkimusmenetelmä. Immunomäärityksissä voi kuitenkin tulla vääriä positiivisia tuloksia eri lääkaineista johtuvista ristireaktioista. Ristireaktion positiivinen raja vaihtelee eri lääkaineilla. Ristireaktio johtuu usein rakenteellisesta samankaltaisuudesta eli vasta-aine reagoikin määritettävän antigeenin sijasta jonkun toisen molekyylin kanssa esimerkiksi toisen lääkaineen kanssa. Toisinaan virheellisen tuloksen syynä voi olla myös lääkaineenvaihduntatuote. (Saitman & Park & Fitzgerald 2014.)

Huumeeseulonta tutkimuksessa tutkitaan mm. seuraavia päihteitä: amfetamiini, kannabis, bentsodiatsepiinit ja opiaatit. (Huumeeseulonta 2022.)

Saitman, Park ja Fitzgerald (2014) ovat tehneet laajan kirjallisuuskatsauksen vuonna 2014, joka käsitteli ja selvensi ristireaktiivisuusongelmia huumeeseulontatutkimuksissa. Tutkimuksen hakuun sisällytettiin kaikki vuoden 2000 jälkeen julkaistut artikkelit. Näitä löytyi 173 artikkelia, joista suodatettiin artikkelit, jotka koskivat nimenomaan vääriä positiivisia tuloksia virtsan immunomäärityksissä. Käsiteltäväksi jäi kirjallisuuskatsaukseen 62 artikkelia. Taulukossa kaksi on esitetty tämän kirjallisuuskatsauksen tulokset. (Saitman ym. 2014.)

Taulukko 2. Huumausaineinteraktiot

Lääkeaine	Tutkimus	Tulos
Bupropioni Labetaloli Metformiini Ofloksasiini Tratsodoni	Huumausaineseulonta Amfetamiini	Virheellinen positiivinen tulos
Sertraliini	Huumausaineseulonta Bentsodiatsepiini	
Efavirents Ibuprofeeni Naprokseeni	Huumausaineseulonta Kannabinoidi	
Amisulpridi Sulpiridi Kodeiini Dihydrokodeiini Morfiini Metadoni Morfiini-3-glukuronidi Difenhydramiini Levofloksasiini Ofloksasiini Enoksasiini Gatifloksasiini Moksifloksasiini Siprofloksasiini Norfloksasiini Morfiini Naloksoni Pentatsosiini Psykotrooppiset lääkkeet Ketiapiini Rifampisiini Tapentadol Tramadol Verapamiili	Huumausaineseulonta Opiaatit	

Koska immunologiassa seulontatesteissä on ristireaktioista johtuva väärin positiivisten tuloksien riski, niin esimerkiksi Fimlab- laboratorioissa positiiviset tulokset varmistetaan massaspektrometrialla. (Huumesulonta 2022.)

Joillakin palveluntarjoajilla voi olla rajalliset tiedot immuunimäärityksen ristireaktiivisuudesta, jolloin ongelmaksi voi tulla potilaiden väärät positiiviset huumesulontatulokset. Tällöin potilaat voivat menettää mahdollisuutensa kuntoutusohjelmiin, heidät voidaan irtisanoa väärin perustein tai he kärsivät terveydenhuoltohenkilökunnan puolueellisuudesta luottamuspulan vuoksi. (Saitman ym. 2014.) Tämän vuoksi olisi erityisen tärkeää terveydenhuollossa toimivien ammattilaisten olla tietoisia immunologisten seulontatesten virhelähteistä.

Sinänsä ei ole kovinkaan yllättävää, että osa listassa luetelluista aineista antavat huumausaineeseulonnassa positiivisen tuloksen, koska esim. morfiini, kodeiini, metadoni ja Tramadol ovat opiaatteja. Morfiini ja kodeiini ovat luonnollisia opiaatteja, jotka valmistetaan raakaopiumista ja metadoni on synteettinen valmiste. Kaikilla näillä on lääkinällistä käyttöä mm. kivunhoidossa ja tämä on syytä erottaa väärinkäytöstä. (Sairanen 2005.) Opioidien väärinkäyttäjiä on Suomessa kymmenen vuoden takaisen arvion mukaan noin 13 000–15 000. Myrkytyskuolemista opioidit ovat suurin ryhmä ja näissä kolmen kärjestä löytyvät juuri artikkelissa mainitut Tramadol ja kodeiini. (Häkkinen 2015.)

7 Tulosten tarkastelu

Yläluokkia tutkimissamme vierasaineissa tuli kolme. Löydettyjen artikkelien interaktioita aiheuttavat vitamiinit, lääkeaineet sekä kuvantamisen tehosteaineet, jotka Pharmacan Fennican perusteella kuuluvat ATC-luokittelun lääkeaineiden ryhmään muut. Hydroksokobalamiinin yhteydessä pohdimme sen kategoriointia oikean yläkäsitteen alle. Cohemin Depot sisältää hydroksokobalamiiniasetaattia ja sitä käytetään B12- vitamiinin puutteen hoitoon. Pharmaca Fennican sivuilla Cohemin Depotin kohdalla puhutaan vitamiinivalmisteesta, mutta tutkimuksessakin esitellyn Cyanokitin yhteydessä siitä puhutaan lääkeaineena. Päätimme sijoittaa sen vitamiineihin, koska se on B12- vitamiinin johdannainen.

Taulukossa kolme on esitetty tulokset ryhmiteltynä ja mukaan on otettu vain kliinisesti merkittävät tulostasojen muutokset. Vierasaineita löytyi yhteensä 42, joista suurin osa huumausainetutkimuksissa. Laboratoriotutkimuksista kreatiniini näyttäytyi herkipänä reagoimaan eri menetelmissä. Kreatiini mainittiin Trinder-, Jaffe- ja, entsymaattisen menetelmän kohdalla. Menetelmistä taas huumausaineeseulonta näyttäytyi epäluotettavimpana usean aineen ristireaktioherkkyytensä vuoksi.

Taulukko 3. Aineiston tulokset luokiteltuna

Luokittelu	Vierasaine	Laboratoriotutkimus	Tutkimusmenetelmä	Interaktio
Vitamiinit	Biotiini	T4V T3V B12- vitamiini D- vitamiini kortisoli testosteroni IgE	Biotiini-streptavidinimenetelmä Kilpailuun perustuva menetelmä	Nostaa virheellisesti tulosta Biotiinitaso, josta aiheutuu vakava häiriö testituloksissa, vaihtelee merkittävästi riippuen tutkimuksesta. Liiallinen biotiini verinäytteessä kilpailee biotinyloidun immunokompleksin kanssa sitoutumi-

				sesta streptavidiinilla päällystettyihin partikkeleihin ja johtaa väärin korkeisiin arvoihin
	Biotiini	TSH troponiini T NT- proBNP ferritiini HIV C –hepatiitti digoksiini insuliini PTC PTH LH HCG CA125 PSA	Biotiini-streptavidiinimenetelmä Sandwich-tekniikka	Laskee virheellisesti tulosta Biotiinitaso, josta aiheutuu vakava häiriö testituloksissa, vaihtelee merkittävästi riippuen tutkimuksesta. Ylimääräinen biotiini täyttää streptavidiinin sitoutumiskohdat, joka näin estää analyytin vastain- sandwich- kompleksin ja johtaa väärin alhaisiin tuloksiin.
	C-Vitamiini	virtsan bilirubiini, nitriitti, hemoglobiini ja glukoosi	Seulontaliuskatesti, joka voidaan tulkita visuaalisesti tai reflektanssifotometrin avulla.	Virheellinen negatiivinen tulos. Mittatikut päällystetään reagenssilla eri analyyttien mittaamista varten. Näytteen ja reagenssin välillä tapahtuu kemiallinen reaktio, joka usein on hapettumisreaktio. C- vitamiini on antioksidantti, joka ehkäisee hapettumista ja olen voi aiheuttaa väärää negatiivisia tuloksia eri pitoisuuksilla.
	Hydroksokobalamiini	Mg bilirubiini* uraatti Jaffe- ja entsyymaattisen menetelmän kreatiniini laktaatti proteiini	kolorimetrinen menetelmä	Aine muuttaa plasman värin punaiseksi ja häiritsee värireaktion tulkintaa. Ko. määrityksissä absorbanssin aallonpituus on 520–560 nm ja näissä oli positiivinen poikkeama
	Hydroksokobalamiini	ALAT ASAT amylaasi bilirubiini* konjukoitunut bilirubiini	Kemian analysaattorin kolorimetrinen menetelmä fotometrillä	Aine muuttaa plasman värin punaiseksi ja häiritsee värireaktion tulkintaa. Ko. määrityksissä absorbanssin aallonpituus on välillä 340–405 nm ja näissä oli negatiivinen poikkeama. Amylaasissa on eri aallonpituus, kuin hydroksokobalamiinissa, joten kyse häiriöstä kemiallisessa reaktiossa
	Hydroksokobalamiini	kreatiniini- kinaasi	Entsyymaattinen menetelmä	Tuloksessa laskua Kreatiini-kinasiin kohdalla epäily kemiallisesta häiriöstä menetelmässä,
	Hydroksokobalamiini	virtsan ketonit, veri, leukosyytit ja nitraatit	Visuaalisesti tulkittava seulontaliuskatesti	Aine muuttaa kaikki kehon nesteet punaisiksi. Muissa analyteissa ++, mutta nitraateissa +.
	Hydroksokobalamiini	Hb COHb MetHb O2Hb sO2 HCT	Verikaasuanalysaattori	Verikaasuanalysaattorin toiminta perustuu absorptioon 480–650 nm välillä ja hydroksokobalamiini absorboi 524 nm. Toisessa tutkimuksessa terapeutisella annok-

		laktaatti		sella ei tulosta saatu, mutta pienemmillä annoksilla sO ₂ , O ₂ Hb, COHb laskivat ja MetHb tulos nousi runsaasti. Toisen tutkimuksessa ja COHb laski ja laktaatti nousi, mutta matalan vierasainepitoisuuden vuoksi jälkimmäistä tulosta ei pidetty merkittävänä.
Kuvantamisen tehosteaineet	Gadolinium	Kalsium Sinkki	Kolorimetrisen menetelmä	Laskee virheellisesti tulosta Mekanismia ei mainittu artikkeleissa.
	Gadolinium	Kreatiniini	Jaffe- menetelmä	Nostaa virheellisesti tulosta
	Jodipitoinen tehosteaine	Troponiini Tnl	Immunokemiallinen menetelmä	Nostaa virheellisesti tulosta. Yhdiste ristireagoi analyttien kanssa.
	Jodipitoinen tehosteaine; iopamidoli	kokonaisproteiinimääritys	Biureetti menetelmä	Nostaa virheellisesti tulosta
	Jodipitoinen tehosteaine; iopamidoli	Seerumin rauta	Kolorimetrisen menetelmä	Laskee virheellisesti tulosta Vaikutusmekanismi epäselvä
	Jodipitoinen tehosteaine; Joheksoli	Seerumin rauta	Kolorimetrisen menetelmä	Laskee virheellisesti tulosta Vaikutusmekanismi epäselvä
Lääkeaineet	Bupropioni Labetaloli Metformiini Ofloksasiini Tratsodoni	Huumausaine seulonta amfetamiini	Immunokemiallinen menetelmä	Virheellinen positiivinen tulos. Syy on ristireaktiossa, joka johtuu usein rakenteellisesta samankaltaisuudesta eli vasta- aine reagoikin määritettävän antigeenin sijasta jonkun toisen molekyylin kanssa esimerkiksi toisen lääkeaineen kanssa. Virheellisen tuloksen syynä voi olla myös lääkeaineenvaihduntatuote.
	Sertraliini	Huumausaine seulonta bentso- diatsepiini		
	Efavirents Ibuprofeeni Naprokseeni	Huumausaine seulonta kannabinoidei		
	Amisulpridi Sulpiridi Kodeiini Dihydrokocodeiini Morfiini Metadoni Morfiini-3-glukuronidi Difenhydramiini Levofloksasiini Ofloksasiini Enoksasiini Gatifloksasiini Moksifloksasiini Siprofloksasiini Norfloksasiini Morfiini Naloksoni	Huumausaine seulonta opiaatit		

	Pentatsosiini Psykotrooppiset lääkkeet Ketiapiini Rifampisiini Tapentadol Tramadol Verapamiili			
	Leflunomidi	Plasman ionisoitunut kalsium	Potentiometria ja fotometriä	Leflunomidi metaboloituu teriflunomidiksi, tämä häiritsee Ca-ion-elektrodin toimintaa ja näin vaikuttaa virheellisesti ionisoituneen kalsiumin tuloksiin.
	Metamitsoli	Seerumin kreatiniini	Jaffe-menetelmä ja entsymaattinen menetelmä	Jaffe-menetelmä: nostaa virheellisesti tulosta Entsymaattinen menetelmä: laskee virheellisesti tulosta Metamitsolin vaikuttavan aineen metaboliaan liittyvä monivaiheinen reaktio
	N-Asetyyli kysteiini	triglyseridit kreatiniini kolesteroli virtsaehapot HDL LDL	Trinder-päätetipistemitäus	Trinder-menetelmässä esim. entsymaattisten reaktioiden sarjan päätteeksi muodostuu kinoniimiini kromogeeni. NAC inhiboi menetelmää ja vaikuttaa laskevasti tuloksiin
	N-Asetyyli kysteiini	kreatiniini	entsymaattinen menetelmä	NAC häiritsee entsymaattisen menetelmän reaktioita ja laskee tulosta.
	N-Asetyyli kysteiini	verenglukoosipitoisuus	glukoosidehydrogenaasimenetelmä	AccuChek Inform II -pikamittarin glukoosin havaitsemiseen käytävien liuskojen pyrrolokinoliini-kinoni reagoi yhdessä NAC:n kanssa ja nostaa merkittävästi glukoositulosta.

*Hydroksokobalamiinin tutkimuksissa nousi esiin ristiriita tutkimuksien välillä. Bilirubiinissa saatiin tutkimuksissa täysin päinvastaisia tuloksia. Ensimmäisessä tutkimuksen bilirubiini tulos nousi +884 % hydroksokobalamiinipitoisuudella 1,5 mg/ml ja toisen tutkimuksen bilirubiini laski -12,1 % pitoisuudella 0,25 mg/ml. Tasoeroja oli muissakin tutkimuksissa, mutta ne olivat samansuuntaisia ja selittynevät ainakin osin tutkimuksissa käytettyjen pitoisuuksien ja laitteistojen eroilla. Hydroksokobalamiinitutkimuksessa sanotaankin, ettei tutkimustuloksia ei voi soveltaa muihin laitteisiin menetelmien eroavaisuuksien vuoksi.

Merkittävimpinä haittavaikutuksena seurauksiensa vuoksi pitäisimme biotiinin tuloksia alentavaa vaikutusta troponiiniin, koska sydänkohtaus voi jäädä huomaamatta alhaisen

pitoisuuden vuoksi. Myös glukoosidehydrogenaasimenetelmään perustuvien pikamittarin liuskojen ja N-asetyylikysteiniin interaktio saattaa johtaa diabeetikolla väärään insuliinin annosteluun, josta voi olla kohtalokkaitakin seurauksia.

8 Pohdinta

8.1 Menetelmällinen pohdinta

Kirjallisuuskatsauksella ei pyritty kaiken kattavaan tiedon keruuseen, vaan halusimme saada yleisnäkymän kirjallisuuskatsauksemme aiheesta. Artikkelien määrä oli rajallinen, mutta saimme hyvän käsityksen analyttisien häiriöiden menetelmien kirjosta. Näkökulman valitseminen aiheutti päänvaivaa artikkeleita etsiessä. Osa muuten sopivista artikkeleista oli kirjoitettu käsitellen tutkittavaa sairautta tai kohde-elintä, osa taas käsiteli testiryhmiä, kuten huumeistausta. Halusimme kuitenkin esimerkinomaisesti lisätä aineistoomme myös kuvantamisessa käytetyt varjoaineet, jotta havainnollistamme kuinka usealla eri tavalla elimistöön päätyneet vierasaineet pitää ottaa huomioon laboriotutkimusten tuloksia kriittisesti tarkasteltaessa.

Runsaan 10 vuoden aikarajaus oli suppea ja siitä syystä paljon merkittäviä lääkkeitä jäi pois. Useita vanhoja menetelmiä on edelleen käytössä ja tutkimuksia niihin liittyvistä interaktioista on tehty runsaasti, mutta aikarajausta aiemmin ja nämä jäivät kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle. Lisäksi rajasimme ulos vierasaineesta johtuvien pitoisuuksien nousun elimistössä ja sen aiheuttamat virheelliset tulokset, joten tutkimukseemme päätyi huomattavasti vähemmän aineistoa, kuin mitä suunnitelmassa odotimme. Pidimme kuitenkin aikarajasta kiinni, että tutkittu materiaali olisi ajankohtaista. Hankaluutta aiheutti kuitenkin, että ettei oma asiantuntemus vielä täysin riittänyt erottelemaan suomalaisissa laboratorioissa käytössä olevaa laitteistoa ja menetelmiä. Joissain kohdissa kysimme alan asiantuntijalta neuvoa.

Useimmissa tutkituissa vierasaineita koskevissa artikkeleissa oli saatavilla rinnakkaista tutkimusmateriaalia, jolla teimme tutkimustulosten vertailua ja pääsimme varmentamaan artikkelien luotettavuutta. Etsimme myös tietoa suomalaisista lähteistä, kuinka suurimpien suomalaisten laboratorioiden tutkimusohjekirjat olivat interaktiot kyseisten tutkimuksien kohdalla huomioineet. Halusimme esitellä myös käytetyn lääketein kaupanimet, mikäli ne olivat saatavilla sekä käyttöaiheet lyhyesti luvun alussa.

Tulos osion valmistuttua pohdimme vaihtavamme menetelmää teemoitteluun, mutta näkökulman muutos auttoi löytämään artikkeleista ydinasiat ja jatkoimme niiden luokittelua tutkimusongelman näkökulmasta. Luokittelussa artikkelien aineistosta nousi esiin viisi pelkistystä vierasaineryhmien lisäksi: vierasainepitoisuuksien suhde interaktioihin, joidenkin menetelmien herkkyys useille vierasaineille, vierasaineiden metaboliatuotteiden aiheuttamat interaktiot ja lääkeaineiden puoliintumisaikojen huomioiminen laboratorikokeissa. Näiden lisäksi elimistön metaboliaa sivuttiin monessa tutkimusartikkelissa ja osassa farmakologiaa käsiteltiin niin haasteellisella tasolla, että päädyimme lisäämään katsaukseen oman osion lääkeaineiden farmakokineettisille ominaisuuksille selittämään löydöksen merkitystä.

Kohderyhmä tarkentui myös matkan varrella. Tulimme tulokseen, ettei tarkkarajainen aihepiirimme ole kiinnostava klinikon näkökulmasta, koska hoitopäätöksiä tehdessä menetelmä, joka virheelliseen laboratoriotulokseen on johtanut, on melko tarpeeton tieto.

Etenimme omien mielenkiinnonkohteittemme mukaan, säännöllisesti keskustellen aineistosta ja pohtien, että, onko työ kulkemassa oikeaan suuntaan. Opinnäytetyön prosessissa tapahtui molemmilla ammatillisilla kasvua. Kliinisen kemian menetelmien tuntemus lisääntyi, tiedonhakuun ja tieteelliseen kirjoittamiseen saatiin sujuvuutta ja englanninkielinen ammattisanastokin tuli enemmän kuin tutuksi, koska kaikki opinnäytetyön artikkelit olivat englanniksi.

8.2 Sisällöllinen pohdinta

Katsauksessa on koottu yhteen useita interaktioita, jotka tulee huomioida niin näytteenotossa, analyysimenetelmää valitessa kuin laboratoriotuloksia tulkittaessa. Katsauksen arvo on lisäinformaatiossa ja analyttisten interaktioiden tuntemuksella voidaan ennaltaehkäistä virheitä ja sitä kautta parantaa potilasturvallisuutta.

Monessa tutkimuksessa nousi esiin viestinnän sujuvuus yksiköiden ja laboratoriohenkilökunnan välillä. Ehdottaisimme, että yksiköiden tulisi olla perillä etenkin oman erikoisalansa käytetyimpien lääkeaineiden vaikutuksista laboratoriotuloksiin ja tutkimuksia tilatessa pitäisi merkitä tieto potilaan käyttämästä lääkeaineesta lisätietoihin. Laboratoriossa interaktioista tulisi tiedottaa, että etenkin klinikon ilmoittaman odottamattoman tuloksen kohdalla asiaa osattaisiin epäillä interaktioksi ja kysyä potilaan käyttämistä lääkityksistä.

Laboratorioissa ohjeistetaan eri tavoin lääkeaineiden ja vitamiinien käyttöön ennen verinäytteenottoa. Usean laboratorion valmistautumisohteessa kehoitetaan ottamaan lääkkeet normaalisti ja muutamassa pyydetään välttämään vitamiineja sekä luontaisvalmisteita näytteenottopäivänä. Vain yhden laboratorion ohjeessa mainitaan, että suuriannoksen (yli 5 mg/vrk) biotiinilisän käyttö tulee laittaa tauolle vähintään 8 tuntia ennen näytteenottoa virheellisten tulosten välttämiseksi, mutta tässä ei muista lääkkeitä tai vitamiineista ole mainintaa. Tutkimusartikkelin mukaan tämän ohjeen varoaika ei riitä. Biotiinin puoliintumisaika on riippuvainen annostuksesta ja suuriannoksen biotiinilisän käyttö tulisi lopettaa vähintään 2 vrk ennen laboratoriotutkimuksia. Tablettimuotoisten vitamiinien ja ravintolisien lisäksi myös funktionaalisia elintarvikkeita on vitamiinoitu. Esimerkkinä edellä mainitusta biotiinia löytyy lisättynä joistain energiajuomista, mehuista, vitamiinoiduista vesistä, vichyistä, proteiinipatukoista ja –jauheista ja teestä.

Virtsanäytteenoton valmistautumisohteessa ei yhdelläkään laboratoriollla ollut mainintaa lääkkeitä tai vitamiineista ja kuitenkin hyvin yleisesti käytetty C-vitamiini saattaa aiheuttaa virheitä virtsan kemiallisen seulonnan tuloksiin. Tutkimamme perusteella väitämme, että vitamiineista ja lääkkeitä olisi syytä kysyä tarkemmin näytteenotossa ja kirjata tieto lisätietoihin.

Usean artikkelin tutkimukset tehtiin in Vitro-tutkimuksina, eli näytteeseen lisättiin vierasainetta eri pitoisuuksilla, jonka jälkeen käytettiin samoja määritysmenetelmiä, kuin muissakin potilasnäytteissä. Muutaman artikkelin kohdalla tutkijat pohtivat lopputuloksissa tulostensa luotettavuutta, koska näytteeseen lisättynä reaktiot eivät täysin vastaa ihmiselimistön metabolian mukana tulevia muuttujia. Uskoaksemme syynä on eettiset kysymykset. Kaikkia lääkeainetutkimuksia ei voida tehdä autenttisissa olosuhteissa oikeilla potilailla.

8.3 Luotettavuus

Opinnäytetyön luotettavuutta pohdimme mukaillemalla JBI:n arviointikriteerejä laadulliselle tutkimukselle. (JBI Kriteerit laadulliselle tutkimukselle 2018). Tämä kirjallisuuskatso on tieteenfilosofisilta lähtökohdiltaan empiirinen. Aineisto analysoitiin induktiivisen, eli aineistolähtöisen sisällönanalyysin keinoin luokittelemalla ja se todettiin sopivan tämän kaltaiseen työhön. Taulukointi oli selkein tapa tuoda esille tuloksia, joita on runsaasti.

Tutkimuksessa on pyritty huomioimaan tutkimusmaiden eroavaisuudet määritysmenetelmissä ja tuomaan esille nimenomaan suomalaisiin laboratorioihin sopivaa aineistoa.

Saatavilla olleen aineiston suppeuden vuoksi tästä jouduttiin osittain tinkimään. Käsitteimme tutkimuksessa vain Suomessa sallittuja vierasaineita.

Tutkimus on toteutettu eettisesti. Alkuperäisiä ilmaisuja työstä löytyy ja tutkija saa äänensä kuuluviin tutkimuksien tiivistelmissäkin, joihin tutkijoiden tulokset ja huomiot on kirjattu huolellisesti. Mielestämme tutkimuksen metodologia, aineiston kuvaus ja analyysiosio ovat keskenään yhteensopivat. Johtopäätökset perustuvat aineiston analyysiin ja tulosten tulkintaan.

Artikkelien vierasaineiden esittelyssä varmistimme tehohoidon ammattilaiselta, että esitellyt hoitomenetelmät ovat edelleen käytössä Suomessa ja että esim. lääkehoidon annostelu vastaavat Suomen suurimman yksikön toimintatapoja. Varmistimme myös joidenkin esiteltyjen menetelmien kohdalla, että ne ovat käytössä suomalaisissa laboratorioissa.

Opinnäytetyölle on tehty Turnitin plagiointitarkistus, joka vertaa tekstiä kansainväliseen tietokantaan. Tällä tarkistuksella osoitamme työmme olevan luotettavasti meidän tekemämme.

8.4 Eettisyys

Kirjallisuuskatsauksen tapaan koostimme tietoa muiden tekemistä tutkimuksista ja tässä noudatimme hyvää tieteellistä käytäntöä. Tutkimuseettisen neuvottelulautakunnan hyvän tieteellisen käytännön mukaan tutkimuksessa tulee noudattaa tiedeyhteisön tunnustamia toimintatapoja, kuten rehellisyyttä, yleistä huolellisuutta ja tarkkuutta tutkimustyössä, tulosten tallentamisessa, esittämisessä sekä niiden arvioinnissa. (Hyvä tieteellinen käytäntö 2021). Merkitsimme viittaukset huolellisesti tekstiin, että käy ilmi mikä osa siitä on tutkijan tekemää ja he saavat tekemälleen työlle kuuluvan arvon. Tutkimusartikkeleja lukiessamme kiinnitimme huomiota, puolueellisiin näkökulmiin, mutta sidonnaisuusongelma löytyi vain artikkelissa kuvantamisen tehosteaineista, eikä senkään kohdalla ei ollut kyse varsinaisesta tutkimusartikkelista, vaan osion yleisestä tehosteaineiden esittelystä.

8.5 Johtopäätökset ja jatkotutkimuksen aiheet

Johtopäätöksinä voidaan todeta, että on olemassa useita erityyppisiä vierasaineita, kuten vitamiineja, lisäravinteita, lääkeaineita tai lääkeaineiden metaboliatuotteita, jotka

häiritsevät laboratoriotutkimuksia. Lääkeaineiden metaboliitit voivat häiritä jopa enemmän, kuin itse lääkeaine. Vierasaineet vaikuttavat useilla erilaisilla mekanismeilla kemian tutkimuksiin riippuen määrittymenetelmästä ja jotkin menetelmät ovat herkempiä interaktioille useiden lääkeaineiden kanssa. Annosvastetutkimuksissa havaittiin, että vierasaineen ja analyysin pitoisuus vaikuttavat tuloksiin, mutta yllättävää oli, että pitoisuuden aleneminen voi myös lisätä interaktiota.

Löydetyt interaktiot voivat aiheuttaa vakaviakin seurauksia. Näitä voidaan kuitenkin ehkäistä tunnistamalla analyttiset virheet ennalta. Interaktioita määrittymenetelmän kanssa aiheuttavan lääkeaineen puoliintumisaika tulisi huomioida laboratorion otettaessa ja tulkittaessa ja virheellisen tuloksen kohdalla tulisi tutkia uusia vaihtoehtoisella menetelmällä tai uusia tutkimus vasta lääkeaineen poistuttua elimistöstä.

Jatkotutkimuksena olisi mielenkiintoista nähdä vastaavat tulokset vierasaineiden vaikutuksista hematologian tutkimuksiin. Myös yksiköiden ja laboratorioiden keskinäistä yhteistyötä, viestintää ja keinoja sen parantamiseen olisi hyvä tutkia enemmän.

Lähteet

Ahola, Terhi & Lapatto Risto 1999. N-asetyylikysteiini: uusia käyttömahdollisuuksia vanhalle aineelle. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 115 (4). 375. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo90104>>. Viitattu 5.1.2023.

Antioksidantti 2016. Duodecim terveyskirjasto. <<https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00243>>. Viitattu 24.1.2023.

Avidin-Biotin Interaction. ThermoFisher Scientific. <<https://www.thermofisher.com/fi/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/avidin-biotin-interaction.html>>. Viitattu 4.1.2023.

Bagnoud, M. A. & Reymond J- Ph. 1993. Interference of Metamizol (Dipyrone) on the Determination of Creatinine with the Kodak Dry Chemistry Slide Comparison with the Enzymatic Method from Boehringer. <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.1993.31.11.753/html>>. Viitattu 17.2.2023.

Bioanalyttikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet 2017. Suomen bioanalyttikoliitto Ry. <<https://www.bioanalyttikoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+ohjeet+-suomi+2011.pdf>>. Viitattu 26.9.2022.

Bisolaclar 2023. Pharmaca Fennica. <<https://pharmacafennica.fi/spc/4336612>> Viitattu 4.1.2023.

CREP2, Cobas 2019. <[http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/9acb69c9aea3966bc1256bf9004286ee/\\$FILE/CREP2-2-c503-201911.pdf](http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/9acb69c9aea3966bc1256bf9004286ee/$FILE/CREP2-2-c503-201911.pdf)>. Viitattu 5.1.2023.

Cyanokit 2020. Duodecim terveyskirjasto. <<https://www.terveyskirjasto.fi/far04270>> Viitattu 10.1.2023.

Dang, Steven & Tsui, Albert K. & Herndon, Richard & Babiak, Cheryl & Artur Szkotak & Füzry, Anna K. & Raizman, Joshua E. 2021. Hydroxocobalamin interference in routine laboratory tests: Development of a protocol for identifying samples and reporting results from patients treated with CyanokitTM. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912021000023?via%3Dihub>>. Viitattu 10.1.2023.

Duxbury, Mark 2003. An enzymatic clinical chemistry laboratory experiment incorporating an introduction to mathematical method comparison techniques. <<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmb.2004.494032040366>>. Viitattu 6.1.2023.

Estridge, Barbara H. & Reynolds, Anna P. 2012. *Clinical Laboratory Techniques*. 6. painos. USA: Delmar.

Farmakokinetiikka. Terveyskirjasto 2016. <<https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00820>>. Viitattu 9.1.2023.

Fueyo, Laura & Robles, Juan & Aguilar, Irene & Yáñez, Aina M. & Socias, Magdalena & Parera, Magdalena 2016. Hemolysis index to detect degree of hydroxocobalamin interference with common laboratory tests. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816947/>>. Viitattu 14.1.2023.

Genzen, Jonathan R. & Hunsaker, Joshua J. & Nelson, Louis S. & Faine, Brett A. & Krasowski, Matthew D. 2015. N-acetylcysteine interference of Trinder-based assays. 2015. <<https://www.sciencedirect-com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S0009912015004713>>. Viitattu 5.1.2023.

Grönroos, Paula & Koskinen, Pertti 2014. Kliinisten laboratoriotutkimusten luotettavuus. <https://www.oppiportti.fi/op/ptp00207/do?p_haku=laboratorio%20virheet#duo-references>. Viitattu 10.2.2023.

Hammerling, Julie 2012. A Review of Medical Errors in Laboratory Diagnostics and Where We Are Today. *Laboratory Medicine*, Volume 43, Issue 2, February 2012, sivut 41–44. <<https://academic.oup.com/labmed/article/43/2/41/2505001>>. Viitattu 10.2.2023.

Hotus-hoitosuositus: Onnistu laboratorionäytteissä – suositus tutkimusten valinnasta, potilaan tunnistamisesta ja ohjaamisesta 2021. Hoitotyön tutkimussäätiö. <<https://www.hotus.fi/hotus-hoitosuositus-onnistu-laboratorionaytteissa-suositus-tutkimusten-valinnasta-potilaan-tunnistamisesta-ja-ohjaamisesta/>>. Viitattu 30.9.2022.

Hubeek, Isabelle & Abrahams, Alferso C & de Bruin, Michiel & Kemperman, Hans 2012. Falsely decreased ionized calcium results due to analytical interference by teriflunomide, the active metabolite of leflunomide (Arava®). *Lehdestä Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. <<https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0781>>. Viitattu 8.2.2023.

Huumeseulonta 2022. *Fimlab*. <<https://fimlab.fi/tutkimus/5974>>. Viitattu 27.1.2023.

Hyvä tieteellinen käytäntö 2021. Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK). Päivitetty 7.7.2021. <<https://tenk.fi/fi/tiedevilppi/hyva-tieteellinen-kaytanta-htk>>. Viitattu 26.9.2022.

Häkkinen, Margareeta 2015. Opioidien väärinkäyttö on lisääntynyt Suomessa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 131(8). 711. <<https://www.duodecim-lehti.fi/duo12222>>. Viitattu 10.2.2023.

Interaktio 2016. *Duodecim Terveyskirjasto*. <<https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01372/interaktio?q=interaktio>>. Viitattu 27.10.2022.

JBI Kriteerit laadulliselle tutkimukselle 2018. *HOTUS* <<https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-laadulliselle-tutkimukselle-2.pdf>>. Viitattu 29.9.2022.

Kalsium, ionisoitunut, plasmasta. *HUS*. Päivitetty 29.9.2022. <<https://huslab.fi/ohje-kirja/9225.html>>. Viitattu 29.9.2022.

Kangasniemi, Mari & Utriainen, Kati & Ahonen, Sanna-Mari & Pietilä, Anna-Maija & Jääskeläinen, Petri 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. <<https://www.proquest.com/central/docview/1469873650/6B024564507544D9PQ/1?accountid=11363>>. Hoitotiede.

Kemiallinen seulonta, virtsasta 2023. HUS. <<https://huslab.fi/ohjekirja/1881.html>>. Viitattu 19.1.2023.

Kliininen kemia. Suomen bioanalytikkoliitto Ry. <<https://www.bioanalytikkoliitto.fi/mika-ihmeen-bioanalytikko/bioanalytikon-koulutus/erikoisalat/kliininen-kemia/>>. Viitattu 29.9.2022.

Ko, Dae-Hyun & Jeong, Tae-Dong & Kim, Sollip & Chung, Hee-Jung & Lee, Woochang & Chun, Sail & Min, Won-Ki 2015. Influence of Vitamin C on Urine Dipstick Test Results. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 45, no. 4. <<http://www.ann-clinlabsci.org/content/45/4/391.full>>. Viitattu 20.1.2023.

Kouri, Timo 2020. Virtsan perustutkimusten pikadiagnostiikka. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo15401>>. Viitattu 20.1.2023.

Kreatiniini, plasmasta 2023. Hus. <<https://huslab.fi/ohjekirja/4600.html>>. Viitattu 14.2.2023.

Leflunomidi. Reumaliitto. Päivitetty 7.8.2019. <<https://www.reumaliitto.fi/fi/reuma-aapinen/reumalaakkeet/leflunomidi>>. Viitattu 29.9.2022.

Li, Jieli & Wagar, Elizabeth A. & Meng, Qing H. 2018. Comprehensive assessment of biotin interference in immunoassays. Department of Laboratory Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. <<https://www.sciencedirect-com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S0009898118305394>>. Viitattu 18.1.2023.

Lippi, Giuseppe & Daves, Massimo & Mattiuzzi, Camilla 2014. Interference of medical contrast media on laboratory testing <<https://www.biochemia-medica.com/en/journal/24/1/10.11613/BM.2014.010>>. Viitattu 5.2.2023.

Litalgin 2022. Duodecim Terveyskirjasto. <<https://www.terveyskirjasto.fi/far04975>>. Viitattu 14.2.2023.

Luna-Záizar, Hilda & Virgen-Montelongo, María & Cortez-Álvarez, Cesar R & Ruiz-Quezada, Sandra L & Escutia-Gutiérrez, Raymundo & García-Lemus, Cuauhtémoc R & Mendizabal-Ruiz, Adriana P. 2015. In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine. <<https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/25617665/>>. Viitattu 14.2.2023.

Luong, John H.T & Male, Keith B. & Glennona, Jeremy D. 2019. Biotin interference in immunoassays based on biotin-strept(avidin) chemistry: An emerging threat. University

College Cork, Irish Separation Science Cluster ISSC Ireland, Innovative Chromatography Group, Western Rd, Cork T12 YN60, Ireland. <<https://www-sciencedirect-com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S0734975019300436>>. Viitattu 11.2.2023.

Lyon, Martha E. & Lyon, Andrew W 2021. N-Acetylcysteine Interference with a Glucose Dehydrogenase Linked Glucose Meter. <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296821999416>>. Viitattu 6.1.2023.

McCudden, Christopher & Clark, Edward G. & Akbari, Ayub & Kong, Jennifer & Kanji, Salmaan & Hiremath, Swapnil 2021. N-Acetylcysteine Interference with Creatinine Measurement: An In Vitro Analysis. <<https://www-sciencedirect-com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S2468024921010883>>. Viitattu 5.1.2023.

Munuaisvaurio (akuutti) 2020. Duodecim Käypä hoito. <<https://www.kaypa-hoito.fi/hoi50081?tab=suositus#K1>>. Viitattu 6.1.2023

Myllärniemi, Marjukka & Koistinen, Heikki & Hoppu, Kalle & Lötjönen, Johanna & Kuisma, Markku & Varpula, Marjut & Pohjola-Sintonen, Sinikka 2006. Hydroksikobalamiini palokaasujen aiheuttaman syanidimyrkytyksen hoidossa. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo95710>>. Viitattu 10.1.2023.

Niemelä, Onni & Pulkki, Kari 2014. Laboratoriolääketiede kliininen kemia ja hematologia. 3–4 painos. Helsinki: Otavan kirjapaino.

Nordström, Dan & Konttinen, Yrjö 2000. Nivelreuman uudet lääkkeet. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 116 (11). 1221–1225. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo91560>>. Viitattu 10.2.2023.

Omnipaque 2022. Pharmaca Fennica. <pharmacafennica.fi/spc/2994534>. Viitattu 28.2.2023.

Park, Yu Jin & John Hoon Rim, John & Yim, Jisook & Lee, Sang-Guk & Kim, Jeong-Ho 2017. Effects of two types of medical contrast media on routine chemistry results by three automated chemistry analyzers. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257970/>>. Viitattu 12.2.2023.

Parviainen, Helga & Ovissi, Ali & Helanterä, Ilkka 2018. Magneettikuvauksen tehosteaineet. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 134 (6). 613–620. <<http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14228>>. Viitattu 10.2.2023.

Pelkonen, Olavi 1996. Mitä lääkärin tulee tietää lääkkeiden puoliintumisajoista? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 112(3). 220. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo60055>>. Viitattu 9.1.2023.

Pelkonen, Olavi & Raunio, Hannu 1998. Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta? Aikakauskirja Duodecim. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo80230>>. Viitattu 17.2.2023.

Pronto Online-tilastot. Rakennuspalot 2022 <<https://prontonet.fi/Pronto3/online1/OnlineTilastot.htm#>>. Viitattu 10.1.2023.

Renvall Anne 2014. Kliinisen kemian menetelmien periaatteista- mitä tulisi huomioida? Labqualityn asiakaslehti Moodi 6/2014. 194–200.

Sairanen, Sanna 2005. Opiaatit –morfiini ja heroini. <<https://paihdelinkki.fi/fi/tietopankki/tietoiskut/huumeet-ja-muut-paihdyttavat-aineet/opiaatit-morfiini-ja-heroini>>. Viitattu 10.2.2023

Saitman Alec & Park, Hyung- Doo & Fitzgerald, Robert L. 2014. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. Journal of Analytical Toxicology. < <https://academic.oup.com/jat/article/38/7/387/2798054?login=false>>. Viitattu 27.1.2023.

Savolainen, Kari & Parviainen Markku 2014. Laboratorion perusmenetelmät. Teoksessa Niemelä, Onni & Pulkki, Kari 2014. Laboratoriolääketiede kliininen kemia ja hematologia. 3–4 painos. Helsinki: Otavan kirjapaino.

Seo, Y. Colorimetric assays 2005. Townshend, Alan & Worsfold, Paul & Poole C.F. (toim.) Encyclopedia of Analytical Science. 2. Painos. 344.

Spektrofotometri. Solunetti. <<https://www.solunetti.fi/fi/solubiologia/spektrofotometri/>>. Viitattu 13.2.2023.

Suomen lääketilasto 2020. Kela Fimea. <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/143550/Suomen_laaketilasto_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Viitattu 30.9.2022.

Tuomi, Jouni & Sarajärvi, Anneli 2018. Laadullinen tutkimus ja sisällön analyysi. E-Kirja. Luvut 4.5 ja 4.3.3. Helsinki: Tammi.

Unic, Adriana & Gabaj, Nora Nikolac & Miler, Marijana & Culej, Jelena & Lisac, Adrijana & Horvat, Anita & Vrkic, Nada 2018. Ascorbic acid-A black hole of urine chemistry screening. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816895/>>. Viitattu 19.1.2023.

Valli, Juha & Parry, Mikko 2022. Asetyylikysteiini. <<https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/aho/article/ala10154>>. Viitattu 6.1.2023.

Varjo- ja tehosteaineet 2019. Terveyskylä.fi. <<https://www.terveyskyla.fi/tutkimukseen/ennen-tutkimusta/varjo-ja-tehosteaineet>>. Viitattu 10.2.2023.

Verensokerimittarit. Terveyskylä.fi. Päivitetty 28.4.2022. <<https://www.terveyskyla.fi/diabetestalo/diabeteksen-omahoito/verensokerin-omaseuranta/verensokerimittarit>>. Viitattu 6.1.2023.

Vitamiin B12a. PubChem. <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitamin-B12a>>. Viitattu 12.1.2023.

Vitamiinit 2021. Duodecim Terveyskirjasto. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01300#s11>>. Viitattu 4.1.2023.

Åkerman, Kari & Jokela, Hannu 2014. Laboratorion perusmenetelmät. Teoksessa Niemelä, Onni & Pulkki, Kari 2014. Laboratoriolääketiede kliininen kemia ja hematologia. 3–4 painos. Helsinki: Otavan kirjapaino.

Sisällön analyysitaulukko

Alkuperäinen ilmaisu	Käännös	Pelkistys	Alaluokka	Pääluokka
<p>Biotin has become a pervasive interferent, increasingly insidious and problematic to clinical immunoassays. (8)</p> <p>Vitamin C in urine can cause significant interference with urine strip tests. (5)</p> <p>Ascorbic acid interferes with glucose, hemoglobin, nitrite, and bilirubin at different concentrations causing false-negative results. (14)</p>	<p>Biotiinista on tullut leviävä häiriötekijä, joka on yhä salakavalampi ja ongelmallisempi kliinisille immuunimäärityksille.</p> <p>Virtsassa oleva C-vitamiini voi häiritä merkittävästi virtsaliuskatestejä.</p> <p>Askorbiinihappo häiritsee glukoosia, hemoglobiinia, nitriittiä ja bilirubiinia eri pitoisuuksina aiheuttaen vääriä negatiivisia tuloksia.</p>	<p>Vitamiinit häiritsevät laboratoriotutkimuksia joidenkin analyyttien kohdalla.</p>	<p>Vitamiinit</p>	<p>Kliinisen kemian analyysijä häiritsevät vierasainet</p>
<p>OHCob had significant effects on several analytes across different instruments. (1)</p> <p>We detected significant interference in the amylase, carboxyhemoglobin, creatinine, creatine kinase, bilirubin, lactate, and total protein measurement. (2)</p> <p>In conclusion, we consider the drug effect to be a serious problem in creatinine measurement by the compensated Jaffe procedure conducted in an IL-Monarch analyzer</p>	<p>Hydroksokobalamiinilla oli merkittäviä vaikutuksia useisiin analyytteihin eri laitteissa.</p> <p>Havaitimme merkittävän häiriön amylaasin, karboksihemoglobiinin, kreatiniinin, kreatiini-kinasin, bilirubiinin, laktaatin ja kokonaisproteiinin mittauksessa.</p> <p>Yhteenvetona voimme todeta, että lääkkeen vaikutus on vakava ongelma kreatiniinin mit-</p>	<p>Samat lääkeaineet häiritsevät useita menetelmiä.</p>	<p>Lääkeaineet</p>	

<p>and for MMZ in dry-chemistry systems. (10)</p>	<p>tauksessa IL-Monarch-analyssaattorissa suoritettulla kompensoidulla Jaffe-menetelmällä ja MMZ:lla kuivakemiallisissa järjestelmissä.</p>			
<p>The use of contrast media such as organic iodine molecules and gadolinium contrast agents is commonplace in diagnostic imaging. Although there is widespread perception that side effects and drug interactions may be the leading problems caused by these compounds, various degrees of interference with some laboratory tests have been clearly demonstrated. (7)</p> <p>Our study suggests that many of the analytes included in routine chemistry results, except total protein and serum iron, are not significantly affected by iopamidol and iohexol. (12)</p>	<p>Varjoaineiden, kuten orgaanisten jodimolekyylien ja gadoliniumvarjoaineiden käyttö on yleistä diagnostisessa kuvantamisessa. Vaikka on laaja käsitys, että sivuvaikutukset ja lääkkeiden yhteisvaikutukset voivat olla näiden yhdisteiden aiheuttamia johtavia ongelmia, eriateinen häiriö joidenkin laboratoriotestien kanssa on osoitettu selvästi.</p> <p>Tutkimuksemme viittaa siihen, että iopamidoli ja joheksoli eivät vaikuta merkittävästi moniin rutiininomaisiin kemian tuloksiin sisältyviin analyytteihin, lukuun ottamatta kokonaisproteiinia ja seerumin rautaa.</p>	<p>Varjoaineet häiritsevät laboratoriotutkimuksia joidenkin analyttien kohdalla.</p>	<p>Kuvantamisen tehosteaineet</p>	
<p>Dose-response studies showed dose-dependent increases and/or decreases consistent with initial spiking studies. (1)</p> <p>Overconsumption of biotin (daily doses 100-300 mg) poses a significant problem for immunoassays using the biotin-strept(avidin) pair. (8)</p>	<p>Annos-vastetutkimukset osoittivat annoksesta riippuvaisia lisäyksiä ja/tai laskuja, jotka ovat sopusoinnussa alkuperäisten lisäystutkimusten kanssa.</p> <p>Biotiinin liiallinen kulutus (päivittäiset annokset 100–300 mg) muodostaa merkittävän ongelman biotiini-strept(avidini) -paria käyttäville immuunimäärityksille.</p>	<p>Annos-vastetutkimuksissa suureneva tai laskeva vierasaineannos aiheuttaa virheellisen laboratoriotuloksen yhdessä mittausmenetelmän kanssa.</p>	<p>Vierasainepitoisuuksien suhde interaktioihin</p>	<p>Virheellisiä laboratoriotuloksia aiheuttavat interaktiomekanismit.</p>

<p>In this study, vitamin C interfered with these reactions as expected when using the URiSCAN test, but interference was also seen with higher concentrations of vitamin C using the Chemstrip test. (5)</p>	<p>Tässä tutkimuksessa C-vitamiini häiritsi näitä reaktioita odotetusti URiSCAN-testiä käytettäessä, mutta häiriötä havaittiin myös suuremmilla C-vitamiinipitoisuuksilla Chemstrip-testillä.</p>			
<p>In the current study, we demonstrate that a whole blood NAC concentration of 407 mg/L (2.5 mmol/L) can produce a significant positive bias in glucose measurement using the Roche glucose meter. (9)</p>	<p>Tässä tutkimuksessa osoitamme, että kokoveren NAC-pitoisuus 407 mg/L (2,5 mmol/L) voi aiheuttaa merkittävän positiivisen poikkeaman glukosimitauksessa Rochen glukosimittarilla.</p>			
<p>Biotin can interfere in immunoassays and result in aberrant test results. Clinicians should use caution in interpreting abnormal results in patients who ingest biotin (6)</p>	<p>Biotiini voi häiritä immunomäärityksiä ja johtaa poikkeaviin testituloksiin. Lääkäreiden tulee olla varovaisia tulkitessaan epänormaaleja tuloksia potilailla, jotka nauttivat biotiinia.</p>	<p>Immunomääritykset reagoivat herkästi vierasaineiden kanssa ja antavat väärää tuloksia.</p>	<p>Menetelmän herkkyys useille vierasaineille.</p>	
<p>Immunoassays dominate urine drug screens because they are simple to use, easy to automate and provide rapid results. Unfortunately, they are subject to cross-reactivity with structurally related and unrelated compounds potentially yielding false-positive results. (13)</p>	<p>Immunoanalyysit hallitsevat virtsan lääke-seulontoja, koska ne ovat yksinkertaisia käyttää, helppoja automatisoida ja tarjoavat nopeita tuloksia. Valitettavasti ne ovat alttiita ristireaktiiviselle rakenteellisesti samankaltaisten ja ei-sukulaisten yhdisteiden kanssa, mikä saattaa antaa väärää positiivisia tuloksia.</p>			
<p>Naloxone cross-reactivity with opiate immunoassays has been reported. (13)</p>	<p>Naloksonin ristireaktiivisuudesta opiaattien immuunimääritysten kanssa on raportoitu.</p>			

<p>Falsely decreased ionized calcium results due to analytical interference by teriflunomide, the active metabolite of leflunomide. (4)</p> <p>Based on these data, it appears that quetiapine metabolites interfere with immunoassays for TCAs to a greater extent than the parent drug. (13)</p> <p>This false-positive result is most likely due to a metabolite of trazodone, meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP), owing to its structural similarity with MDMA. (13)</p>	<p>Virheellisesti laskenut ionisoitu kalsium johtuu leflunomidin aktiivisen metaboliitin teriflunomidin analyttisestä häiriöstä.</p> <p>Näiden tietojen perusteella näyttää siltä, että ketiapiinimetaboliitit häiritsevät TCA:iden immunimäärityksiä enemmän kuin emolääke.</p> <p>Tämä väärä positiivinen tulos johtuu todennäköisimmin tratsodonin metaboliitista, meta-kloorifenyylipiperatsiinista (m-CPP), koska se on rakenteellisesti samankaltainen MDMA:n kanssa.</p>	<p>Lääkeaineiden metaboliitit haittaavat toisissa interaktioissa enemmän, kuin itse lääkevalmiste.</p>	<p>Vierasaineen metaboliatuotteen aiheuttama interaktio</p>	
<p>Considering the short half-life of biotin in the human body, patients must stop taking biotin supplements for >48 h before the test. (8)</p> <p>It would be advisable to establish whether or not the test in use may be biased by the presence of significant amounts of contrast agents in serum or plasma. Since the elimination half-life of all these compounds is typically lower than 2 h, collection of blood specimens after this period may be a safer alternative in patients who have recently</p>	<p>Kun otetaan huomioon biotiinin lyhyt puoliintumisaika ihmiskehossa, potilaiden on lopetettava biotiinilisän käyttö > 48 tunniksi ennen testiä.</p> <p>On suositeltavaa selvittää, voiko käytössä oleva tulos olla vääristynyt, koska seerumissa tai plasmassa on merkittäviä määriä varjoaineita. Koska kaikkien näiden yhdisteiden eliminaation puoliintumisaika on tyypillisesti alle 2 tuntia, verinäytteen ottaminen tämän ajanjakson jälkeen voi olla turvallisempi vaihtoehto</p>	<p>Laboratoriotesteissä lääkeaineenpuoliintumisaian pituus huomioitava ennen testiä.</p>	<p>Lääkeaineen puoliintumisaian huomioiminen laboratoriotuloksissa.</p>	<p>Määrittämismenetelmän ja vierasaineen interaktion vaikutus laboratoriotuloksiin</p>

received contrast media for diagnostic purposes. (7)	potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet varjoaineita diagnostisiin tarkoituksiin.			
NAC has a relatively short half-life of 5.6 hours in adults, and it is excreted renally. (11)	NAC:n puoliintumisaika on aikuisilla suhteellisen lyhyt, 5,6 tuntia, ja se erittyy munuaisten kautta.			
For cancelled tests, we recommend repeat testing after 6–7 days post-administration based on the OHCob half-life of 26–31 h. (3)	Peruutetuille kokeille suosittelemme toistamista 6–7 päivän kuluttua annon jälkeen OHCob-puoliintumisajan perusteella 26–31 tuntia.	Laboratoriokoe uusitaan puoliintumisajan perusteella		

Tutkimusaineiston analyysikehys

N:ro	Tekijä, vuosi, maa	Artikkelin nimi	Tutkimuksen kuvaus	Tutkimusmenetelmä	Tulos
1.	Dang Steven, Tsui Albert K, Herndon Richard, Babiak Cheryl, Artur Szkotak, Füzry Anna K, Raizman Joshua E. 2021 Kanada	Hydroxocobalamin interference in routine laboratory tests: Development of a protocol for identifying samples and reporting results from patients treated with CyanokitTM	Tutkimus CyanoKit TM vaikutuksista tuloksiin. Näytteet tutkittiin käyttämällä erilaisia tutkimusmenetelmiä kuten kemian analysointireiteitä, virtsa-analyysiä, hyytymistekijätutkimuksia, hematologiaa ja verikaasulaitteita.	Entsymaattinen menetelmä, potentiometria virtsaliuskatesti	Kemian analysointorilla todettiin tulosten virheellistä nousua tutkimuksissa: Mg, bilirubiini, uraatti, kreatiniini, laktaatti ja proteiini. Tulokset laskivat virheellisesti tutkimuksissa: ALAT, ASAT ja kreatiniinikinaasi. Näiden lisäksi vaikutusta oli myös virtsatutkimuksiin.
2.	Fueyo Laura, Robles Juan, Aguilar Irene, Yáñez Aina M, Socías Magdalena, Parera Magdalena 2016 Espanja	Hemolysis index to detect degree of hydroxocobalamin interference with common laboratory tests.	Tutkimus CyanoKit TM vaikutuksista potilasnäytteisiin. Näytteet tutkittiin kemian analysointorilla sekä verikaasuanalysointorilla.	Entsymaattinen menetelmä, potentiometria	Hydroxocobalamiini häiritsee monia laboratoriomäärittelyksiä arvaamattomalla tavalla. Merkittävä häiriö havaittiin amylaasin, karboksihemoglobiinin, kreatiniinin, kreatiinikinaasin, bilirubiinin, laktaatin ja kokonaisproteiinin mittauksessa. Hemolyysi-indeksi korreloi positiivisesti hydroxocobalamiinipitoisuuden kanssa.

Liite 2

2 (6)

3.	Genzen, Jonathan R, Hunsaker Joshua J, Nelson Louis S, Faine Brett A, Krasowski Matthew D. 2015 USA	N-acetylcysteine interference of Trinder-based assays	NAC:n vaikutukset laboratoriotuloksiin Trinder-menetelmällä.	Trinder-menetelmä	Tutkijat totesivat, että parasetamolimyrsyttyjen hoitoon käytetyllä protokollan mukaisella annostuksella, päästään plasman asetyylkysteiinipitoisuuksiin, jotka häiritsevät artikkelissa mainittujen laboratoriotutkimusten tuloksia, joita ovat triglyseridi, kreatiniini, kokonaiskolesteroli, virtsahapot, HDL ja LDL. Annos on vastaava kuin Suomessa parasetamolimyrsyttyjen käyttöön käytetty annostus.
4.	Hubeek Isabelle, Abrahams Alfero C, de Bruin Michiel, Kemperman Hans 2012 Alankomaat	Falsely decreased ionized calcium results due to analytical interference by teriflunomide, the active metabolite of leflunomide (Arava®)	Tutkimuksessa Rapidlab- 1265 Siemens ja Abbot iSTAT analysaattorilla havaittiin alhaisia ionisoituneen kalsiumin tuloksia munuaisensiirron saaneilla potilailla, joita kaikkia hoidettiin Leflunomidilla.	Potentiometria	Leflunomidi metaboloituu teriflunomidiksi, tämä häiritsee Ca-ion-elektrodin toimintaa ja näin vaikuttaa virheellisesti ionisoituneen kalsiumin tuloksiin.
5.	Ko Dae- Hyun, Jeong Tae- Dong, Kim Sollip, Chung Hee- Jung, Lee Woochang, Chun Sail, Min Won- Ki	Influence of Vitamin C on Urine Dipstick Test Results	Tutkimus C- vitamiinin aiheuttamasta häiriöstä virtsan kemialliseen seulontaan. Näytteet testattiin kahdella eri virtsaliuskatestilla; URiS-CAN ja Chemstrip- liuskalla.	Virtsaliuskatesti	C- vitamiini aiheuttaa väärää negatiivisia tuloksia eri pitoisuuksilla ja näin voi häiritä merkittävästi virtsaliuskatesteja. Askorbiinihapon aiheuttamat häiriöt

Liite 2

3 (6)

	2015 Korea				tutkimustuloksissa vaihtelevat mittatikkujen välillä.
6.	Li Jieli, Wagar Elizabeth A, Meng Qing H. 2018 USA	Comprehensive assessment of biotin interference in immunoassays.	Tutkimus biotiinin vaikutuksista potilasnäytteisiin. Analysaattorina Roche Cobas e602- järjestelmä.	Immunokemiallinen määrittäminen	Biotiini häiritsee immunologisia laboratoriotutkimuksia sandwich- menetelmässä sekä kilpailuun perustuvassa menetelmässä.
7.	Lippi Giuseppe, Daves Massimo, Mattiuzzi Camilla 2014 Italia	Interference of medical contrast media on laboratory testing	Artikkeli käsittelee usean tutkimuksen tuloksia kuvantamistutkimuksissa käytettävien varjoaineiden aiheuttamista häiriöistä laboratoriotutkimuksissa.	Immunokemiallinen määrittäminen menetelmä, kolorimetrisen menetelmä ja jaffe- menetelmä	Jodivarjoaineet voivat aiheuttaa virheellisen korkeita TnI arvoja immunomäärityksessä lisäksi jodivarjoaineet voivat vaikuttaa myös näytteen laatuun. Gadoliinivarjoaineiden häiriöitä ovat mm. negatiiviset poikkeamat kalsiumin ja sinkin määrityksessä kolorimetrisellä määritysmenetelmällä sekä positiivinen poikkeama jaffe- menetelmällä kreatiniinissa.
8.	Luong John H.T, Male Keith B, Glennona Jeremy D	Biotin interference in immunoassays based on biotin-strept(avidin)	Katsaus, mihin immunomäärityksiin, miten ja millä annoksella biotiini vaikuttaa.	Immunokemiallinen määrittäminen	Korkea biotiinitaso vääristä useita immunologisen kemian tutkimustuloksia, jotka perustuvat biotiini-

	2019 Irlanti/Kanada	chemistry: An emerging threat.			streptavidiini- tekniikkaan. Biotiinitaso, josta aiheutuu vakava häiriö testituloksissa, vaihtelee merkittävästi riippuen tutkimuksesta.
9.	Lyon Martha E, Lyon Andrew W. 2021 Kanada	N-Acetylcysteine Interference with a Glucose Dehydrogenase Linked Glucose Meter	Tutkimus glukoosin mittausmenetelmien interaktiosta NAC:n kanssa.	Heksokinaasimenetelmä oksidaasiglukoosimittaus glukoosidehydrogenaasimenetelmä	AccuChek Inform II -pikamittarin glukoosin havaitsemiseen käytettävien liuskosten pyrrolokinoliinikini reagoi yhdessä NAC:n kanssa ja nostaa merkittävästi glukoositulosta
10.	Luna- Záizar Hilda, Virgen-Montelongo María, Cortez-Álvarez Cesar R, Ruiz-Quezada Sandra L, Escutia-Gutiérrez Raymundo, García-Lemus Cuauhtémoc R, Mendizabal-Ruiz Adriana P 2015 Meksiko	In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine	Tutkimuksessa tutkittiin metamitsolin ja kahden muun lääkkeen in vitro vaikutusta ja mahdollista häiriötä seerumin glukoosin, urean ja kreatiniinin mittauksissa.	Jaffe- menetelmä ja entsyymaattinen menetelmä	Metamitsolin vaikutus on vakava ongelma kreatiniinin mittauksissa IL- Monarch- ja Vitros DT60-II-analysointilaitteilla. Metamitsolin häiriövaikutus kreatiniinin määrittämiseen on monivaiheinen reaktio, joka liittyy metamitsolin vaikuttavan aineen metaboliin

Liite 2

5 (6)

11.	McCudden Christopher, Clark Edward G, Akbari Ayub, Kong Jennifer, Kanji Salmaan, Hiremath Swapnil 2021 Kanada	N-Acetylcysteine Interference with Creatinine Measurement: An In Vitro Analysis	NAC:n vaikutukset kreatiniinituloksiin Jaffe- ja entsyymaattisella menetelmällä.	Jaffe- ja entsyymaattinen menetelmä.	In vitro -tutkimus osoitti, että NAC:n lisääminen häiritsee ja alentaa plasman kreatiniinia mitattuna vain entsyymaattisella määrittelyllä, ei Jaffe- menetelmällä. 10 % lasku kreatiniiniarvoissa esiintyi, kun NAC-pitoisuus ylitti plasmassa 400 mg/l.
12.	Park Yu Jin, John Hoon Rim John, Yim Jisook, Lee Sang-Guk, Kim Jeong-Ho 2017 Korea	Effects of two types of medical contrast media on routine chemistry results by three automated chemistry analyzers	Jodipohjaisten kuvantamisen tehosteaineiden vaikutus kliinisen keuhkian tutkimuksiin.	Kolorimetrinen menetelmä ja biureetti-menetelmä	Orgaanisten varjoaineiden aiheuttamat häiriöt ovat minimaalisia, eikä niiden vaikutus ole merkittävä rutiinikemian tuloksiin, lukuun ottamatta kokonaisproteiinia ja seerumin rautaa.
13.	Saitman Alec, Park Hyung- Doo, Fitzgerald Robert L 2014 Korea	False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review	Laaja kirjallisuuskatsaus vuodelta 2014, joka käsittelee ja selvittää ristireaktiivisuusongelmia huumeuseulontatutkimuksissa. Tutkimuksen hakuun sisällytettiin kaikki vuoden 2000 jälkeen julkaistut artikkelit ja koostettiin huumeuseulontatutkimuksia häiritsevät lääkeaineet.	Immunokemiallinen määrittely	Huumeuseulontatutkimuksissa, jotka tehdään immunomäärityksen avulla voi tulla vääriä positiivisia tuloksia eri lääkeaineista johtuvista ristireaktioista. Ristireaktion positiivinen raja vaihtelee eri lääkeaineilla. Ristireaktio johtuu usein ra-

Liite 2

6 (6)

					kenteellisestä samankaltaisuudesta eli vasta- aine reagoikin määritettävän antigeenin sijasta jonkun toisen molekyylin kanssa esimerkiksi toisen lääkeaineen kanssa. Toisinaan virheellisen tuloksen syynä voi olla myös lääkeaineen- vaihduntatuote.
14.	Unic Adriana, Gabaj Nora Niko- lac, Miler Marijana, Culej Jelena, Lisac Adrijana, Horvat Anita, Vrkic Nada 2018 Kroatia	Ascorbic acid-A black hole of urine chemistry screening	Tutkimus C- vitamiinin aiheutta- masta häiriöstä virtsan kemialliseen seulontaan; glukoosin, hemoglobii- nin, nitriitin ja bilirubiinin tuloksiin. Tutkimuksessa käytettiin mittatik- kuja; iChem Velocity, Iris Diagnos- tics ja Combur- 10M, Roche Diag- nostics.	Virtsaliuskatesti	Askorbiinihapon aiheutta- mat häiriöt tutkimustulok- sissa vaihtelevat mittatikku- jen välillä. Askorbiinihappo aiheuttaa mittatikkutes- teissä bilirubiinin, nitriitin, hemoglobiinin ja glukoosin osalta väärää negatiivisia tuloksia ja on erittäin tärkeä häiritsevä tekijä virtsan ke- mian analyysissä.