



Osaamista  
ja oivallusta  
tulevaisuuden  
tekemiseen

Pirjo Ala-Lipasti

# ECD-tekniikalle soveltuvat lääkeainemääritykset ja biomolekyylit IVD-alueella vierianalytiikassa

Systemoitu kirjallisuuskatsaus

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Bioanalytiikka (AMK)

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

11.11.2018

Tekijä Otsikko	Pirjo Ala-Lipasti ECD-teknologialle soveltuvat lääkeainemääritykset ja biomolekyylit IVD-alueella vierianalytiikassa
Sivumäärä Aika	53 sivua + 2 liitettä 11.11.2018
Tutkinto	Bioanalytiikko (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Suuntautumisvaihtoehto	Bioanalytiikka
Ohjaajat	Tuotekehityspäällikkö Juuso Juhila Lehtori Hannele Pihlaja
<p>Opinnäytetyö tehtiin kirjallisuuskatsauksena suomalaiselle terveysteknologia-alan yritykselle Medix Biochemicalle. Opinnäytetyössä tarkasteltiin tuotteita, jotka liittyvät elektrokemialliseen detektioon (ECD) perustuvaan teknologiaan ja ovat myynnissä In vitro -diagnostiikan (IVD) alueella. Kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin selvittämään ECD-teknologialle parhaiten sopivia lääkeainemäärityksiä ja biomolekyylejä, sekä ECD-teknologian etuja ja haittoja. Lisäksi perehdyttiin elektrokemiallisilla menetelmillä havaittuihin spesifisiin biomerkkiaineisiin, jotka ovat tyypillisiä kullekin sairaudelle tai lääketieteelliselle tilalle.</p> <p>Opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuuskatsauksena ja se liittyy opinnäytetyön antajan, Medix Biochemicalin, Fedoc-projektiin. Kirjallisuuskatsaus toteutettiin systemoituna katsauksena. Opinnäytetyön luonteesta johtuen kirjallisuuskatsausta käsiteltiin pääasiallisesti tutkimuksen alkuasetelmana, jonka avulla seulottiin mielenkiintoisia tieteellisiä artikkeleita opinnäytetyön aiheen rajauksen ja asetettujen kriteerien puitteissa.</p> <p>Opinnäytetyön tuotoksena biomolekyylien kategoriassa käsiteltiin muutamaa yleistä metaboliittia, joita on menestyksekkäästi pystytty havaitsemaan elektrokemiallisin menetelmin. Tässä työssä näitä olivat kolesteroli, virtsahappo ja laktaatti. Lisäksi tutkimuksen kohteena olivat verikaasut, elektrolyytit, DNA, ketoaineet, hemoglobiini, typen oksidit ja entsyymit. Lääkeaineiden kategoriassa tärkeimmiksi tässä opinnäytetyössä osoittautuivat huumausaineet. Biomarkkereita käsiteltiin sairauksien diagnosoinnin yhteydessä, ja näistä pääosassa olivat erilaiset syöpämarkerit. Opinnäytetyön rinnakkaisena osuutena käsiteltiin vierianalytiikkaan liittyen mobiilisovelluksia, joiden oletetaan olevan kasvava suuntaus terveysteknologian alalla, sillä se mahdollistaa reaaliaikaisen terveydenhuollon diagnosoinnin ja seurannan.</p> <p>ECD-teknologiaa voidaan käyttää erittäin monien biomolekyylien ja lääkeaineiden pitoisuuksien mittaamiseen, koska se on herkkä, spesifinen ja kustannustehokas menetelmä. ECD-teknologiaan pohjautuvaa pitoisuusmittausta tullaan hyödyntämään tulevaisuudessa laajemmin koko In vitro -diagnostiikan (IVD) -alueella.</p>	
Avainsanat	ECD-teknologia, vierianalytiikka, In vitro -diagnostiikka, biomolekyylit, biomarkkerit

Author Title	Pirjo Ala-Lipasti Electrochemical detection of biomolecules and measurement of drug concentrations In vitro -diagnostics area at point of care
Number of Pages Date	53 pages + 2 appendices 11 November 2018
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Specialisation option	Biomedical Laboratory Science
Instructors	Juuso Juhila, R&D Manager Hannele Pihlaja, Senior Lecturer
<p>The thesis was conducted in a literature review by a Finnish biotechnology company Medix Biochemica. The purpose of the thesis was to find out the most appropriate biomolecules and drug analysis which are able to be detected by electrochemical methods (ECD) and are commercially available in the In vitro -diagnostic (IVD) area. In addition, electrochemical methods were deeper searched based on specific biomarkers that can be observed by using ECD and are typical for each disease or medical condition. Also benefits and disadvantages of ECD technology were studied.</p> <p>The thesis was carried out by the literature review and relates to the Fedoc project of Medix Biochemica. The literature review was implemented as a systematic review. Due to the nature of the thesis, the literature review was primarily dealt with as a starting point for research to explore interesting scientific articles based on the subject of the thesis and the set criteria.</p> <p>As a result of the thesis, the biomolecular category covered some common metabolites that were successfully detected by electrochemical methods. These were further studied in this thesis including cholesterol, uric acid and lactate. In addition, the deeper study also focused on blood gases, electrolytes, DNA, ketones, hemoglobin, nitrogen oxides and enzymes. In the category of medicines, the most important group detected by ECD turned out to be drugs of abuse. Biomarkers were studied with the presence of diseases, and the main part of biomarkers in focus contained various cancer markers. The parallel part of the thesis was a point of care testing related to mobile applications, which are supposed to be a growing trend in healthcare industry, as it enables diagnosis and follow-up at real-time.</p> <p>ECD technology can be used to measure the concentration of many kinds of biomolecules and abused drugs, while being a sensitive, specific and cost-effective method. Bioanalytical detection based on ECD technology will be more widely used in the entire In vitro -diagnostic (IVD) area in the future.</p>	
Keywords	ECD technology, point of care, In vitro -diagnostics, biomolecules, biomarkers

## Sisällys

1	Johdanto	1
2	Opinnäytetyön tavoitteet, tarkoitus ja tutkimuskysymykset	1
3	Keskeiset käsitteet suhteutettuna aiheeseen	3
3.1	Opioidit	4
3.2	Opioidien vaikutukset	5
3.3	Lääkeainemääritykset ja -pitoisuudet	5
3.4	Biomolekyylit	7
3.5	Biomarkkerit	9
3.6	Elektrokemialliset mittausmenetelmät	10
3.7	In vitro diagnostinen (IVD) -teknologia	11
3.8	Vierianalytiikka	11
3.9	Vierianalytiikan tulevaisuuden näkymiä artikkelivertailussa	13
4	Kirjallisuuskatsaus menetelmänä	15
4.1	Tietokantojen valinta	16
4.2	Hakusanojen valintaprosessi	17
4.3	Analysointimenetelmät	18
5	ECD-teknologialle soveltuvat biomolekyylit	18
5.1	Metaboliitit	19
5.1.1	Kolesteroli	19
5.1.2	Virtsahappo	20
5.1.3	Laktaatti	20
5.2	Verikaasut	21
5.3	Elektrolyytit	22
5.4	Deoksiribonukleiinihappo (DNA)	22
5.5	Entsyymit	24
5.6	Esimerkkejä muista analyyteistä	25
6	ECD-teknologialle soveltuvat biomarkkerit sairauksien diagnostiikassa	27
6.1	Beeta-amyloidi -peptidit	27
6.2	Syöpämarkkerit	28
6.3	Infektiosairauksien biomarkkerit	31
6.4	Kardiovaskulaaristen sairauksien biomarkkerit	32
6.5	Ebola	33

7	ECD-teknologialle soveltuvat lääkeainemääritykset	34
7.1	Huumausaineet	34
7.2	ECD-teknologia huumausainepitoisuuden määrittämisessä	35
7.3	Terapeuttiset lääkeaineet	36
8	Nanomateriaalit kilpailuetuna	37
9	Mobiilisovellukset	38
9.1	Elisa etämittaus	39
9.2	Vihreä kirja	40
9.3	Terveystietojen käsittely ja suojaaminen	40
10	Tutkimuksen eettisyys ja luotettavuus	41
11	Pohdinta	42
	Lähteet	45
	Liitteet	
	Liite 1. Analyysikehys	
	Liite 2. Kriteerit	

## 1 Johdanto

Opinnäytetyö tehtiin kirjallisuuskatsauksena suomalaiselle terveysteknologia-alan yritykselle Medix Biochemicalle. Opinnäytetyössä tarkasteltiin tuotteita, jotka liittyvät elektrokemialliseen detektioon (ECD) perustuvaan teknologiaan ja ovat myynnissä In vitro -diagnostiikan (IVD) alueella. Kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin selvittämään ECD-teknologialle parhaiten sopivia lääkeainemäärytyksiä ja biomolekyyliä, sekä ECD-teknologian etuja ja haittoja.

Opinnäytetyö liittyy osittain Business Finlandin rahoittamaan Fedoc-projektiin (Fedoc - Fast electrochemical detection of opioids in blood sample by carbon nano hybrid electrodes), jossa kehitetään nopeaa elektrokemiallista mittausmenetelmää opioidien pitoisuuksien määrittämiseen verinäytteestä hiilinanomateriaaleihin yhdistetyn ECD-teknologian avulla. Fedoc-projektissa Medix Biochemica analysoi teknologian tuomia mahdollisuuksia, keksinnöllisyyttä ja sen myöhempää kaupallistamista. Tämän johdosta projektin rinnakkaisena osuutena Medix Biochemica haluaa kartoittaa kyseiselle teknologialle parhaiten sopivia biologisia kohteita eri sairauksien osa-alueilta. Muut Fedoc-projektin osapuolet ovat Aalto yliopiston materiaalitekniikan koulutusohjelma, jonka ydinosamista projektissa on biomolekyylien mittausmenetelmät elektrokemiallisilla menetelmillä, sekä kokemus hiilinanomateriaaleista elektrodin kehittämisessä. Lisäksi mukana Fedoc -projektissa ovat Canatu Oy hiilimateriaalikalvojen valmistuksessa ja tuotannossa, sekä Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) kipupoliklinikan osasto. (Business Finland 2017.)

Opinnäytetyön antajan, Medix Biochemican, toiminta jakaantuu karkeasti jaotellen kahteen liiketoiminnan osa-alueeseen, diagnostiikkaan ja bioreagensseihin, eli diagnostisten pikatestien sekä antigeenien ja vasta-aineiden, kehittämiseen, tuottamiseen ja markkinointiin globaalisti. (Yritysprofiili. 2018.) Opinnäytetyö tehtiin diagnostiikan liiketoiminta-alueelle.

## 2 Opinnäytetyön tavoitteet, tarkoitus ja tutkimuskysymykset

Väestön ikääntymisen vuoksi yhä useammat henkilöt joutuvat käyttämään voimakkaita kipulääkkeitä (Ikäihmisten lääkehoito on taitolaji. 2013), mutta tärkeimpien

särkylääkkeiden opioidien pitoisuutta veressä ei pystytä nopeasti ja reaaliaikaisesti nykyisillä mittalaitteilla määrittämään. Fedoc-projektin tarkoituksena on kehittää sähkökemiallinen mittaamenetelmä opioidipitoisuuden mittaamiseen verinäytteestä nopeasti ja kustannustehokkaasti. Tällä tavalla helpotetaan esimerkiksi pitkäaikaissairaiden ja leikkauksen aikaisen anestesian lääkeainemäärän vaikuttavuuden arviointia ja seurantaa, sekä potilaiden hoitoa huumausaineiden yliannostukseen liittyvissä tapauksissa, sillä kehitettävä teknologia mahdollistaa opioidien mittaamisen nopeasti verinäytteestä esimerkiksi päivystyspoliklinikalla vastaantulevissa myrkytystilanteissa. Tällä hetkellä opioidien annostelu perustuu osittain potilaan tuntemuksiin, ja koska opioidien imeytymisnopeus on potilasriippuvainen, ei vereen kulkeutuvan kipulääkkeen tarkkaa määrää pystytä varmuudella selvittämään. (Business Finland 2017.) Yksittäisiä lääkeainepitoisuuksia verinäytteestä tutkitaan suurimmaksi osaksi ainoastaan Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen oikeustoksikologian yksikössä kromatografis-massaspektrometrillä menetelmällä. Tällöin kyseessä on tutkimus nimeltään B-Lääkeainemääritys (kvantitatiivinen, lääkeainekohtaiset havainnointirajat), joka kiireellisenä pyyntönäkin kestää vähintään 3 vuorokautta ja kiireettömänä 1–2 viikkoa. (Ohjeita huume- ja lääkeainetutkimuksiin. 2016.) Näin ollen uuden diagnostisen teknologian kehittäminen pienten molekyylien analysointiin auttaa parantamaan potilasturvallisuutta, kun tiedetään lääkeaineen reaaliaikainen vaikuttava määrä veressä. Lisäksi menetelmällä saadaan tietää, mikä lääkeainemäärä on kullekin potilaalle turvallinen. Kehitettävää teknologiaa ei ole ennen hyödynnetty opioidien pitoisuuksien mittaamiseen, mutta sitä ei myöskään ole rajoitettu pelkästään tähän käyttötarkoitukseen. (Business Finland 2017.)

Medix Biochemican tavoite on kartoittaa uusia teknologioita, jotka tarjoavat kilpailuetua IVD-alueella perinteisten menetelmien ohella. Tällä hetkellä kehitteillä olevan menetelmän odotetaan tarjoavan mahdollisuutta mitata lääkeaineiden pitoisuuksia reaaliaikaisesti potilaiden veressä, jolloin lääkehoitoja saataisiin paremmin ohjattua oikealle potilaalle oikeaan aikaan, ja samalla voitaisiin seurata lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia. Tämä sopii erittäin hyvin Medix Biochemican aloittamaan Companion diagnostiikka -liiketoimintamalliin ja meneillään olevaan Fedoc-projektiin. ECD-teknologialla saattaisi olla mahdollista mitata potilaan verestä myös aineenvaihdunnan metaboliatuotteita, joiden merkitys monessa sairaudessa on aiemmin todettu, mutta joita on ollut immunologisilla vierianalytiikan keinoilla vaikea diagnosoida. (Juhila 2018.)

Työn tarkoitus oli tehdä kattava kirjallisuuskatsaus useimmille ECD-tekniologiaan liittyville tuotteille, jotka ovat myynnissä IVD-alueella, ja perehtyä eritoten vierianalytiikan alueeseen. Tämä osoittautui kuitenkin mahdottomaksi aiheen laajuuden huomioon ottaen, kuten myös Metropolia Ammattikorkeakoulun opinnäytetyölle määriteltävän ajan puitteissa. Kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin perehtymään tekijän valitsemiin tärkeimpiin tutkimuksiin aiheen rajauksen puitteissa. Kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin, mitkä lääkeaineet ja biomolekyylit soveltuvat diagnosoitavaksi ECD-tekniologialla, ja mitkä ovat näiden spesifisyyden ja herkkyuden rajat. Esiin nousevia kysymyksiä olivat muun muassa seuraavat: mille kaikille näytemuodoille ECD-tekniologia soveltuu, mitä näytteen esikäsittelyä vaaditaan ja millä tavoin ECD-tekniologian tuottama tulos on tulkittavissa.

Varsinaisina tutkimuskysymyksinä olivat seuraavat kysymykset:

1. ”Mitkä lääkeaineet ja biomolekyylit soveltuvat diagnosoitavaksi ECD-tekniologian avulla?”
2. ”Millä kliinisillä IVD-alueilla ECD-tekniologiaa voidaan käyttää?”

### **3 Keskeiset käsitteet suhteutettuna aiheeseen**

Opinnäytetyön aiheeseen liittyvä teoretinen tieto muodostaa tietoperustan, joka koostuu tieteellisistä artikkeleista, aiemmista tutkimuksista ja kirjallisuudesta. Näistä edellä mainituista tarkasteltiin raportoinnin yhteydessä muun muassa niiden luotettavuutta ja suhdetta omaan opinnäytetyöhön. (Opinnäytetyön raportointi. 2017.)

Työn keskeisimpiä käsitteitä ovat elektrokemialliset mittausmenetelmät, lääkeainemääritykset ja -pitoisuudet, biomolekyylit, biomarkkerit, biosensorit, IVD-tekniologia ja vierianalytiikka. Lisäksi avataan kivun käsitettä ja opioidien luonnetta kyseiseen, edellä mainittuun Fedoc-projektin liittyen. Vaikka opinnäytetyön tarkoituksena ei ollutkaan perehtyä opioidien mittaamiseen, vaan tutkia ensisijaisesti mitä muita lääkeaineita ja biomolekyylejä kyseisellä uudella tekniikalla voitaisiin mitata opioidien lisäksi. Opioidit ja näiden reaaliaikainen mittaaminen liittyy kuitenkin olennaisena osana opinnäytetyön aiheeseen.



### 3.1 Opioidit

Tässä osiossa käsitellään opioideja ja niiden vaikutuksia yleisellä tasolla. Samassa yhteydessä opioidien kanssa on käsiteltävä myös kivun aistimista ja välittymistä. Kipu itsessään voidaan jaotella monella eri tavalla, kuten akuutti/krooninen, somaattinen/viskeraalinen, nosiseptinen/neuropaattinen, tai esimerkiksi kivun aiheuttajan mukaan, joista esimerkkinä leikkauskipu tai syöpäkipu. Kipukokemus on yksilöllinen, ja sen eroihin vaikuttaa muun muassa sukupuoli ja perimän erot, tilanne ja henkilön odotukset kipuun nähden, sekä endogeenisen kivunsäätelyjärjestelmän toiminta. Nosiseptio on aistimus ärsykkeestä, ja tällöin puhutaan kipua aistivista reseptoreista, nosiseptoreista, jotka ovat hermopäätteitä. Näitä on runsaasti muun muassa iholla ja limakalvoilla. Se, miten voimakkaana kipuna nosiseptio aistitaan, aiheuttaa yksilöissä erilaisen vasteen vaihdelleen lievästä voimakkaaseen. (Kalso 2014: 514–516.)

Kipua aiheuttavat reseptorit ovat ohuita ja hitaita verrattuna esimerkiksi tuntoa tai asentoa aistiviin reseptoreihin. Kipureseptoreista A-deltasäikeet ovat myeliinitupellisia säikeitä, joiden johtonopeus on 6 – 30 m/s, ja niiden välittämä kiputuntemus aistitaan terävänä ja hyvin paikannettuna. C-säikeet sen sijaan ovat myeliinitupettomia, joiden johtonopeus on vain 1 – 2,5 m/s, ja niiden välittämä kiputuntemus on tylppä, polttava kipu. Nosiseptio voi aiheuttaa kudosaivaurioita, jotka pitkään jatkuvina saattavat herkistää nosiseptoreita. Tämä johtuu kemiallisista välittäjäaineista, sekä muutoksista reseptoreissa tai keskushermostossa. Tällöin C-säikeet voivat alkaa lauaeta ilman ärsykettä, ja tuntoa ja asentoa aistivat A-beeta säikeet muuttuvat herkistymisen seurauksena nosiseptoreiksi. (Kalso 2014: 519–521)

Opioidit ovat keskushermoston kautta vaikuttavia kipulääkkeitä, ja ne jaetaan kivun lievityksen eli analgeettisen tehon mukaan kolmeen ryhmään: heikot, keskivahvat ja vahvat opioidit. Heikkoja opioideja ovat kodeiini ja tramadoli, keskivahvana opioidina on bubrenorfiini, ja vahvoina opioideina morfiini, metadoni, oksikodoni ja fentanyyli. Näistä vain vahvoissa opioideissa analgeettinen teho lisääntyy annosta nostettaessa, kun taas heikoissa ja keskivahvoissa opioideissa haittavaikutusten lisääntyminen estää annoksen suurentamisen. Opioideja käytetään sekä akuutin kivun hoidossa että kroonisessa kivussa, josta eritellään pitkäkestoinen syöpäkipu. Lisäksi opioideja käytetään anestesiassa leikkauksen aikaisessa kivunlievityksessä. (Kalso 2014: 528–534.)

### 3.2 Opioidien vaikutukset

Opioidien positiivisia vaikutuksia ovat kivun lievitys ja hyvän olon tunne (euforia), mutta niillä on myös runsaasti haittavaikutuksia, kuten pahoinvointi hoidon alussa, psyykkinen riippuvuus, neuroadaptaatiosta johtuvat vieroitusoireet, ruuansulatuksen kanavan tonuksen lisääntyminen ja toisaalta peristaltiikan vähentyminen. Neuroendokriinisinä vaikutuksina ovat hypotalamuksen lämmönsäätelyjärjestelmän muuttuminen sekä virtsateiden ja synnytyselimien mahdollinen supistuminen. Lisäksi mioosi on oire opioidimyrkyksestä, ja opioidien aiheuttama hengityslama on yleisin akuutin opioidimyrkyksen seuraus. (Kalso 2014: 522–525.)

Opioidit ovat lääkeryhmä, jotka aiheuttavat eniten myrkytyskuolemia Suomessa. Tosin nämä ovat pääsääntöisesti yhdistyneet tällöin johonkin toiseen tai useaan keskushermostoon vaikuttavaan lääkeaineeseen, kuten esimerkiksi bentsodiatsepiiniin tai gabapentinoideihin. Lisäksi ne ovat tyypillisesti lääkkeiden väärinkäyttöön liittyviä tapauksia huumaustarkoituksessa. (Opioidien väärinkäyttö ja opioidimyrkytykset: toksikologisia tuloksia post mortem -tutkimuksista. 2015.)

Yhdysvalloissa on tällä hetkellä meneillään opioidiepidemiaksi kutsuttu kansanterveydellinen hätätila liittyen kasvaviin opioidikuolemiin, jotka aiheutuvat opioidien väärinkäytöstä (Huttunen 2017: 2190–2191). Vaikka vastaava tilanne ei Suomessa olisikaan mahdollinen jo lainsäädännöllisistä syistä, lienee kiistatonta, että opioidien reaaliaikaiselle mittaamiselle on olemassa lääketieteelliset perusteet.

### 3.3 Lääkeainemääritykset ja -pitoisuudet

Lääkeainemäärityksiä mietittäessä tulee tietää ensinnäkin farmakodynamiikan ja farmakokinetiikan yleisperiaatteet, että ymmärretään lääkkeiden vaikutukset ja vaiheet elimistössä. Farmakodynamiikassa lääkeaineiden aiheuttamat vasteet saattavat erota toisistaan merkittävästi yksilöiden välillä, mutta toisaalta myös saman henkilön vasteet voivat olla erilaiset eri ajankohtina mitattaessa. Farmakokinetiikan osuuteen kuuluvat lääkkeiden vaiheet elimistössä, joita ovat lääkeaineen imeytyminen, jakautuminen, metabolia ja poistuminen. Näissä vaiheissa saattaa olla suuria yksilöllisiä eroja, jolloin pitoisuusmittauksille on selkeät lääketieteelliset perusteet. (Ruskoaho 2014: 31.)

Pitoisuuksien mittaamiselle on käytössä yleisesti hyväksytyt periaatteet. Näissä määritellään, milloin lääkeainepitoisuuksien mittaaminen on kannattavaa, ja missä tapauksissa pitoisuuden mittaamisesta saatava hyöty on mitätön, tai tutkimuksesta saatava tieto ei ole potilaan hoidon ja terveydentilan kannalta tarpeellista. (Niemelä – Pulkki 2010: 339–340). Terveystieteissä on kuitenkin tilanteita, jolloin hoidollisesti on tarpeen tietää kyseisen potilaan reaaliaikainen lääkeainepitoisuus verenkierrossa, ja tähän tarpeeseen pyritään vastaamaan tällä kyseisellä tutkimuksella ja Fedoc-projektilla. (Juhila 2018)

Lääkeainepitoisuuksien mittaamiselle on olemassa sekä lääkekohtaisia että potilaskohtaisia perusteita. Potilas itsessään saattaa olla poikkeuksellisen herkkä ja resistentti lääkehoidolle, lääkehoidon toksiset oireet sekoittuvat potilaan sairauden oireisiin tai lääkkeellä saattaa olla potilaasta johtuva poikkeuksellinen farmakokinetiikka. Lisäksi on otettava huomioon potilaan huono hoitomyöntyvyys, tai lääkkeiden väärinkäyttö, ja näistä johtuvat lääkeainemyrkytykset. (Niemelä – Pulkki 2010: 340–341.)

Lääkekohtaisista syistä merkittäviä ovat lääkkeen kapea terapeuttinen leveys ja lääkkeen kliinisen vasteen hankala arviointi, tai kun lääkettä käytetään ennalta ehkäisevästi. Mittausmenetelmän on oltava luotettava ja helposti tulkittavissa, ja lääkeaineen vasteen ja toksisuuden on korreloitava mitattavaan pitoisuuteen. Lisäksi, jos lääkeaineen farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen, korostuu pitoisuusmittausten tarve entisestään. (Niemelä – Pulkki 2010: 340.)

Pitoisuusmittauksia tehdään yleisesti muun muassa sydänlääkkeiden, epilepsialääkkeiden, psyykelääkkeiden ja mikrobilääkkeiden kohdalla. Lisäksi merkittävä lääkeryhmä on immunosuppressiiviset lääkkeet, joilla tarkoitetaan immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä (Lääketieteen sanasto 2018). Myrkytystapauksissa katsotaan yleensä riittäväksi lääkeaineen osoittaminen, mutta jos myrkytyksen ennuste riippuu lääkeainepitoisuudesta, mittauksesta on hyötyä. Myrkytystapaukset myös tapahtuvat useasti yöaikaan, jolloin nopeasta laboratoriovastauksesta on hyötyä heti alkuvaiheen hoitopäätöksiä tehtäessä. (Niemelä – Pulkki 2010: 347.) Yleisimmät myrkytyksen aiheuttajat ovat listattu alla olevaan luetteloon:

- Parasetamoli
- Salisylaatti
- Digoksiini

- Etanoli
  - Etyleeniglykoli
  - Isopropanoli
  - Metanoli
  - Trisykliset masennuslääkkeet
  - Teofylliini
  - Epilepsialääkkeet
  - Bentsodiatsepiinit
  - Barbituraatit
  - Fentiatsiinit
  - Litium
  - Huumausaineet
- (Niemelä – Pulkki 2010: 348).

### 3.4 Biomolekyylit

Elävien organismien soluissa yleisimmin esiintyvät alkuaineet ovat hiili, vety, happi ja typpi. Ne muodostavat helposti kovalenttisia sidoksia, joista hiilen muodostamat sidokset ovat erittäin kestäviä. Biomolekyylit tarkoittaa elävän organismin, esimerkiksi ihmisen rakenteeseen kuuluvaa hiiliyhdistettä. (Heino – Vuento 2010: 27.) Biomakromolekyylit voidaan jakaa proteiineihin, lipideihin, hiilihydraatteihin ja nukleiinihappoihin. Proteiineilla on useita erilaisia tehtäviä kehossa: ne toimivat muun muassa kalvojen ja muiden rakenteiden osina, hormoneina ja entsyymeinä sekä ne kuljettavat kehossa muita molekyylejä. Proteiinit koostuvat aminohappojen muodostamista, haarautumattomista kovalenttisista ketjuista, joita voidaan sidostyypin mukaan kutsua myös peptidiketjuiksi. (Heino – Vuento 2010: 51–53.) Lipidien moninaiseen ryhmään kuuluvia molekyylejä yhdistää hydrofobisuus eli ne eivät liukene veteen. Lipidejä ovat rasva-aineet, kuten muun muassa triasyyliglyserolit, kalvolipidit ja steroidit. Rasvasolujen tärkein tehtävä on varastoida energiaa, mutta ne toimivat myös lämpöeristeenä sekä suojana ulkoapäin tuleville iskuille. Fosfolipidit muodostavat biologisen kaksoiskalvon perusrakenteen. Steroidit ovat sterolien nelirenkaisia runkorakenteita. Kolesteroli on eräs steroidihormonisynteesin lähtöaineista. (Heino – Vuento 2010: 36–39.) Hiilihydraatit ovat ensisijaisia energialähteitä, mutta myös rakenteita nukleiinihappoissa ja solunseinämissä. Lisäksi ne toimivat tunnistustehtävissä solunsisäisessä liikenteessä ja osina proteiinihiilihydraattiyhdistymissä. (Heino – Vuento 2010: 31–32.) Nukleiinihapot ovat

makromolekyylejä, jotka säilyttävät ja välittävät eteenpäin geneettistä tietoa. (Heino – Vuento 2010: 40.) Biomolekyylien pääasiallisia ominaisuuksia on selvitetty tarkemmin alla olevassa taulukossa.

Taulukko 1. Biomolekyylien rakenne ja pääasialliset tehtävät solussa (Biomolekyylit. Pedan oppimateriaaleja mukailten).

	Hiihihydraatit	Proteiinit	Lipidit	Nukleiinihapot
Alkuaineet ja rakenne	Pääasiassa hiili, vety ja happi.  Monosakkaridit voivat liittyä toisiinsa, ja yhdistyä joko disakkarideiksi tai polysakkarideiksi	Pääasiassa hiili, vety, typpi, happi ja rikki.  Aminohapot ovat kiinnittyneet toisiinsa peptidisidoksin ja muodostavat polypeptidiketjuja	Pääasiassa hiili ja vety ja happi.  Ei tiettyä kemiallista rakennetta- Luokitellaan liukoisuuden perusteella	Pääasiassa hiili, vety, typpi, happi ja fosfori  Sokeri-, fosfaatti- ja emäsosa
Makromolekyylit	Polysakkaridit	Yhteen liittyneet aminohapot ovat makromolekyylejä	Lipoproteiinit, jotka muodostuvat lipideistä ja proteiineista	DNA, RNA
Soluissa olevia tehtäviä	Aineenvaihdunta, ravinnon varastoiminen polysakkarideihin	Toimii entsyyminä ja tukirakenteena, kuljettaa ja sitoo aineita	Ravinnon varastoiminen, viestinvälitys, solukalvon rakenne	Varastoi (DNA) ja siirtää (RNA) perinnöllistä informaatiota, ATP

Esimerkkejä	Monosakkaridi: glukoosi  Disakkaridi: laktoosi  Polysakkaridi: glykogeeni	Aktiini, keratiini, useat entsyymit	Rasvat, kalvolipidit, steroidit	DNA, RNA, ATP, NADH
-------------	--	--	---------------------------------------	------------------------

Opinnäytetyössä pyrittiin selvittämään ECD-tekniikalle parhaiten soveltuvat biomolekyylit.

### 3.5 Biomarkkerit

Biologisella merkkiaineella eli biomarkkerilla tarkoitetaan mitattavissa olevaa tekijää tai ominaisuutta, jolla voidaan havaita biologisen tilan muutos. Biomarkkereita voivat olla muun muassa molekyylit, proteiinit, hormonit, solut ja eliöt. Kuvatussa eliön tai ihmisen terveydentilaa käytetään käsitettä biomarkkeri erotuksena bioindikaattoreille, jotka ilmaisevat ympäristön terveydentilaa. Bioindikaattoreita käytetään osoittamaan ympäristön tai eliön altistumista vieraalle aineelle tai vastaavasti vieraan aineen vaikutusta kyseiseen ympäristöön tai eliöön. (Tieteen termipankki 2018.) Esimerkki biomarkkereista on C-reaktiivinen proteiini (CRP), joka on käytetyin tulehdusmerkkiaine, huolimatta sen osittaisesta epäspesifisyydestä ja suhteellisesta hitaudesta (Veren merkkiaineet avuksi veritautipotilaiden infektoiden havaitsemiseen ja riskinarviointiin. 2018). Lääketieteessä biomarkkeria käytetään tietyn sairauden tai sairauden vaiheen osoittamiseen, jolloin kullekin sairaudelle ominaisen biomarkkerin tunnistaminen pyrkii estämään vakavammat muutokset sairauden tilassa (Tieteen termipankki 2018). Potilasnäytteiden biomarkkereista voidaan myös ennakoita hoitovastetta sekä sairauden uusiutumista. Maailman terveysjärjestön (WHO) määritelmässä biomarkkeri tarkoittaa kaikkea ainetta, rakennetta tai prosessia, jota voidaan mitata elimistössä tai sen tuotteissa, ja joka vaikuttaa tai ennustaa sairauden ilmaantuvuutta. Vielä laajemmassa määritelmässä otetaan huomioon paitsi sairauden esiintyvyys ja lopputulos myös hoidon, toimenpiteiden ja jopa tahattoman ympäristön altistumisen, kuten kemikaalien tai ravintoaineiden vaikutukset. Biomarkkereiden pätevydestä

ympäristöriskien arvioinnissaan WHO on todennut, että biomarkkereiden todellinen määritelmä sisältää melkein minkä tahansa mittauksen, joka heijastaa biologisen järjestelmän ja potentiaalisen vaaran välistä vuorovaikutusta. Mitattu vaste voi olla toiminnallinen, fysiologinen tai biokemiallinen. Biomarkkereilla katsotaan olevan tärkeä merkitys kaikessa biolääketieteellisessä tutkimuksessa. (Strimbu – Tavel 2010.)

### 3.6 Elektrokemialliset mittausmenetelmät

ECD-teknologiaan perustuvilla menetelmillä mitataan näytteessä tapahtuvia sähkökemiallisia reaktioita. Menetelmiä on useita, joista vanhin on sähkögravimetria. Potentiometriä tärkeitä sovelluksia ovat pH-mittaus sekä ioniselektiivisillä elektrodeilla tapahtuvat mittaukset, esimerkiksi elektrolyyttitasapainoa mittaavat tutkimukset (Niemelä – Pulkki 2010: 62–63). Elektrokemiallisella detektorilla mitataan yhdisteitä, jotka hapettuvat tai pelkistyvät, kun sähkövirta kulkee niiden läpi. Elektrokemiallinen detektio on tarkka ja spesifi menetelmä, jossa laitteeseen säädetään mittaustilanteessa pH ja jännite, ja jolloin vain määrätyt kemialliset yhdisteet hapettuvat tai pelkistyvät. (Principle and Feature of Various Detection Methods. 2018.)

Tyypillinen elektrolyysikenno koostuu työ-, referenssi- ja vastaelektrodista. Työelektrodissa tapahtuu analyytin havaitseminen, referenssielektrodilla tapahtuu tavanomainen hapetus ja pelkistys ja vastaelektrodi minimoi referenssielektrodin läpi kulkevan sähkövirran ylläpitäen vakio potentiaalia. Elektrokemiallisen havaitsemisen sisällyttäminen paperipohjaisiin mikrofluidistisiin laitteisiin on johtanut helppokäyttöisten, edullisten ja pienikokoisten diagnostisten laitteiden kehittämiseen, joilla on suuri herkkyys ja spesifisyys. (Sanjay ym. 2015.)

Elektrokemiallisilla sensoreilla tehdään pääasiallisesti amperometrisia ja voltammetrisiä mittauksia. Amperometrisissa mittauksissa syötettävä jännite pidetään vakiona ja virtaa mitataan ajan funktiona. Tätä menetelmää käytetään silloin, kun tiedetään mitä ainetta mitataan. Voltammetriassa jännitettä vaihdellaan ja virtaa mitataan jännitteen funktiona. Syklisessä voltammetriassa jännitettä käytetään mitattavan aineen kvalitatiiviseen tunnistamiseen. (Parmes 2011: 11–16.) Sensoreita kutsutaan biosensoreiksi, kun niihin lisätään biologista tai biologisesti johdettuja bioaktiivisia aineita, kuten esimerkiksi entsyymejä. Biosensori on laite, jolla pystytään havaitsemaan biokemiallisen reaktion tuottama lämpö-, sähkö- tai optinen signaali. Elektrokemialliset biosensorit ovat yleensä pienikokoisia ja ne soveltuvat hyvin massatuotantoon. Biosensoreiden tunnetuimpia

kaupallisia sovelluksia ovat verensokerin mittaamiseen käytettävät glukosensoriliuskat (Vesikukka 2015).

### 3.7 In vitro diagnostinen (IVD) -teknologia

Kirjaimet IVD tulevat latinaan perustuvista englannin kielen sanoista in vitro diagnostics. (In = sisässä ja vitrum = lasi). In vitro -diagnostiikka tarkoittaa koeolosuhteissa eli laboratoriossa tapahtuvaa reaktiota. (Mikrobiologia. 2018). Valviran määritelmän mukaan IVD-teknologialla tarkoitetaan niitä menetelmiä ja laitteita, joilla potilasnäytteestä analysoidaan eri kemiallisten ainesosien pitoisuuksia tai aktivaation tasoa. Analysointimenetelmässä pyritään aikaansaamaan näytteessä sama reaktio kuin spontaanisti tapahtuu näytteenantajan kehossa. (IVD-laitteet. 2015.)

Toukokuussa vuonna 2017 tuli voimaan uusi EU-direktiivi koskien IVD-teknologian asetuksia, joiden pääasiallisena tarkoituksena on varmistaa tuotteiden turvallisuus terveydenhuollon näkökulmasta, jolloin vaatimukset muun muassa IVD-laitteiden kliinisen ja analyttisen toimivuuden todentamiselle edelleen tiukentuivat. Tällä edellä mainitulla toimivuudella tarkoitetaan IVD-laitteen suorituskykyä eli sitä, että kyseisellä laitteella on kyky mitata tai havaita tietty analyytti, kuten myös kyky tuottaa tuloksia, jotka vastaavat käyttäjän kliinistä, fysiologista tai patologista tilaa taikka toimintoa. (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 746/2017).

### 3.8 Vierianalytiikka

Rinnakkaisia termejä vierianalytiikalle ovat POCT (point-of-care-testing) ja NPT (near patient testing). (Niemelä – Pulkki 2010: 81.) Yleisesti käytetään myös termiä vieritesti (Vieritestit. 2016). Kyse on näytteen analysoinnista heti näytteenoton jälkeen potilaan ollessa vielä läsnä, jolloin käytettävä laite antaa tuloksen nopeasti. Helppoutensa vuoksi laitteita voivat käyttää myös muut terveysalan ammattilaiset kuin laboratorioalan koulutuksen saaneet, jolloin potilaan ei tarvitse erikseen käydä laboratoriossa näytteenotossa. Osa laitteista soveltuu potilaan omaan käyttöön, esimerkiksi diabeetikon omaan glukosimittaukseen. Jotkut laitteista ovat kuitenkin monimutkaisempia ja edellyttävät vähintään käyttötukea laboratorioalan ammattilaiselta, vaikka laitetta käytettäisiinkin jossain muussa terveydenhuollon toimintayksikössä. Vierianalytiikan vastuunotosta vallitsee terveydenhuollossa erilaisia näkemyksiä. Vierianalytiikan käyttö on kuitenkin kasvanut viime vuosina ja tavallisimpia mitattavia laboratorioarvoja ovat



veren CRP, hemoglobiini, glukoosi sekä hyytymisaika. Myös virtsan perustutkimuksiin kuuluva kemiallinen seulonta on jo pitkään voitu suorittaa pika-analysaattorilla. (Niemelä – Pulkki 2010: 81–82).

Vierianalytiikka jakaa edelleen mielipiteitä ja herättää vastustusta. Syitä vastustukseen ovat esimerkiksi, että vierianalytiikan avulla saatavan tuloksen epäillään olevan epäluotettava, tai että vierilaitteiden käyttö ja yleistyminen voisivat vaikuttaa bioanalytikkojen tarpeeseen, kun helppokäyttöisiä laitteita osaavat käyttää muutkin ammattiryhmät lyhyen koulutuksen jälkeen. Vierianalytiikka on kuitenkin vain pieni osa-alue biokemiallisen analytiikan alueella, joten epäilemättä varsinaista pelkoa ammatillisessa mielessä ei sinällään ole.

Vierianalytiikan etuja ja haittoja arvioitaessa mainitaan usein vierianalytiikkaan liittyvät riskit, joita ovat muun muassa mahdollinen puutteellinen dokumentaatio ja laadunvarmistus. Tämä puolestaan liittyy lähinnä siihen, että käyttäjän oletetaan olevan tällöin laitteen käyttöön kouluttamaton henkilö. Moodin artikkeleiden mukaan potilasturvalliselle vierianalytiikan laitteelle asetettuja vaatimuksia ovat kyky tunnistaa viallinen tai vanhentunut testiliuska, selkeä virhekoodin erottaminen potilasvastauksesta, potilasvastauksen tuloksen luettavuus laitteen muistista myös jälkikäteen, ja tulevaisuudessa toivottavasti myös mahdolliset mobiiliratkaisut tulosten lukemiseen sekä siirtämiseen terveydenhuollon järjestelmiin. Tärkeitä asioita ovat myös sisäänrakennetut kalibraatio- ja kontrollointiominaisuudet, sekä ylipäätään kalibroinnin helppous. Negatiivisena seikkana yleensä mainitaan hankinta- ja ylläpitokustannukset, vaikka toisaalta nopealla potilasvastauksella vähennetään potilaan hoidon kokonaiskustannuksissa. Kokonaiskustannuksien säästö liittyy sekä nopeampaan diagnosointiin että hoitoaikojen lyhentymiseen, jotka molemmat ovat päinvastaisessa tapauksessa terveydenhuollon menoja kuormittavia tekijöitä. Edelleen kyseisten artikkeleiden mukaan vierianalytiikkaa hankittaessa onkin mietittävä sen tarpeellisuutta seuraavien kysymysten kautta: milloin tulosten saamisen nopeudella on vaikutusta hoitopäätökseen, kuka tulosta tarvitsee ja kuka laitetta käyttää. (Anttila 2015: 106–107; Seppä 2015: 110–111.)

### 3.9 Vierianalytiikan tulevaisuuden näkymiä artikkelivertailussa

Vierianalytiikan näkymiä kartoitettiin sekä eurooppalaisesta että globaalista näkökulmasta käyttäen kahta Pubmedin tieteellistä artikkelia aiheesta, jotka olivat nimeltään:

- 1) The state of point-of-care testing: a european perspective
- 2) Current status and future prospects of point-of-care testing around the globe.

Artikkelit olivat varsin uusia, ja molemmat löytyivät Pubmedin tietokantahaulla. Eurooppalaisen tutkimuksen mukaan vieritestien käyttö on lisääntynyt Euroopassa viimeisen vuosikymmenen aikana, vaikka samaan aikaan myös huoli testien luotettavuudesta on lisääntynyt, ja sen vuoksi alueittain vieritestien käyttöä on paikallisesti jopa rajoitettu. Artikkelin mukaan asianmukaisesti käytettynä vieritesteillä on kuitenkin kiistattomia etuja verrattuna perinteisiin laboratorioanalyysiin, kuten vieritestien nopea analyysituloksia ja siirrettävyys. Tämä nopeuttaa lääkärin päätöksen tekoa hoitoratkaisujen suhteen ja vähentää sitä kautta kustannuksia, jolloin säästetään terveydenhuollon resursseja, kun muun muassa toistuvia lääkärin vastaanottoaikoja voidaan vähentää. (Greig-Pylypczuk ym. 2015: 1–2). Vieritestien käyttö itsessään kasvattaa kustannuksia, koska alkuinvestointina tarvitaan uuden laitteen hinta ja siihen tarvittavat välineet. Lisäksi useat vieritestilaitteet käyttävät testauksessa yksittäispakattuja tuotteita, mikä puolestaan lisää tuotantokustannuksia. Eurooppalaisen tutkimuksen mukaan on kuitenkin mahdollista saavuttaa ihannetila, jossa vieritestilaitteen kustannukset kompensoidaan epäsuorilla taloudellisilla parannuksilla, mikä johtuu potilaan hoidon nopeutumisesta, laadun parantumisesta ja lisääntyneestä resurssien hallinnasta. (Greig-Pylypczuk ym. 2015:1.)

Maailmanlaajuisesta tilannetta tarkasteltaessa on päädytty samankaltaisiin johtopäätöksiin Euroopan kasvavista vieritestimarkkinoista. Tutkimuksen mukaan tällä hetkellä jopa 25 % laboratoriotutkimuksista tehtäisiin Saksassa ja Belgiassa vierianalytiikan osa-alueella. Amerikkalaisen näkökulman mukaan etenkin Länsi-Euroopassa vierianalytiikkaa käytetään huomattavasti enemmän kuin Yhdysvalloissa, ja tämän ajatellaan johtuvan eurooppalaisen terveydenhuollon asettamista kannustinjärjestelmistä lääkärinkunnassa. (Abel 2015: 2).

Eurooppalaisessa artikkelissa mainitaan, että Englannissa tehdyssä satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa mitattiin aikaa, joka kuluu teho-osastolla hoitopäätöksen tekemiseen, kun käytössä on joko vieritutkimuslaite tai perinteinen menetelmä. Vieritestiä käyttämällä aikaa voitettiin keskimäärin 74 minuuttia. Toisaalta toisessa teho-osaston tutkimuksessa todettiin, että ajalliset säästöt pitäisi saada tehokkaampaan käyttöön kliinisen päätöksenteon nopeutta parantamalla, jotta vähäinen vastausviive saataisiin käytettyä maksimaalisesti hyödyksi. Tutkimuksessa todetaan, että analyysivaiheen viive aiheuttaa suuria kustannuksia koko terveydenhuollolle, vaikka itse analyysien osuus kokonaiskustannuksista on vain muutama prosentti. (Greig-Pylypczuk ym. 2015: 2–3).

Artikkelin mukaan Euroopan alueella on huomattavissa terveydenhuollon kustannuksien kasvua ylikansoittumisen seurauksena, jolloin yhä enemmän pyritään siihen, että läpimenoajat varsinkin teho-osastoilla nopeutuisivat, jolloin edelleen vierianalytiikan laitteiden käyttö parantaisi tilannetta. Sveitsissä tehdyn tutkimuksen mukaan potilaan läpimenoaika tehohoidossa saatiin parannettua vieritestaustilanteilla, mikä samalla alensi potilaan hoitoon kuluvia kokonaiskustannuksia osastolla 26 %:lla. Myös ruotsalaisen tutkimuksen mukaan paine terveydenhuollon kuormituksessa kasvaa Euroopan laajuisesti, ja hallitukset monissa maissa ovat esittäneet, että esimerkiksi ensiapuosastolla vietetyn ajan täytyisi rajoittua maksimissaan kahdeksaan tuntiin. (Greig-Pylypczuk ym. 2015: 4).

Kyseessä olevan artikkelin kirjoittajien näkemyksen mukaan vieritestausten käyttö Euroopassa jatkaa kasvuaan, sillä potilaan osallistuminen omaan hoitoonsa oletetaan olevan kasvava suuntaus tulevaisuudessa, jolloin potilaiden itse tekemät vieritestaukset nähdään samalla myös kasvava trendinä. Tutkimuksen mukaan Englannissa on hallituksen taholta mietitty, miten omatestaus saataisiin helposti koko väestön saataville, mutta tutkimuksen mukaan varsinaiset arviot kattavamman omatestauksen eduista verrattuna riskeihin puuttuvat. (Greig-Pylypczuk ym. 2015: 7). Artikkelin loppuun todetaan, että ellei näkyvissä ole vieritestiä, jolla voisi hallita analyysikokonaisuuksia, odottavat lääkärit todennäköisesti kaikkien tulosten tarkastelua ennen potilaan hoitopäätöksen tekemistä, ellei potilaan tilanteessa ole välitöntä terveystarvetta. (Greig-Pylypczuk ym. 2015: 7–8.)

Globaalit näkymät odottavat vierianalytiikan käytön lisääntymistä etenkin Australiassa, jossa pitkät välimatkat puoltavat vieritestien käyttöä. Lisäksi kasvua odotetaan Afrikassa,

sillä vaikka vieritestit ovat perinteisesti olleet kalliimpia vaihtoehtoja perinteisiin laboratorioanalyysiin verrattuna, ei monessakaan Afrikan köyhässä maassa ole mahdollisuuksia rakentaa laajoja keskuslaboratorioita. Sen sijaan pikaista tarvetta olisi nimenomaan edullisille vieritesteille, joilla voitaisiin diagnosoida etenkin HIV:tä, malariaa, Ebolaa ja Dengue-kuumetta, jotka ovat yleisiä kuolemaan johtavia tauteja Afrikassa. (Abel 2015: 854).

Yleinen vierianalytiikan huolenaihe on dokumentoinnin laatu, joka otetaan huomioon myös maailmanlaajuisten näkökulmien tarkastelussa, ja tämän merkitystä painotetaan arvioitaessa vierianalytiikan laatua. Vierianalytiikka nähdään kuitenkin kasvavana resurssina terveydenhuollossa, ja näiden oletetaan integroituvan terveydenhuollon järjestelmiin entistä laajemmin tulevaisuudessa. (Greig-Pylypczuk ym. 2015: 7–8).

#### **4 Kirjallisuuskatsaus menetelmänä**

Kirjallisuuskatsaukset jaetaan yleensä kolmeen pääluokkaan, joita ovat kuvaileva ja systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Kuvailevan katsauksen alalajeina ovat integroiva ja narratiivinen katsaus. Narratiivisessa kirjallisuuskatsauksessa tutkimusaineistoa ei käsitellä systemaattisesti, vaan tarkoituksena on lähinnä tiivistää aiempia tutkimuksia aiheesta, ja näin saada aiheesta ajankohtainen näkemys johtopäätöksineen. Integroivassa kirjallisuuskatsauksessa puolestaan tuotetaan uutta tietoa olemassa olevista tutkimuksista. (Axelin – Suhonen – Stolt 2015: 8–17.)

Meta-analyysit voivat puolestaan olla kvalitatiivisia tai kvantitatiivisia, joilla on erilaisia alalajeja. Näihin kuitenkin ei tässä työssä ole tarvetta paneutua tarkemmin, koska oma valinta kohdistui systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen ja tässä nimenomaan sen alalajiin, systemoituun kirjallisuuskatsaukseen. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus itsessään on tiivistelmä aiheen aiemmista tutkimuksista ja näiden oleellisesta sisällöstä. Systemaattista kirjallisuuskatsausta ohjaa tarkat kriteerit ja se on toistettavissa lähdekirjallisuuden avulla samankaltaisena tuloksena, sillä jokaisen vaiheen dokumentointi on tärkeää tälle lajityypille. Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen kuuluu olennaisesti analyysikehys, jossa tutkimukset analysoidaan sisällön ja laadukkuuden mukaan, ja johon kaikki lopulliseen opinnäytetyöhön valikoituneet aineistot kerätään. (Axelin – Johansson – Stolt – Ääri 2007: 4–6.) Systemaattinen

kirjallisuuskatsaus tehdään yleensä pareittain, kun taas systemoitu katsaus tehdään puolestaan yksilötyönä. Systemoidussa kirjallisuuskatsauksessa aineiston analysointi ei ole niin järjestelmällistä kuin systemaattisessa katsauksessa, mutta se täyttää vaadittavat osiot tiedon haun, kriittisen arvioinnin ja analysoinnin, sekä synteesin osalta. Lukija pystyy arvioimaan luotettavuutta ja toteutustapaa samaan tapaan kuin systemaattisessa katsauksessa, vaikka katsaus itsessään olisi tiivistetty pienemmästä joukosta alkuperäisiä tutkimuksia. Tässä opinnäytetyössä systemoitu katsaus sopii menetelmäksi aineiston laajuuden sekä ajankäytön rajallisuuden vuoksi.

Petticrew ja Kallio ovat vuosina 2001 ja 2006 todenneet, että systemaattisella kirjallisuuskatsauksella kartoitetaan ja seulotaan tieteellisten tulosten kannalta mielenkiintoisia ja tärkeitä tutkimuksia (Salmisen 2015: 15 mukaan). Kirjallisuuskatsaus voi olla myös pelkästään muita metodeja tukeva tekniikka, joka lähinnä rakentaa vain tutkimuksen alkuasetelmaa (Salminen 2015: 15).

#### 4.1 Tietokantojen valinta

Tietokantojen valintaan vaikuttivat näiden ominaisuudet yhdistettynä opinnäytetyön aiheeseen. Medix Biochemican patenttihausta saatiin vinkkejä hakusanoihin, joilla suoritettiin alustavaa testihakua eri tietokannoista. Näin saatiin alustava kuva siitä, mitkä tietokannat ovat opinnäytetyössä hyödyllisiä ja ajankohtaisia, jolloin päädyttiin ensin alustavasti käyttämään seuraavia tietokantoja: Medline, Pubmed ja Terveysportti. (Sosiaali- ja terveysala: Tietokannat. 2018.) Patenttihaun edetessä kävi kuitenkin selväksi, että hakusanoja oli lisättävä tutkimusjoukon tiivistämiseksi. Näin käytännössä ainoaksi varsinaiseksi tietokannaksi päättyi Pubmed, mutta toisaalta hyödylliset tutkimukset opinnäytetyön suhteen löytyivät identtisinä myös Medlinesta, joten tämä ei aiheuttanut tutkimukselle vahinkoa.

Medlinen etuja olisivat olleet valmiit suodattimet ja omien räätälöityjen suodattimien tekeminen. Pubmed puolestaan on suurin biolääketieteellinen tietokanta, joka on käyttäjäystävällisyydessään erinomainen. Terveysportti puolsi olemassa oloaan sillä, että käyttöön saatiin tätä kautta Suomen Lääkärilehti ja Duodecim-lehti, joissa oli laajoja aiheeseen liittyviä artikkeleita, ja tarvittavaa taustatietoa. (Sosiaali- ja terveysala: Tietokannat. 2018.) Vaikka Terveysportti ei ollutkaan mukana varsinaisena tietokantana, käytettiin toteutusvaiheessa runsaasti aikaa kyseisten artikkeleiden lukemiseen, jotta saatiin riittävää taustatietoa asian käsittelyyn. Lisäksi Terveysportin kautta saatavat

näytönastekatsaukset antoivat lisätietoa diagnostisten testien käytettävyydestä ja odotuksista (Duodecim terveystietä. 2018). Pois jätetyistä mainittakoon erikseen Cinahl tietokanta, joka on yleisesti hoitotieteessä laajalti käytetty tietokanta, ja jonka käyttöä Metropolia Ammattikorkeakoulukin suosittelee, mutta tässä työssä se ei palvellut tutkimuksen tarkoitusta.

Tiedonhakuja täydennettiin lisäksi perehtymällä aiheeseen liittyviin markkinakatsauksiin, kilpailevien yritysten kotisivuihin sekä tiedotteisiin ja patenttihakuihin. Hakuja tehtiin opinnäytetyön antajan pyynnöstä myös hakukone Googlen kautta, joka oli joissain tapauksissa relevantein tulosten löytäjä laajimman tietokantansa ansiosta (Hirsijärvi – Remes – Sajavaara 2008: 90). Lisäksi Googlen avulla pystyttiin hakemaan tarvittavaa taustatietoa varsinaista opinnäytetyötä varten, sillä Googlen hakukone järjestee tulokset käyttäjäystävällisesti. Tärkeää oli kuitenkin pitää mielessä, että Googlen antamaa tietoa on arvioitava kriittisesti jo hakutuloksia lukiessa.

#### 4.2 Hakusanojen valintaprosessi

Käytettävistä hakusanoista saatiin alustavia ohjeita Medix Biochemican tuotekehityspäälliköltä, ja seuraavissa tapaamisissamme nämä tarkentuivat entisestään, sillä kaikkea tutkimukseen tarvittavaa tietoa ei ollut opinnäytetyötä aloittaessa vielä yrityksen itsensä puolestakaan saatavilla. Valintakriteerit hakusanoille haettiin tutkimuskysymyksiä avaamalla. Aiheen luonteen huomioon ottaen, käytettiin pääasiassa englanninkielisiä hakutermejä, joko yksittäin tai eri tavalla yhdisteltynä. Hakustrategia muodostettiin erikseen jokaisen aihealueen kohdalla.

Käytettävien hakusanojen alustava englanninkielinen luettelo oli seuraava: electrochemic\*, detect\*, ECD, In vitro diagnostics, IVD, Point of care, POC, antibod\*, antigen\*, diagnost\*. Tarkoituksena oli myös alun perin käydä läpi kaikki ECD-teknologiaan liittyvät haut, mutta tutkimusmäärän kasvaessa kymmeniin tuhansiin oli selvää, että aihetta täytyisi rajata voimakkaasti. Valitettavasti hakusanojen yhdistelmät antoivat koko ajan joko liikaa tuloksia tai liian vähän ollakseen tutkimuksellisesti merkittäviä. Parhaimmaksi hakusanojen yhdistelmäksi muotoutui: electrochemic\* AND point of care AND diagnost AND detect NOT glucose AND free full text AND humans. Koska aiheen oli tarpeellista pysyä IVD-alueella yhdistettynä ECD-teknologiaan, koettiin parhaimmaksi säilyttää hakusanoissa elektrokemiallisen detektion eri muodot sekä point of care -hakusana. Tällöin ei valitettavasti hakusanoihin voinut yhdistää sanoja antigen\*

tai antibod\*, tuloksen jäädessä tällöin puhtaaseen nolnaan. Puolestaan taas ilman point of care rajausta tuloksia tuli edelleen tuhansittain.

Aiheen rajaaminen sopivalla tavalla osoittautui haastavaksi, ja aikaa kului runsaasti eri hakusanojen kokeiluun, sekä näiden tutkimusten lukemiseen. Luultavasti jo tiedon haun vaiheessa ylitettiin Metropolia Ammattikorkeakoulun opinnäytetyölle arvioitu toteutusvaiheen ajankäyttö. Hakusanojen valintaa tehdessä myös todettiin, ettei aiheesta ole löydettävissä suomenkielisiä tieteellisiä artikkeleita. Lisäksi tarpeelliselta tuntui tutustua itse tekniikkaan ennen hakustrategian aloittamista, vaikka tämä aiheuttikin jossain määrin turhaa työtä.

#### 4.3 Analysointimenetelmät

Analysointi aloitettiin valikoimalla opinnäytetyön kannalta relevantit tieteelliset artikkelit järjestämällä nämä sisäänotto- ja poissulkukriteereittäin taulukkoon. Analyysikehyksen tarkempi muoto määräytyi vasta aineiston lukuvaiheessa, mutta jo alustavana ajatuksena oli järjestellä aineisto ensin tutkimuskysymysten mukaisesti yksinkertaiseen taulukkomuotoon, ja vasta seuraavassa vaiheessa siirtää analysoitavat varsinaiseen analyysikehykseen.

Systemoidussa kirjallisuuskatsauksessa määritellään jo suunnitelmavaiheessa tutkimuksessa käytettävät alkuperäistutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Valituilla kriteereillä pyrittiin valitsemaan edustava kooste luotettavia ja asiaankuuluvia tieteellisiä artikkeleita. Opinnäytetyössä kirjallisuuskatsausta käsiteltiin lähinnä alkuasetelman rakentajana. Mukaan valittujen katsausartikkeleiden lähdeviitteiden pohjalta löydettiin opinnäyteyöhön runsaasti sopivia artikkeleita, jotka yhtä lailla täyttivät aiemmin asetetut kriteerit. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit, kuten myös aineiston analyysikehyks, ovat todettavissa opinnäytetyön liiteosuudessa (Liite1; Liite 2).

## 5 ECD-teknologialle soveltuvat biomolekyylit

Eri tutkimuksia ja tieteellisiä artikkeleita yhdistelemällä päädyttiin käsittelemään ECD-teknologialle soveltuvia biomolekyylejä ja lääkeaineita listauksen omaisesti. Opinnäytetyön tilaajan pyynnöstä tuloksista on poistettu kaikki glukoosia käsittelevät osuudet, tämän ollessa jo nykyisellään varsin kilpailtu alue markkinoilla, eikä perehtyminen glukoosimittauksiin tuottaisi täten yritykselle varsinaista lisäarvoa. Tässä

kappaleessa tarkastellaan sitä, mitkä biomolekyylit soveltuvat ECD-tekniikalle mukaan valittujen relevanttien tutkimusten mukaan.

## 5.1 Metaboliitit

Metaboliitit ovat aineenvaihduntatuotteita, joista syntyy usein edelleen muita yhdisteitä. Ne ovat pieniä molekyyliä, jotka osallistuvat moniin eri toimintoihin solujen aineenvaihdunnassa. Metaboliitit kuljettavat muun muassa energiaa, osallistuvat solujen sisäiseen ja ulkoiseen viestintään, sekä säätelevät solujen toimintaa. Metaboliitit toimivat kuitenkin myös tärkeinä merkkiaineina eri sairauksissa, ja niiden pitoisuuksien mittausta käytetään sairauksien toteamisessa ja seurannassa. (Metaboliittien kvantitatiiviset määrittämenetelmät LC-MS-tekniikoilla. 2015).

### 5.1.1 Kolesterolit

Kolesterolit on lipidimetabolian tuote, ja se on verenkierrossa lipoproteiinipartikkeleina (Niemelä – Pulkki 2010: 320). Kolesterolipitoisuuden määrittäminen verenkierrossa on erittäin tärkeä mittaus kliinisessä analysoinnissa ja diagnosoinnissa. Kolesterolin kertyminen verisuonten seinämiin korreloi voimakkaasti sepelvaltimotautien, ateroskleroosin, sydäninfarktin, aivoinfarktin, lipidimetabolian toimintahäiriön ja verenpaineen kanssa. Tällä hetkellä vieritesteillä mitataan ainoastaan kokonaiskolesterolia, eikä se tällöin erittele HDL- ja LDL- kolesterolien osuutta.

Vuonna 2005 Lawrence ym. käytti kolesterolipitoisuuden havaitsemiseen molekyylien painatuksen ja elektrokemiallisen anturin yhdistelmää. Ferrosyanidin ( $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ ) redox-reaktiota käytettiin kolesterolin pitoisuuden määrittämiseksi. Elektrokemiallisena työanturina käytettiin modifioitua kultaelektrodi, vastaelektrodissa platinaa ja referenssielektrodissa hopea/hopeakloridi (Ag/AgCl) -elektrodi. Alkanitiolia käytettiin muodostamaan molekyylikerros kultaisen työelektrodin päälle. Tätä käytettiin kolesterolin kanssa templaattina, joka muodosti molekyylien painatuskerroksen. Tällaisella elektrokemiallisella prototyypillä pystyttiin havaitsemaan kolesterolipitoisuudet 66–700 nM:n välillä ja näytemääräksi riitti 1 µl seerumia. (Lawrence – Chung-Chiun 2005).



### 5.1.2 Virtsahappo

Virtsahappo eli uraatti on puriiniaineenvaihdunnan tuote, joka poistuu elimistöstä munuaisten avulla. Seerumin virtsahappopitoisuudella on oletettu olevan yhteys moneen sairauteen tai lääketieteelliseen tilaan, kuten muun muassa diabetekseen, korkeaan kolesteroliin, korkeaan verenpaineeseen ja munuais- ja sydänsairauksiin, mutta tuoreen tutkimuksen mukaan todellista merkitystä virtsahapolla olisi vain kihdissä ja munuaiskivitaudissa. Näin ollen virtsahapon pitoisuuden mittaamisesta on todennäköisesti hyötyä melko pienelle potilasryhmälle. (Li ym. 2017.) Toisaalta Julkusen ja Konttisen (2010: 1477–1485) reumatologian artikkelissa puhutaan kihtidiagnoosien lisääntymisestä liittyen etenkin väestön ikääntymiseen, metabolisen oireyhtymän yleistymiseen ja lisääntyneeseen alkoholin kulutukseen.

Virtsahapon mittaaminen elektrokemiallisilla menetelmillä on haastavaa ihmisen biologisessa systeemissä esiintyvän askorbiinihapon vuoksi, sillä molempien yhdisteiden hapettumispotentiaali on samaa luokkaa. Elektrokemiallisista menetelmistä raportoitiin kuitenkin useasti virtsahapon yhteydessä käyttäen esimerkiksi polypyrrrolilla tai sen johdannaisilla pintakäsiteltyä elektroodia. (Wang – Xu – Zhang – Li 2008: 2055–2056.)

### 5.1.3 Laktaatti

Laktaattipitoisuus kohoaa yleisimmin voimakkaan lihasrasituksen ja akuutin hypoksian johdosta, mutta se voi suurentua myös maligniteettien, metabolisten tautien, metanoli- ja salisylaattimyrkytyksien ja runsaan alkoholin käytön jälkeen (Laktaatti, plasmasta, paastotilassa 2018). Laktaattia käsiteltiin useissa tieteellisissä artikkeleissa, jotka liittyivät elektrokemiallisiin menetelmiin. Laktaattitason määrittämiseen on markkinoilla ollut jo useita vieritestilaitteita ja lähes jokaisessa tapauksessa näyte otettiin sormenpäältä lansetilla. Aikaviive mittauksesta tuloksen saamiseen oli vain muutamia sekunteja. Samankaltaisella tekniikalla toimivia vieritestilaitteita on tarjolla myös kuluttajille kohtuulliseen hintaan. Sen sijaan mielenkiintoisin elektrokemiallinen menetelmä oli laktaattitasojen mittaaminen hiestä urheilusuorituksen aikana, jossa sensorina käytettiin iholle siirrettävää väliaikaista tarratatuointia. Tarratatuoinnin tarkoituksena oli toimia ihon kaltaisesti ja samalla vapauttaa laktaattista elektrodeja, mikä mahdollistaa sähkövirran mittauksen. Tutkimuksen mukaan tällaiselle mittaukselle olisi kysyntää etenkin huippu-urheilun parissa ja biotieteellisissä sovelluksissa. Tutkimuksen julkaisuajankohtana

kyseiselle mittauslaitteelle oli kehitteillä menetelmä, jolla laktaattiarvot saataisiin siirrettyä bluetoothia käyttäen suoraan älypuhelimien, josta tulokset olisivat käytettävissä koko urheilusuorituksen ajan esimerkiksi maratonjuoksijoilla. (Jia ym. 2013: 6553–6560.) Toisaalta myös Kauppalehti uutisoi vuonna 2016 hikipantaan kiinnitettävästä anturista, jonka avulla laktaatti mitattaisiin samaan tapaan otsan hikikarpaloista. Tämän kyseisen tutkimuksen alulle panijana mainittiin Berkeleyn yliopisto. (Keksintö urheilijoille: hiki-ilmaisinkin kertoo, pitääkö levätä vai jatkaa treeniä 2016).

Labibin, Sargentin ja Kelleyn (2016) katsauksessa mainittiin amperometrinen biosensori laktaatile, jossa laktaattioksidaasientsyymi kiinnitettiin musiini/albumiini hydrogeelimatriisiin, joka oli muodostettu platinaelektrodin pinnalle. Anionien aiheuttamat häiriötekijät minimoitiin päällystämällä elektrodi Nafion kalvolla. Nafion on kationinvaihtopolymeeri, jonka sulfaattiryhmät hylkivät negatiivisesti varautuneita ioneja eli anioneja, ja vetävät puoleensa positiivisesti varautuneita ioneja eli kationeja (Pirnes 2011: 33). Katalyyttisen virran lineaarinen riippuvuus laktaattikonsentraatioon osoitettiin alueella 2–1000  $\mu\text{M}$ , jossa alhaisin laktaatin alhaisin havaitsemisraja (LOD) oli 0,8  $\mu\text{M}$ . Samassa, edellä mainitussa katsauksessa mainittiin myös nanomateriaaleihin perustuva menetelmä, jossa laktaattidehydrogenaasi -entsyymi ja  $\text{NAD}^+$  kiinnitettiin lasihiilielektrodin pinnalle, joka oli koutattu rautaoksidin ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) magneettisten nanopartikkeleiden ja moniseinäisen hiilinanoputken kanssa. Laktaatin analysointi tapahtui differentiaalipulssivoltametrisellä menetelmällä, jossa laktaattikonsentraation lineaarinen riippuvuus oli välillä 50–500  $\mu\text{M}$  ja laktaatin alhaisin havaitsemisraja 5  $\mu\text{M}$ . (Labib – Sargent – Kelley 2016.)

## 5.2 Verikaasut

Verikaasuanalyysia käytetään happoemästasapainon ja kudosten hapetustilan häiriöiden toteamisessa, sekä hoidon seurannassa. Verikaasuanalyysilla voidaan saada nopeasti hoidon kannalta keskeistä tietoa esimerkiksi leikkaussaliolosuhteissa, tai muutoin kriittisessä tilassa olevasta potilaasta. (Miten verikaasuanalyysi helpottaa diagnosointia akuuttihoidossa? 2016.)

Verikaasuilla preanalyttiset vaiheet ovat tärkeässä osassa, kuten myös tulosten oikea tulkinta. Verikaasuille on jo olemassa lukuisia erilaisia analysointilaitteita, mukaan lukien vierianalytiikan laitteet. Verikaasuanalyysi on tärkeä laboratoriotutkimus

tehohoitoyksikössä. Verikaasuanalyysaattorissa on spesifiset elektrodit, joilla mitataan elimistön pCO<sub>2</sub> (hiilidioksidiosapaine), pO<sub>2</sub> (happiosapaine) ja pH. Edellä mainittujen pH- ja pCO<sub>2</sub>-arvojen perusteella lasketaan muita happoemästase-arvoja kuten HCO<sub>3</sub> (bikarbonaatti), HCO<sub>3</sub>-St (standardikarbonaatti) ja BE (emäsyylimäärä). (Miten verikaasuanalyysi helpottaa diagnosointia akuuttihoitossa? 2016.)

Pehmeän kalvotekniikan avulla valmistetut elektrokemialliset anturit katsotaan sopiviksi transkutaanisen veren kaasun mittaukseen, koska ne ovat kertakäyttöisiä, pienikokoisia, edullisia ja helposti valmistettavissa. Yhtenä esimerkkinä verikaasujen vieritestilaitteesta mainittiin vetyioniselektiivinen kanavatransistori, jossa hiilidioksidin osapainetta mitattiin sensorilla. Sensorissa oli referenssielektrodilla hopea/hopeakloridi (Ag/AgCl) -pinnoite, johon lisättiin hydrogeeliä sisältävä elektrolyyttiliuos ja hiilidioksidikaasua läpäisevä membraani. Potilaan iholle laitettiin kontaktoivaa nestettä ennen hiilidioksidisensorin asettamista, jonka jälkeen lämpötilaa nostettiin 40–44 °C asteeseen. Verikaasu (pCO<sub>2</sub>) potilaan verisuonissa saadaan mitattua tarkkailemalla hiilidioksidikaasun osapainetta, joka laajenee iholta vetyioniselektiivisen kanavatransistorin hila-alueelle. (Wang ym. 2008: 2059.)

### 5.3 Elektrolyytit

Elimistön elektrolyyttejä on mitattu jo pitkään elektrokemiallisilla menetelmillä. Muun muassa i-STAT Corporation on kaupallistanut pienikokoisen, kädessä pidettävän vieritestilaitteen, jolla voidaan mitata edellä mainitut verikaasut, (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>), elektrolyytit (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup>), metaboliitit, glukoosi, urea ja laktaatti. Järjestelmässä käytetään erillistä näytesäiliötä, joka sisältää yhden tai useamman elektrokemiallisen elektrodin sirulla ja edullisen yleiskäyttöisen elektromekaanisen lukulaitteen. Potentiometriset laitteet käyttävät hopeametallielektrodeja, joiden anturin pääty muunnetaan hopeakloridiksi elektrodien anodisoinnilla hapettavassa kloridikylyvyssä. CO<sub>2</sub>-anturina on Severinghaus-malli, O<sub>2</sub>-elektrodi on amperometrinen Clark-elektrodin rakenteeseen pohjautuva, glukoosianturit perustuvat iridium-kalvoon, ja hematokriitti mitataan AC-konduktometrialla. (Wang ym. 2008: 2060.)

### 5.4 Deoksiribonukleiinihappo (DNA)

Verenkiertoon vapautuu DNA:ta solukuoleman seurauksena. Soluvapaan DNA:n pitoisuus kuvastaa vaurioiden laajuutta, ja sen laadulliset ominaisuudet, kuten DNA:n

juosteiden pitoisuus ja metylaatioaste ovat merkittäviä biomarkkereita useiden sairauksien diagnosoinnissa ja seurannassa. (Jylhävä 2013.)

Suora DNA-tunnistusstrategia perustuu DNA:n pelkistämiseen ja hapettamiseen. Ensimmäinen suora DNA hapetettiin elohopeaelektrodilla, myöhemmin DNA:ta hapetettiin sähkökemiallisesti hiili- ja kultaelektrodeilla, sekä indiumtinaoksidilla ja polymeerillä päällystetyillä elektrodeilla. Deoksiribonukleiinihappo (DNA) on erittäin tärkeä biomolekyyli, jolla on keskeinen rooli perinnöllisten ominaisuuksien määrittämisessä, sen säilyttäessä elävien organismien replikaatiolle tarvittavan geneettisen tiedon. DNA-analyysi on sähkökemiallisten antureiden viimeisin ja lupaavin sovellus kliiniseen kemiaan. (Wang ym. 2008: 2061.)

Hiilinanomateriaalipohjaiset elektrokemialliset sensorit tarjoavat yksinkertaisen, edullisen ja herkän menetelmän DNA:n havaitsemisen. Useimmat rutiinimenetelmät käyttävät polymeerasiketjureaktiota (PCR) DNA:n havainnointiin, mutta elektrokemialliset menetelmät havaitsevat DNA:n ilman aikaa vievää PCR-monistusta, mikä tekee niistä potentiaalisesti käyttökelpoisia kliinisissä sovelluksissa. Tutkimus on kuitenkin keskittynyt pääasiassa testinäytteisiin ja varsinaisia potilasnäytteitä on tutkittu vielä melko vähän.

Hiilinanomateriaalit kuitenkin todistettavasti parantavat herkkyyttä, selektiivisyyttä ja DNA-tunnistuksen tehokkuutta. Hiilinanoputket ovat yleisimmin käytetty hiilinanomateriaali sensoreille. Grafeeniin perustuvilla nanomateriaaleilla mainitaan kuitenkin olevan etuina muun muassa suurempi reunatason tiheys ja joustavuus sekä metallisten epäpuhtauksien puuttuminen verrattuna hiilinanoputkiin. Hiilimateriaalien yhdistäminen polymeerien ja/tai muiden nanohiukkasten kanssa voisi johtaa herkempiin sensoreihin. Polymeereistä esimerkiksi PICA (polyindoli-6-karboksylihappo) yhdistettynä hiilinanoputkiin pienentää agglomeraatiota eli kasautumista, mikä johtaa puolestaan attomolaarisiin ( $10^{-18}$  mol/l) havaitsemisrajoihin. Sensorin monimutkaiset valmistusmenetelmät ja asianmukaiset kalibrointimenetelmät ovat kuitenkin rajoittaneet niiden laajamittaista käyttöä. Kultananopartikkeleita ja hiilinanoputkia käytetään usein yhdessä, koska kullnananopartikkelit ovat biologisesti yhteensopivia ja vahvistavat DNA:n tunnistamiseen tarvittavaa signaalia. Kyseisillä sensoreilla on saavutettu jopa zeptomolaarisia ( $10^{-12}$  mol/l) havaitsemisrajoja, mutta lineaarisen alueen ja sensorin uudelleen käytettävyyden lisäämiseksi tarvitaan vielä lisää tutkimuksia. (Yang – Denno – Pyakurel – Venton 2015.)

Useimmat tutkimukset tähän mennessä ovat osoittaneet, että nanomateriaaleja ja komposiitteja voidaan käyttää sensoreina. Tulevien tutkimusten olisi keskityttävä siirtymään synteettisten oligonukleotidien havaitsemisesta monimutkaisempien todellisten näytteiden, kuten virusten, bakteerien tai vapaan DNA:n tutkimiseen seerumista. Näiden tutkimusten tulisi keskittyä paitsi havaitsemisrajoihin ja lineaarisiin alueisiin, mutta myös keskittyä vähentämään havaitsemisaikoja. Kitosaanin tai esimerkiksi glutaraldehydin sisällyttäminen sensoreihin tehostaa hybridisaatiotehokkuutta ja hybridisaatioajoissa on jo päästy noin minuuttiin. Kuitenkin anturit, jotka vaativat lyhyempiä hybridisaatiokertoja, käyttävät indikaattoreita, jotka vaikeuttavat tuotantoprosessia. Lisäksi uudelleen käytettävien tai kertakäyttöisten sensoreiden rutiinituotanto on välttämätöntä kliinisissä sovelluksissa. Vaikka anturin pienikokoisuus, siirrettävyys, edullinen hinta ja nopea analyysi ovat elektrokemiallisten DNA sensoreiden mahdollisia etuja, mikään yksittäinen sensori ei ole pystynyt vielä tätä kaikkea toteuttamaan. Tulevien tutkimusten tulisi keskittyä tekemään sensoreista kestäviä, toistettavissa olevia antureita, jotka ovat hyödyllisiä DNA:n reaaliaikaisessa analyysissä pitäen samalla tuotannon ja toiminnan kustannukset alhaisina. (Yang – Denno – Pyakurel – Venton 2015.)

## 5.5 Entsyymit

Entsyymit voivat tarjota arvokasta tietoa sairauden diagnosoinnille. Entsyymien määrittämiseen käytettävät tärkeimmät havaitsemismenetelmät ovat olleet kemiluminesenssi, kromatografia ja kolorimetriset sekä elektrokemialliset tekniikat. Tähän saakka nämä ovat olleet monimutkaisia ja aikaa vieviä menetelmiä, mutta viime vuosina on kehitetty elektrokemiallisia entsyymaattisia biosensoreita, jotka ovat osoittautuneet lupaaviksi vaihtoehdoiksi. (Huang – Xu – Liu – Wang – Chen 2017: 19.)

Huang ym. (2017) kehittivät biosensorista prototyypin, jossa rekombinantti fruktosyyliamiinioksidaasi *Escherichia colista* immobilisoitiin työelektrodilla. Tuloksena osoitettiin, että biosensori toimii ympäröivässä lämpötilassa ja tarvitsee 3 µl näytettä täyttäen vaatimuksen pienestä näytetilavuudesta. Samalla kehitettiin myös bifunktionaalinen aptameeripohjainen elektrokemiallinen biosensori trombiinin ja adenosiinin ilmaisemiseksi ilman leimaa. Trombiini-aptameeri immobilisoitiin ensin kultaelektrodipinnalle ja sen jälkeen hybridisoitiin adenosiiini-aptameerin kanssa. Tutkijat käyttivät kyseistä biosensoria plasmanäytteiden analyysiin. Havaitsemisraja oli 3 nM trombiinille ja vastaavasti 10 nM adenosiinille. Määrittäminen oli lineaarinen alueella 6–60 nM

trombiinia ja 10–1000 nm adenosinia. Kyseinen menetelmä osoittautui hyvin selektiiviseksi. (Huang – Xu – Liu – Wang – Chen 2017: 19–20.)

## 5.6 Esimerkkejä muista analyyteistä

Veren ketoaineet ovat rasvahapoista koostuvia yhdisteitä, joissa merkittävimmissä osassa on OH-butyraatti (75 %). On huomattava, että verestä ketoaineita mitattaessa on mahdollista mitata juuri tätä kyseistä pääkomponenttia, kun taas virtsanäytteestä mitataan lähinnä asetoasetaatia, ja jonkin verran asetonia. (Westerbacka 2009.)

Ketoaineille on jo olemassa monenlaisia vieritestejä, joista yksi esimerkki on bioteknologian alan markkinajohtaja Abbottin FreeStyle tuoteperheeseen kuuluva Precision Neo -mittari, jolla voidaan samanaikaisesti mitata sekä verensokeria että ketoaineita (Freestyle Precision Neo. 2018). Koska opinnäytetyöstä irrotettiin glukoosiin liittyvät osa-alueet, pidetään tässä tapauksessa ketoaineiden mittaamista tarkoituksenmukaisena lähinnä diabetesta sairastavilla potilailla verensokerin yhteydessä. Analyytti otettiin kuitenkin mukaan siksi, että jo vuonna 2005 MediSense kehitti ketoneille elektrokemiallisen mittaustavan, ja myöhempinä vuosina ketoaineiden mittausta on tutkittu myös nimenomaan hiilinanomateriaaleihin perustuvalla elektrokemiallisella mittaustavalla (Farrow – Sanghera – Walters – Watkin 2005).

Vuonna 2012 julkaistun tieteellisen artikkelin mukaan OH-butyraatin tarkka havaitseminen biologisissa näytteissä on erittäin tärkeää diabeettisen ketoasidoosin diagnosoinnissa. Diabeettinen ketoasidoosi on happomyrkytys, joka johtuu insuliinin puutteesta ja vaatii nopeaa hoitoa. Vaikea-asteisen ketoasidoosin estämiseksi tarvitaan ketoaineiden mittausta, jolloin voidaan reagoida jo syntymässä olevaan insuliinin puutteeseen. Tässä nimenomaisessa tutkimuksessa kehitettiin biosensoria, joka perustui yksiseinäisiin hiilinanoputkiin modifioituun seripainettuun elektrodiin (SPE) OH-butyraatin pitoisuuden määrittämiseksi seerumissa. Spesifinen detektoiva entsyymi, OH-butyraatti-dehydrogenaasi immobilisoitiin yksiseinäisiin hiilinanoputkiin seripainetun elektrodin pinnalle. OH-butyraatin elektrokemiallinen mittausta, joka sisälsi syklisen voltammetrian, perustui nikotiiniamidiadeniinidinukleotidin (NADH) tuottamaan signaaliin. NADH on siis yksi entsyymattisen reaktion tuotteista. Hiilinanotekniikan soveltaminen pienensi NADH:n hapettumispotentiaalia noin -0,05 V. Elektrokemialliset mittaukset osoittivat, että tämän biosensorin vastauksella oli merkittävä lineaarisuus alueella 0,1–2 mM ja alhainen havaitsemisraja 0,009 mM. Biosensorivasteen tutkiminen

häiritsevien molekyylien läsnä ollessa osoitti myös sen spesifisyyden. Yhteenvetona voidaan todeta, että alhainen NADH:n hapettumispotentiaali, korkea herkkyys ja stabiilisuus sekä sopiva lineaarinen alue helppokäyttöisyyden lisäksi olivat tämän biosensorin tärkeimmät edut. Artikkelin mukaan tämän tyyppisen biosensorin kehittäminen tekee siitä hyvän mallin muiden dehydrogenaasipohjaisten biosensoreiden suunnitteluun. (Khorsand ym. 2013.)

Hemoglobiini on tärkeä proteiini punasoluissa ja pelkistyneessä muodossaan se kuljettaa happea. Sen mittaaminen on tärkeää useissa kliinisissä sairauksissa, kuten esimerkiksi anemiassa, leukemiassa ja verenvuodoissa. Shi ym. kehittivät vuonna 2007 hemoglobiinin mittaamiseksi elektrokemiallisesti menetelmän, jossa hemoglobiinanturi on työelektrodina, platina-anturi on vastaelektrodina ja hopea/hopeakloridianturi (Ag/AgCl) vertailuelektrodina mahasuolikanavan verenvuodon diagnosoimiseksi. Tämä laite oli hemoglobiinille riittävän herkkä, eivätkä pH ja lämpötilan muutokset aiheuttaneet häiriötekijöitä mittausalueella. Lai ym. raportoivat vuonna 2007 kehittäneensä elektrokemiallisen, aptameeripohjaisen anturin verihutaleista peräisin olevan kasvutekijän havaitsemiseksi suoraan seerumista Kyseisessä menetelmässä oligonukleotidi immobilisoitiin kulta(Au)työelektrodille inkubointimenetelmällä. (Wangin ym. 2008: 2066 mukaan.)

Typpioksidin suurentunut pitoisuus uloshengitysilmassa on astmalle tyypillinen löydös. Sen huonona puolena on epäspesifisyys, sillä kohonneita typpioksidipitoisuuksia tavataan myös muissa keuhkojen tulehduksellisissa sairauksissa. Typpioksidin mittausta voidaan kuitenkin käyttää sekä seulonta- että seurantatyyppisenä merkkiaineena astman diagnosoinnissa ja seurannassa. Tällä hetkellä yleisesti terveydenhuollossa käytettävissä olevan, kemiluminesenssiin perustuvan FeNO-analysaattorin käyttöä rajoittaa useat tekijät, joista suurimpana ovat sen kustannukset. (Malmberg – Ryttilä 2003: 1039–1046.) Myös analysaattorin suuri koko on ollut esteenä sen siirrettävyydelle, jonka vuoksi analysaattorista on valmistettu myös kädessä pidettävä, siirrettävä laite (Khalili – Boggs – Bahna 2007: 1171–1174).

Uloshengitysilman kondensaattia pidettiin jo aiemmin lupaavana kohteena astman diagnosoinnissa, sillä se sisältää useita hengitysteiden tulehduksiin liittyviä merkkiaineita (Malmberg – Ryttilä 2003: 1045). Tiedemaailmassa grafeeni on ollut viime aikoina laajan kiinnostuksen kohteena, eikä vähiten sen erinomaisen sähkönjohtavuuden vuoksi (Järvinen 2013). Rutgersin yliopistossa on kehitelty uutta elektrokemialliseen detektioon

perustuvaa menetelmää, jossa sensorina käytetään grafeenioksidia. Uloshengitysilman kondensaatin vähäisen näytemäärän vuoksi sensori sijoitettiin polydimetyylisiloksaanista valmistettuun elektrokemialliseen kennoon. Sensori pystyi havaitsemaan nitriitin alhaisella ylipotentiaalilla 0,7 V suhteessa Ag/AgCl-referenssielektrodiin. Suorituskykyä kartoitettaessa todettiin sensorin herkkyyden olevan nitriittikonsentraatiolla  $0,21 \mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$  alueella 20–100  $\mu\text{M}$ , ja  $0,1 \mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$  alueella 100–1000  $\mu\text{M}$  ja sillä oli alhainen havaitsemisraja 830 nM uloshengityksen kondensaatin matriisissa. Tutkijat olettavat saatujen tulosten viitoittavan tietä hengitystiesairauksien diagnosiin ja keuhkotulehdusten hallintaan liittyvien vierianalyttisten laitteiden kehittämiseksi. (Gholizadeh ym. 2017.)

## 6 ECD-teknologialle soveltuvat biomarkkerit sairauksien diagnostiikassa

Massaspektrometrillä voidaan havaita lähes mikä tahansa veressä esiintyvä molekyyli, mutta kyseiset tutkimuslaitteet ovat sekä kalliita että kookkaita (Sairauksien puhkeamista voi ennustaa verestä jo vuosia etukäteen. 2014). Tässä kappaleessa tarkastellaan elektrokemiallisilla menetelmillä havaittuja biomarkkereita, jotka ovat tyypillisiä kullekin sairaudelle.

### 6.1 Beeta-amyloidi -peptidit

Beeta-amyloidi ( $\beta$ -A) -peptidit ovat potentiaalisia biomarkkereita, joilla Alzheimerin tautia voidaan diagnosoida. Lisääntynyt beeta-amyloidi -taso on neurotoksinen ja aiheuttaa oksidatiivista stressiä aivoissa, mikä johtaa neurodegeneraatioon ja aiheuttaa dementiaa. Tällä hetkellä ei ole saatavilla herkkää ja edullista menetelmää  $\beta$ -A:n havaitsemiseksi fysiologisissa ja patologisissa olosuhteissa. Nykyisellään käytettävissä olevat menetelmät, kuten esimerkiksi entsyymivälitteinen immunosorbentti -määritys (ELISA) ja polymeerasiketjureaktio (PCR) havaitsevat beeta-amyloidin, mutta näitä ei ole käytössä vierianalytiikassa, mikä johtuu muun muassa alhaisen havaitsemisrajan haasteista. Hiljattain aloitettiin tutkimaan beeta-amyloidi -vasta-ainepohjaisen elektrokemiallisen menetelmän käyttöä, jolloin tutkimustulokset nopeutuivat ELISA testin useasta tunnista noin puoleen tuntiin. (Kaushik ym. 2016a.)

Väestön ikääntyessä myös Alzheimerin taudille altistavat riskitekijät lisääntyvät ja ovat hyvin vakavia ilman käytettävissä olevaa hoitoa. Siksi Alzheimerin taudin kehityksen jatkuva, riittävän aikainen seuranta on välttämätöntä taudin hallitsemisessa, lääkityksen



varhaisessa aloittamisessa ja lääkaineiden valinnassa. Tällä hetkellä käytettävissä olevat lääkkeet eivät ole kovin tehokkaita eivätkä juurikaan hidasta Alzheimerin etenemistä. Näin ollen uusien strategioiden kehittäminen Alzheimerin taudin varhaiseen diagnostiikkaan ja sen etenemisen seuraamiseen on erittäin tärkeää potilaan hoidolle. Myös WHO on huolissaan tilanteesta ja suosittaa vieritestien kehittämistä. (Kaushik ym. 2016a.)

Tutkimuksessa todetaan, että vierianalytiikassa beeta-amyloidi voidaan oletettavasti havaita pM-tasolla integroimalla nanoelektrodiin yhteensopiva komponentti, joka tarvitaan tunnistusjärjestelmien tuottamiseen. Tällaisia vieritestilaitteita voitaisiin käyttää Alzheimerin taudin nopeaan seulontaan ja seurantaan potilailla, ja samalla ne helpottaisivat hoitopäätösten tekemistä. (Kaushik ym. 2016a.) Apolipoproteiini E4 (ApoE4) on myös merkittävä riskitekijä Alzheimerin taudin etenemisessä. Kangin ym. (2015) tutkimuksessa kehitettiin kultananopartikkeli (AuNP) -pohjaista biosensoria havaitsemaan ApoE4-välitteinen  $\beta$ -A -kerrostuminen biologisissa olosuhteissa käyttämällä paikallista pintaplasmoniresonanssia (LSPR), jossa kultananopartikkeleihin kohdistetaan sähkömagneettista säteilyä valitulla aallonpituudella. Tällöin delokalisoituneet elektronit alkavat värähdellä saapuvan valon taajuudella kollektiivisessa suhteessa positiivisen ytimen tasoon (Taipaleenmäki 2016). ApoE4 sitoutuu vain  $\beta$ -A 1-42:n kanssa ja se sitoutuu spesifisesti AuNP:n pintaan varauseroista johtuen, mitä seurattiin LSPR-siirtymän vaihtelulla. Tällä reaaliaikaisella tunnistusmenetelmällä saavutettiin 1,5 pM:n havaitsemisraja, joka oli selektiivinen vain  $\beta$ -A1-42:lle. Kehitettyä menetelmää voitaisiin käyttää ApoE4- $\beta$ -A -kompleksien vuorovaikutuksen tutkimiseen Alzheimerin taudin hoidollisen kohdentamisen optimoimiseksi. (Kang – Lee – Nguyen – Sim 2015.)

## 6.2 Syöpämarkkerit

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen kansallisen syöpäsuunnitelman mukaan suomalaisista noin joka kolmas sairastuu syöpään jossain elämän vaiheessa. Väestön ikääntyessä myös syöpäpotilaiden määrä lisääntyy, ja syöpä onkin edelleen toiseksi yleisin kuolinsyy Suomessa, vaikka syöpään sairastuneiden ennuste onkin koko ajan parantunut. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014: 13.)

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asiantuntijaryhmä ehdottaa, että syövän ehkäisyyn ja varhaiseen toteamiseen olisi suunnattava riittävästi voimavaroja niin Suomessa kuin

muissakin kehittyneissä maissa välttämättä kuitenkin yli-diagnoosointia. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014: 101). Vaikka tehokas terveyden edistäminen syöpäsairauksien ennaltaehkäisyosalta tuo mukanaan kustannussäästöjä, on siihen käytetyt panokset ja resurssit (mukaan lukien muun muassa seulonnat) korkeintaan viiden prosentin luokkaa kaikista syövän aiheuttamista kustannuksista. Yli-diagnoosointi tuo mukanaan myös ongelmia, joista vähäisin ei ole elämänlaadun heikentyminen syöpädiagnoosin myötä. Jatkotutkimusta varten haluttiin opinnäytetyössä ottaa huomioon erilaisia syöpäsairauksia, joita on aikaisemmin diagnosoitu ECD-tekniikalla. Mukaan on liitetty kullekin syöpäsairaudelle ominaiset biomerkkiaineet havaitsemisrajoineen tietyllä elektrokemiallisella menetelmällä. Syövän biomerkkiaineella tarkoitetaan elimistön nesteissä tai kudoksissa esiintyvää ainetta, jota käytetään syövän diagnosoinnissa, hoidon seurannassa ja ennusteen arvioinnissa. On kuitenkin muistettava, ettei mikään merkkiaine ole täysin syöpäspesifinen eikä sen olemassa ololla voida varmuudella tehdä syöpädiagnoosia. (Lempiäinen 2013.)

Paksusuolensyövän biomerkkiaineena seerumista on karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA), joka on glykoproteiini paksusuolen epiteelin kerroksessa. CEA on yleisbiomerkkiaine kasvaimille, jotka ovat adenokarsinoomatyypisiä, mutta sen tärkein käyttöalue on edelleen paksu- ja peräsuolen syöpäkasvainten diagnosointi. Virhelähteinä mainitaan koliitti, pankreatiitti ja sappistaasi. (Niemelä – Pulkki 2010: 334 – 335.) Havaitsemisraja elektrokemiallisella menetelmällä käyttäen mikrofluidistista paperialustaa on Sanjayn ym. (2015) tutkimuksen mukaan 0,01 ng/ml.

Kohdunkaulan- ja munasarjasyövän biomerkkiaineena seerumista on CA-125, mutta merkkiaineen pitoisuus voi nousta myös muun muassa haimasyövän yhteydessä. Virhelähteinä mainitaan gynekologiset tulehdukset ja endometrioosi, mikä voi pahimmillaan selittää kohonneen tason melkein joka kolmanneksella tapauksista. Lisäksi kuukautiskierron vaiheet saattavat nostaa seerumin CA-125 tasoja. (Niemelä – Pulkki 2010: 333–334.) Havaitsemisrajaksi saatiin elektrokemiallisella menetelmällä mikrofluidistisella paperialustalla 0,01 ng/ml ja PMMA (polymetyylimetakrylaatti) alustalla 1 pg/ml (Sanjay ym. 2015).

Eturauhassyövän biomerkkiaineena seerumista on prostata spesifinen antigeeni eli PSA. PSA:n käyttö eturauhassyövän varhaisen vaiheen diagnosoinnissa on lisääntynyt yleistyneen seulonnan seurauksena. Hiljattain on yhä enemmän kiinnitetty huomiota myös yli-diagnostiikkaan, sillä vaikka PSA:n korkea arvo viittaisikin syövän

mahdollisuuteen, ei seulonnan perusteella tapahtuvan hoidon ole osoitettu vaikuttavan seulottujen eliniän pituuteen. (Niemelä – Pulkki 2010: 336.) Joissakin tapauksissa hoitojen aiheuttamat haittavaikutukset voivat olla jopa suurempia kuin itse syövän aiheuttamat haittavaikutukset (Eturauhassyöpä 2018). PSA-tutkimukset ovat kuitenkin hyödyllisiä esimerkiksi virtsaamisongelmien esiintymisen yhteydessä, mutta rutiininomainen testaus voi lisätä inhimillistä kärsimystä, ainakin tapauksissa, joissa tauti ei olisi kehittynyt missään elämän vaiheessa eturauhassyöväksi. PSA-arvo seerumissa suurentuu jonkin verran myös eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa. Viitearvot kohoavat iän myötä, mutta merkittävästi suurentunut arvo ( $> 10 \mu\text{g/l}$ ) viittaa kuitenkin todennäköiseen eturauhassyöpään. Jos vapaan PSA:n suhteellinen osuus on alle 25 %, sitä todennäköisempi eturauhassyöpä on. (Eturauhassyöpä 2018.) PSA:n havaitsemisrajaksi saatiin elektrokemiallisella menetelmällä, mikrofluidistisella PDMS (polydimetyylisiloksaani) -alustalla  $0,23 \text{ pg/ml}$  (Chikkaveeraiah – Bhirde – Morgan – Eden – Chen 2012). Eturauhassyövän biomerkkiaineena käytettiin lisäksi myös interleukiini IL-6:ta, joka on proinflammatorinen sytokiini, joka toimii tulehduksen välittäjäaineena (Interleukiini 6, plasmasta 2018). Korkeat IL-6 arvot korreloivat eturauhassyövän kanssa, mutta myös rintasyövän sekä pään ja kaulan alueen okasolusyövän kanssa (Allison – Ida – Kenney – May - Sehgal – Viguet 1992). IL-6:n käyttö biomerkkiaineena PDMS -alustalla saavutti elektrokemiallisella menetelmällä havaitsemisrajan  $0,30 \text{ pg/ml}$  (Chikkaveeraiah ym. 2012).

Rintasyövän biomerkkiaineena seerumista on suurimolekyylinen glykoproteiini, joka kuuluu musiineihin ja on nimeltään CA15-3 antigeeni (Laboratoriolääketiede, kliininen kemia ja hematologia 2010: 334). CA 15-3 on hyödyllinen metastasoituneen taudin hoitovasteen arvioinnissa, jolloin sen taso kohoaa jopa 80 %, kun se paikallisessa taudissa kohoaa maksimissaan 25 %. Rintasyövän hoidon seurannassa vaiheessa CA15-3 tason muutos on tärkeämpi kuin varsinainen arvo sinällään, jolloin lähtötaso on määriteltävä ennen hoitojen aloittamista. CA15-3 voi kohota myös muiden syöpätautien, kuten keuhko-, munasarja-, paksusuoli-, maha- ja maksasyövän yhteydessä. (CA15-3 antigeeni 2017.) Havaitsemisrajaksi saatiin elektrokemiallisella menetelmällä mikrofluidistisella paperialustalla  $0,05 \text{ ng/ml}$  (Sanjay ym. 2015).

Maksasyövän biomerkkiaineena seerumista on alfa-1-fetoproteiini AFP, jota syntyy sikiön ruskuaispussissa ja myöhemmin aikuisen maksassa. AFP:n taso seerumissa nousee noin 80% hepatosellulaarisessa maksasyövässä. Virhelähteinä mainitaan erilaiset maksasairaudet, kuten maksakirroosi, krooninen hepatiitti ja akuutin

maksavaurion paranemisvaihe. (Niemelä – Pulkki 2010: 333.) AFP:n havaitsemisrajaksi saatiin elektrokemiallisella menetelmällä mikrofluidistisella paperialustalla 0,01 ng/ml ja PMMA alustalla 1 pg/ml (Sanjay ym. 2015).

Akuutin leukemian biomerkkiaineena on HL-60 eli promyeloottisen solulinjan leukemiasolut. Valkosolujen erittelylaskennassa käytettiin EDTA (etyleenidiamiinitetraetikkahappo) -putkeen otettua kokoverinäytettä. HL-60 solulinjan solujen havaitsemisrajaksi saatiin elektrokemiallisella menetelmällä mikrofluidistisella paperialustalla 350 solua/ml, kun käytettiin differentiaalista pulssivolttametriaa ja kolmiulotteista elektrodiä. (Su – Ge, L – Ge, S – Li – Yu – Yan – Huang 2014.)

### 6.3 Infektiosairauksien biomarkkerit

Taudinaiheuttajien, kuten bakteerien, virusten, sienten ja loisten aiheuttamat akuutit tartuntataudit ovat olleet maailmanlaajuisesti kuoleman ja korkean invaliditeetin suurimpia syitä koko ihmiskunnan historiassa. Kehitysmaissa jopa hoidettavissa olevat tartuntataudit ovat suuri uhka potilaille, koska näille ei ole olemassa kohtuuhintaista diagnosointimenetelmää. Maailman terveysjärjestön WHO:n maailmanlaajuisen köyhyysraportin mukaan tartuntataudit tappavat vuosittain 3,5 miljoonaa ihmistä, koskettaen eniten kehitysmaiden köyhää väestöä, jossa etenkin pienet lapset jäävät ilman hoitoa. Yli 95 % tarttuvien tautien aiheuttamista kuolemista johtuu asianmukaisen diagnosoinnin ja hoidon puutteesta, sekä vaikeasta pääsystä riittäviin terveydenhuoltoinfrastruktuureihin. (Sanjay ym. 2015.)

Tartuntatauteja tunnistetaan pääasiassa perinteisillä laboratoriotesteillä, joissa biomarkkerin havaitsemiseen käytetään entsyymiaktiivista immunosorbenttimääritystä (ELISA), immunofluoresenssia, western blottausta, immunodiffuusiota, polymeerasiketjureaktiota (PCR), virtaussytometriaa ja monenlaista muuta tekniikkaa. Useimmat näistä määrityksistä ovat kuitenkin monimutkaisia, kestävät useita tunteja, tarvitsevat isoja näytemääriä ja reagensseja, sekä vaativat suuria ja kalliita välineitä, jotka rajoittavat niiden käyttöä kehitysmaissa. Sen vuoksi tarvitaan yksinkertaisia ja edullisia, siirrettävissä olevia POC-diagnoosilaitteita, jotka tarjoavat mahdollisuuksia havaita ja seurata tartuntatautien biomarkkereita jopa resurssirajoittuneessa ympäristössä. Nopea vieritestaaminen estää tartuntatautien leviämistä ja varhaisen vaiheen diagnosointi edesauttaa lääkityksen tehokkuutta. (Sanjay ym. 2015.)

Yhtenä infektiosairauksien biomerkkiaineena voidaan käyttää taudinaiheuttajalle spesifisesti kehittyvää IgG-luokan vasta-ainetta, jonka havaitsemisraja seerumista oli elektrokemiallisella menetelmällä mikrofluidistisella paperialustalla 3,9 fM (Sanjay ym. 2015). Esimerkiksi maksatulehdusta aiheuttava Hepatiitti B -virusinfektio ja sen tuottama vasta-aine voidaan havaita elektrokemiallisilla menetelmillä. Viruksen immuunipuolustuksen laukaisevana tekijänä toimii viruksen pinnalla sijaitseva spesifinen hepatiitti B pinta-antigeeni. Ihmiset, jotka ovat altistuneet kyseiselle virukselle, tuottavat tämän johdosta IgG vasta-aineita tätä antigeeniä vastaan. Näitä vasta-aineita voidaan käyttää tunnistuselementtinä, ja ne ovat usein spesifisiä erilaisille virustyypeille. Näitä spesifisiä vasta-aineita voidaan käyttää esimerkiksi hepatiitti B -virusinfektion nopeaan havaitsemiseen ihmisen seerumissa elektrokemiallisen menetelmän avulla, jossa magneettisia helmiä käytettiin hyväksi reaktioalustoissa ja kullnan nanopartikkeleita (AuNP) käytettiin elektroaktiivisina leimoina. Laskettaessa vasta-aineiden pitoisuutta ihmisen seeruminäytteissä saatiin menetelmän herkkyydeksi 3 mIU/ml. (Huang ym. 2017.)

#### 6.4 Kardiovaskulaaristen sairauksien biomarkkerit

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat yksi maailman johtavista kuolinsyistä. Kardiovaskulaarisiin sairauksiin liittyviä biomarkkereita on pystytty havaitsemaan usealla erilaisella elektrokemiallisella menetelmällä. Zhou ym. (2010) kehitti sähkökemiallisen immunoanalyysin kardiovaskulaaristen biomarkkereiden cTnI:n (troponiini) ja CRP:n (C-reaktiivisen proteiini) samanaikaiseen tunnistamiseen mikrofluidistisella PDMS alustalla. Troponiinia käytetään akuutin sydäninfarktin diagnosointiin. CRP:tä käytetään koronaaristen tapahtumien riskinarvioinnissa, koska pysyvästi koholla oleva CRP ennustaa muun muassa suurentunutta sydäninfarktin riskiä. Menetelmä perustui ELISA-immunoanalyysiin, joka suoritettiin PDMS alustalla kullnan nanopartikkelikomposiiteilla. Määritys tehtiin biologisesti konjugoimalla CdTe:n (kadmiumtelluridi) ja ZnSe:n (sinkkiselenidi) puolijohdepartikkelit. Cd<sup>2+</sup> ja Zn<sup>2+</sup> havaittiin voltammetrisella menetelmällä. Immunosensori pystyi samanaikaisesti havaitsemaan cTnI:n ja CRP:n lineaarisilla alueilla välillä 0,01–50 µg/l ja 0,5–200 µg/l. Kardiovaskulaaristen sairauksien biomarkkerin cTnI:n havaitsemisraja tällä elektrokemiallisella menetelmällä mikrofluidistisella PDMS alustalla oli 0,004 µg/l. Kun biomarkkerina oli NT-proBNP, havaitsemisrajaksi saatiin 0,03 ng/ml. Biomarkkeri CRP:n havaitsemisrajaksi saatiin 0,22 µg/l. Tällä menetelmällä osoitettiin mikrofluidistiikan onnistunut yhdistäminen elektrokemiallisen detektion kanssa, jonka peruseriaatetta voitaisiin mahdollisesti

käyttää kliinisissä laboratorioissa proteiinien havaitsemiseen potilasnäytteestä. (Zhou – Wang – Zhang – Zhu 2010.)

## 6.5 Ebola

Ebola kuuluu verenvuotokuumeita aiheuttaviin viruksiin. Keskimäärin tartunnan saaneista yli puolet menehtyy. Ebolaa esiintyy epidemioina Afrikan maissa, erityisesti trooppisilla sademetsäalueilla. Koska tauti tarttuu kosketuksesta, esimerkiksi eritteiden tai veren välityksellä, on nopea diagnosointi ja suojauminen tarttumisen estämisessä erityisen tärkeitä. Ihminen pysyy tartuttavana niin kauan kuin virusta on löydettävissä ruumiin nesteistä, mutta toisaalta tauti ei tartu ennen kuin oireet ovat ilmaantuneet. Maailman terveysjärjestö (WHO) on ilmoittanut Ebola epidemian kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi (Ebola-virus. 2018.)

Tällä hetkellä Ebolan aiheuttaman infektion diagnosointiin käytetään ELISA testiä, joka havaitsee infektion 3–10 päivän kuluessa tartunnan saamisesta. Ebola-viruksen havaitsemiseen on raportoitu äskettäin muutamia nanoteknologiaan perustuvia kolorimetrisiä ja paperipohjaisia immunoanalyysimenetelmiä. Kaushikin ym. (2016b) tutkimuksessa esiteltiin elektrokemialliseen menetelmään perustuvaa prototyyppiä, joka voi havaita virustason nousun 40 minuutissa, pM-pitoisuudessa verrattuna 3 päivän ELISA-testiin nM-tasolla. Kustannustehokas, nopea ja herkkä menetelmä Ebola-viruksen havaitsemiseksi voitaisiin saavuttaa käyttämällä elektrokemiallisia immunosensorimenetelmiä. Nanoelektroniikka ja nanoplatförmipohjaiset elektrokemialliset immunosensorit pystyvät havaitsemaan kohdeanalyytin pM-tasolla käyttäen spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta. (Kaushik – Tiwari – Jayant – Marty – Nair 2016b.)

Aikakauskirja Duodecimin julkaisussa vuodelta 2014 mainitaan esimerkiksi antigeeniosoituksen olevan mahdollista, vaikka Ebola-virus -infektion diagnostiikka perustuukin pääsääntöisesti virus-RNA:n osoittamiseen verinäytteestä. Samalla todetaan, ettei tällä hetkellä ole vielä saatavilla kaupallisia antigeeniosoitustestejä eikä juurikaan julkaistua tietoa tällaisten testien käytöstä Ebolan diagnostiikassa. (Anttila – Kallio-kokko – Lyytikäinen – Vapalahti 2014: 2171–2172.) Kuitenkin The Lancet -lehden artikkelissa vuodelta 2015 kerrottiin ensimmäisestä ReEBOV-antigeenitestistä, jonka WHO hyväksyi nopeasti viralliseksi Ebolan toteamismenetelmäksi. Artikkelissa todettiin kyseessä olevan vieritestin, jossa näyte otettiin lansetilla sormenpäästä. Huonoina

puolina mainittiin kuitenkin vieritestilaitteen kontrollien käyttämisen vaativan ionisoitua vettä sekä pipettejä, eivätkä nämä kuuluneet tuotteen vakiovarusteisiin. Lisäksi vieritesti vaati kylmäsäilytystä, mutta lanseerausvaiheessa tätä pidettiin melko pienenä ongelmana. (Broadhurst ym. 2015: 873.) Lopulta kuitenkin vuonna 2018 uutisoitiin, että ReEBOV:n tarkkuus katsottiin liian alhaiseksi ja infrastruktuurivaatimukset (henkilökohtaiset suojavaatteet, monimutkaiset algoritmit, jätteiden hävittäminen, koulutus) liian korkeiksi. Lisäksi ongelmaksi muodostui väärin positiivisten tulosten tuottaminen, joka johtui menetelmän puutteellisesta validoinnista. Olemassa oli myös pieni mahdollisuus väärään negatiiviseen tulokseen, jolloin alhaisen virustason Ebola tapaukset saattaisivat jäädä huomaamatta. Tämän vuoksi FDA (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto) peruutti ReEBOV-testille annetun hyväksynnän, eikä tuote ole enää kaupallisilla markkinoilla. (Bevan – Kelly – Street 2018; Federal Register 2018: 37813–37816.) Vaikka edellä mainittu vieritesti ei perustunutkaan ECD-tekнологiaan, sen tarkoituksena oli selvittää akuuttia tarvetta Ebola-viruksen havaitsemiseen POC-menetelmin.

## **7 ECD-tekнологialle soveltuvat lääkeainemääritykset**

Kuten aiemmin todettiin, lääkeainepitoisuuksien määrittäminen vaatii farmakodynamiikan ja farmakokinetiikan tuntemusta laboratorioanalytiikan tuntemuksen lisäksi. Nykytekniikka mahdollistaa lähes kaikkien lääkeaineiden pitoisuuksien mittaukset, mutta rutiinikäytössä se on tällä hetkellä kallista ja työlästä, ja vaatii lisäksi erikoistunutta asiantuntemusta. On olemassa useita hoidollisesti tehokkaita, mutta erittäin toksisia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen leveys ja merkittävä farmakokineettinen vaihtelu. Yksilöllinen hoito vaatii lääkeaineiden pitoisuuksien seurantaan halutun kliinisen vaikutuksen saamiseksi turvallisesti. (Thow – Neef – Thompson – Vinks 2005: 10–17.)

### **7.1 Huumausaineet**

Huumausaineiden käyttö voidaan todeta pisimpään hiuksista ja seuraavaksi pisimpään virtsasta, koska virtsanäytteessä huumeet ovat suurempina pitoisuuksina kuin veri- ja sylkinäytteessä. Verestä ja syljestä voidaan huumausaineita todeta enimmillään joitakin nanogrammoja millilitrassa. (Pil ja Verstraete 2008 Lillsunden 2009: 1493 mukaan.) Muun muassa tetrahydrokannabinoli (THC), joka on kannabiksen vaikuttava aine, on todettavissa verinäytteestä maksimissaan päivän ajan, mutta sen aineenvaihdunnan

tuotteita voi löytyä virtsanäytteestä useiden viikkojen ajan. Yhtä lailla myös diatsepaamin aineenvaihduntatuotteita saatetaan löytää virtsanäytteestä viikkoja käytön lopettamisen jälkeen. On kuitenkin tilanteita, joissa virtsanäytteen ottaminen terveydenhuollon yksiköissä ei ole mahdollista tai sitä ei esimerkiksi potilaasta tai terveydenhuollon henkilökunnasta johtuvasta syystä saada otettua. Siksi voidaan olettaa, että luotettavalle reaaliaikaiselle vieritestille huumausaineiden todentamisessa ja yksilöimisessä on terveydenhuollon alalla tarvetta. (Lillsunde 2009: 1493-1494.) Fedoc-projektiin liittyvässä opioidipitoisuuksien reaaliaikaisessa mittaamisessa olisi hyödyllistä myös tietää samanaikaisesti käyttäkö potilas opioidilääkityksen lisäksi muita huumaaviksi aineiksi luokiteltuja lääkkeitä.

## 7.2 ECD-teknologia huumausainepitoisuuden määrittämisessä

Swensenin ym. (2009: 4262) mukaan sellaisen biosensorin kehittäminen on ollut aiemmin haastavaa, joka mahdollistaa pienimolekyylisten analyyttien reaaliaikaisen mittaamisen suoraan kompleksisista ja käsittelemättömistä potilasnäytteistä. Siksi onnistuneita toteutuksia on vain vähän. Artikkelissa kuitenkin osoitettiin kokaiinin havaitseminen lähellä fysiologista, matalaa mikromolaarista konsentraatiota suoraan laimentamattomassa modifioimattomassa seerumissa. Swensen ym. (2009: 4262) uskoivat, että yhdistämällä taivutus pohjaiset sähkökemialliset elektrodit pienikokoisilla havaitsemisjärjestelmillä voidaan luoda perusta reaaliaikaiselle pienten molekyylien havaitsemiselle vierianalytiikassa.

Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että maksasoluihin kohdistuvaa oksidatiivista aineenvaihduntaa, joka johtuu pääasiassa sytokromi P450:stä, voidaan onnistuneesti jäljitellä elektrokemiallisella menetelmällä yhdistettynä elektronisuihku-ionisaatio-massaspektrometrialla. Sytokromi P450 entsyymeillä esiintyy geneettistä vaihtelua, jonka vuoksi lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat vaihdella. Tässä tutkimuksessa kokaiini valittiin malliaineeksi ja sitä analysoitiin kyseisellä menetelmällä erilaisissa olosuhteissa käyttämällä booripitoista timantti-työelektrodiä. Kokaiinin hapettumisesta muodostui sähkökemiallisia tuotteita, joista yksi oli kokaiinin luonnollinen metaboliitti, joka on ihmisen elimistössä norkokaiini. Elektrokemiallinen menetelmä tarjoaa lupaavan alustan riippuvuutta aiheuttavien huumeiden ensimmäisen vaiheen aineenvaihdunnan seulonnalle. Vaikka tutkimuksessa kokaiini otettiin malliaineeksi, oletetaan menetelmän toimivan myös muiden yleisten huumeiden kohdalla, kuten esimerkiksi amfetamiinin ja morfiinin. (Mielczarek ym. 2014: 279.)



### 7.3 Terapeuttiset lääkkeaineet

Lääkeaineiden havaitseminen ja pitoisuuksien mittaaminen on ratkaisevan tärkeää kliinisen toksikologian alalla. Geneettiset erot lääkeaineita metaboloivien entsyymien aktiivisuuksissa ovat pääasiallisin syy lääkeainepitoisuuden vaihteluun eri henkilöiden välillä, mutta lääkeainemetabolialla lisää myös muun muassa ravinto ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutus. (Laine 2004: 1765.) Lääkeaineinteraktioissa vaikutukset voivat olla farmakokineettisiä, jolloin lääkeaineen pitoisuus veressä muuttuu. Ne voivat olla myös farmakodynaamisia, jolloin lääkeaineen tuottama vaste muuttuu ilman pitoisuuden muutosta. (Laurila 2001: 361.)

Yleisesti ottaen lääkeainepitoisuutta tulee mitata juuri ennen seuraavaa annosta, jolloin ollaan lähellä minimipitoisuutta. Maksimipitoisuus sen sijaan on noin tunti esimerkiksi oraalisesti annostellun lääkkeen ottamisen jälkeen. Poikkeuksia tähän sääntöön on runsaasti, kuten yleisesti käytetty sydänglykosidien lääkeryhmään kuuluva digoksiini. Lääkkeen hitaamman imeytymisen vuoksi se tarvitsee enemmän aikaa saavuttaakseen maksimipitoisuuden. (Russel – Thorne 2010: 612.) Maksimipitoisuutta tärkeämpää on kuitenkin se, ettei tulkita minimipitoisuudeksi sellaista, joka ei sitä edusta. Lääkeainepitoisuus edustaa aina kokonaisuuspitoisuutta, johon lasketaan veressä vapaana olevan lääkeaineen pitoisuus ja veren proteiineihin sidottuna oleva osuus (Laine 2004: 1765–1766.)

Lääkeaineiden havaitsemiseen nykyisillä elektrokemiallisilla menetelmillä potilasnäytteestä tarvitaan useasti monia esikäsittelyvaiheita, joista kuitenkin yksinkertaisimpia ovat laimentaminen ja suodattaminen. Esimerkiksi teofylliinin havaitsemiseen riittävä esikäsittely on suodatus, toisaalta varfariini ja morfiini tarvitsevat kemiallisen deproteïnisaation, sentrifugoinnin ja proteiinien suodattamisen. Alla olevassa taulukossa esitetään esimerkin omaisesti elektrokemiallisilla menetelmillä mitattuja lääkeaineita havaitsemisrajoineen. (Adumitrăchioaie – Cernat – Criste – Săndulescu – Tertis. 2017.)

Taulukko 2. Lääkeainepitoisuuksien havaitsemisrajoja näytemuotoineen elektrokemiallisella menetelmällä MIP (molekyylimerkityt polymeerit) -alustoilla (Adumitrăchioaie ym. 2017).

Analyytti	Havaitsemisraja (M)	Näytemuoto
Teofylliini	$1.2 \times 10^{-9}$	seerumi, virtsa
Varfariini	$7.8 \times 10^{-11}$	seerumi
Morfiini	$2.9 \times 10^{-9}$	virtsa, veri
Venlafaksiini	$6.0 \times 10^{-9}$	virtsa, seerumi
Parasetamoli	$4.3 \times 10^{-8}$	virtsa
Dipyridamoli	$3.0 \times 10^{-8}$	seerumi

Joillakin lääkeaineilla pitoisuuden ja lääkevasteen välinen yhteys on erityisen voimakas, jolloin lääkeaineen pitoisuuden määrittäminen hyödyntäisi lääkehoidon optimointia. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa rytmihäiriölääkkeet, epilepsialääkkeet, psykenlääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit, klotsapiini, amino- ja sydänglykosidit, vankomysiini, sykloporiini, teofylliini, metotreksaatti ja litium. Myös mahdollisten lääkeaineinteraktioiden toteaminen tai niiden hallinta ovat tärkeitä pitoisuusmittausten käyttöaiheita, kuten myös epäily hoitomyöntyvyydestä. (Scheinin 1999: 2275-2283.)

## 8 Nanomateriaalit kilpailuetuna

Hiilinanomateriaalien luonteesta johtuen niillä kerrotaan olevan ominaisuus edistää heterogeenisiä elektroninsiirtoreaktioita alhaisilla potentiaaleilla. Hiilinanoputkien ja redox-entsyymien välisten pituussuureiden samankaltaisuus viittaa vuorovaikutuksiin, jotka voivat olla edullisia anturiektrodien sovelluksille. Nanomateriaalit ovat mielenkiintoisia, koska ne mahdollistavat analyytin suuremman herkkyyden, suuremman

kaappaustehokkuuden ja nopeamman vasteajan. Tämä johtuu niiden suuremmasta absorptiopinnasta ja sähköjohtavuudesta sekä pienemmästä diffuusioajasta. Monikerroksisten hiilinanoyhdisteiden pinnan muuttaminen bioyhteensopivalla polymeerillä todettiin muuttavan hydrofobisten nanoputkien pinnan erittäin hydrofiiliseksi, mikä helpottaa biomolekyylien tehokasta kiinnittymistä. (Holzinger – Goff – Cosnier 2014; Wang ym. 2008: 2050.)

Esimerkiksi monet mikrofluidistiset laitteet käyttävät yhä melko monimutkaisia havaitsemismenetelmiä ja edellyttävät kalliita ulkoisia laitteita, jotka rajoittavat näiden laitteiden käyttöä vieritestauksessa. Kolorimetrinen havaitseminen on sinällään varsin yksinkertaista ja soveltuu pienille resursseille, mutta herkkyys ja kvantitointi ovat usein vaikeaa. Elektrokemiallinen havainnointi puolestaan on erittäin herkkä ja kvantitatiivinen, joten pienempien ja halvempien elektrokemialliseen havaitsemiseen perustuvien vierianalytiikkalaitteiden odotetaan tulevan markkinoille. (Wang ym. 2008: 2067.)

Nanomateriaaleista on tullut tärkeitä komponentteja bioanalytiikkaan liittyvissä laitteissa, sillä ne parantavat selkeästi suorituskykyä saavuttamalla alhaisia herkkyys- ja spesifisyysrajoja ja pystyvät havaitsemaan jopa yksittäisiä molekyyliä. Nanomateriaalien erityisominaisuudet tarjoavat vaihtoehtoja klassisille määritysmenetelmille. Lisäksi erilaisten nanomateriaalien yhdistäminen lisää biosensoreiden suorituskykyä entisestään. (Holzinger ym. 2014.) Jo vuosia sitten ennustettiin, että hiilinanomateriaaleihin yhdistetyt määritysmenetelmät tulevat olemaan lupaava menetelmä biomarkkereiden havaitsemisessa vierianalytiikan keinoin. (Yu ym. 2006).

## **9 Mobiilisovellukset**

Mobiilisovellukset ovat nopeasti kasvava suuntaus terveysteknologian alalla, sillä se mahdollistaa reaaliaikaisen terveydenhuollon diagnosoinnin ja seurannan. Viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana älypuhelin sovelluksia on käytetty terveyden huollon seurannan lisäksi muun muassa kolorimetriseen ja elektrokemialliseen havaitsemiseen, immunoanalyttisten- ja lateral flow -testien lukemiseen ja digitaaliseen mikroskopiaan. Älypuhelimilla oletetaan olevan valtava potentiaali vierianalytiikkaan liittyvien diagnostisten alustojen kehittämisessä, sillä väestön keskuudessa matkapuhelimien (mukaan luettuna älypuhelimet) kattavuus ja saatavuus on korkealla tasolla käsittäen maailmanlaajuisesti noin 6.5 miljardia matkapuhelin liittymää. (Vashist ym. 2014.)

Älypuhelimissa toimivia sovelluksia vieritestien tulosten lukemiseen ovat kehittäneet muun muassa Mobile Assay, joka käyttää mobiilikuvaratiometriä kvantifioimaan nopeita lateral flow -testiliuskoja 5–10 minuutissa. Mobile Assaylla käytössä oleva tekniikka tunnistaa esimerkiksi kokaiinin pitoisuusalueella 0,1–300 ng/ml. UCLA ja Michiganin yliopisto puolestaan ovat kehittäneet matkapuhelinpohjaisen elektrokemiallisen sandwich-immunomäärityksen PfHRP2-biomarkkerin havaitsemiseksi malariaan, jossa analyysi kestää 15 min ja alin havaitsemisraja on 16 ng/ml. (Vashist ym. 2014.) Skannex ja NovarumDX ovat esimerkkejä merkittävistä toimijoista immunoanalyttiseen määritykseen perustuvassa diagnosoinnissa (Perälä 2013). Suomessa puolestaan muun muassa Elisa tarjoaa digitaalisia ratkaisuja terveydenhuollon alueelle, josta esimerkkinä Elisa Etämittaus -sovellus, jota voidaan käyttää verenpaineen, diabeteksen, astman ja Marevan hoidon seurantaan (Elisa Etämittaus. 2018).

### 9.1 Elisa etämittaus

Tässä tarkastellaan lähemmin Elisa Etämittaus sovellusta, joka toimii Android-, Windows- ja iPhone-puhelimilla tietyin rajoituksin. Tiedot mittauksesta välitetään bluetooth yhteyden kautta älypuhelimeen ja tallennetaan Elisan pilvipalveluihin, jonka kautta mittaukset välittyvät saman tien terveydenhuollon järjestelmiin. Käyttäjä itse voi seurata omia tuloksiaan mobiilisovelluksen avulla. Mittaukset siirtyminen ei edellytä katkeamatonta Internet-yhteyttä, sillä tiedot suoritetuista mittauksista siirtyvät heti yhteyden muodostuessa. (Elisa Etämittaus. 2018.)

Terveydenhuollon asiakkaan ottaessa kyseisen palvelun käyttöönsä, hän allekirjoittaa suostumuksen omien henkilötietojen ja mittaukseen koskevien terveystietojen tallentamiseen, ja hän voi halutessaan tutustua Elisa Etämittauksen rekisteriselosteeseen (Elisa Appelsiini Oy), joka noudattaa henkilötietolakia. (Henkilötietolaki 1999/523 § 10).

Elisa on tehnyt selvityksen astmapotilaiden etämittauksen hyödyistä yhteistyössä Nordic Healthcare Groupin ja Gaian kanssa, ja vaikka esimerkikohteena oli Hämeenlinnan perusterveydenhuolto, skaalattiin tulokset vastaamaan kansallista tasoa. Tuottavuusselvityksessä todettiin, että Elisa Etämittaukseen liittyy useita sekä välillisiä että välittömiä hyötyjä. Terveydenhuollon näkökulmasta merkittävimpiä hyötyjä ovat resurssien vapautuminen muihin tarkoituksiin, potilaskäyntien vähentyminen sekä turhien käyntien ehkäiseminen. Potilaan kannalta ehdottomia hyötyjä ovat

terveystieteelliset hyödyt, mutta muita merkittäviä hyötyjä ovat myös matkoista ja käynneistä säästyneet kustannukset sekä ajalliset säästöt, mukaan lukien käynneistä mahdollisesti aiheutuvat ansionmenetykset. Terveystieteellisiä ja taloudellisia hyötyjä kertyy yhteiskunnalle vähentyneenä erikoissairaanhoidon käyttönä ja väestön terveydentilan kohoamisena aktiivisen seurannan seurauksena. (Tuottavuus selvitys. 2016.)

## 9.2 Vihreä kirja

Euroopan komission julkaisema Vihreä kirja terveysalan mobiilisovelluksista on asiakirja, jonka tarkoitus on käynnistää erityistä keskustelua unionin tasolla. Tässä nimenomaisessa ”mHealth” -nimellä kulkevassa vihreässä kirjassa käsitellään muun muassa terveysalan mobiilisovellusten potentiaalia, tietosuojaa ja potilasturvallisuutta. (Vihreä kirja terveysalan mobiilisovelluksista ("mHealth"). 2014: 3-5.)

Euroopan komission mukaan mobiilisovellukset mahdollistavat merkittävien lääketieteellisten ja fysiologisten tietojen keräämisen matkapuhelimien kautta. Tämä mahdollistaa terveyspalveluiden saatavuuden tasapuolistamisen, sillä mobiilisovellukset saavuttavat myös syrjäseuduilla asuvat potilaat. Mobiilisovellusten odotetaan kokonaisuudessaan nostavan terveydenhuollon laatua ja vähentävän terveydenhuollon kuormitusta ja kustannuksia. Väestön ikääntyessä oman terveydentilan seuraaminen sovelluksen avulla tehostaa henkilökohtaisia hoitomahdollisuuksia ja mahdollistaa kroonisesti sairaiden siirtymisen kotihoidon piiriin, kun mittauksia ja diagnosoiteja terveydentilasta voidaan tehdä etänä. Mobiilisovellusten odotetaan kokonaisuudessaan nostavan terveydenhuollon laatua ja vähentävän terveydenhuollon kuormitusta ja kustannuksia. (Vihreä kirja terveysalan mobiilisovelluksista ("mHealth"). 2014: 13.)

## 9.3 Terveystietojen käsittely ja suojaaminen

Terveystietojen käsittely edellyttää erityissuojaa, sillä käsiteltävät terveystiedot saattavat olla erittäin arkaluonteisia. Merkittävänä turvallisuusuhkana pidetään tietoja tallentavien laitteiden katoamista tai varastamista, lisäksi huolta aiheuttaa terveystietojen mahdollinen päätyminen kolmansien osapuolten tietoisuuteen, kuten esimerkiksi työnantajien ja vakuutusyhtiöiden. (Vihreä kirja terveysalan mobiilisovelluksista ("mHealth"). 2014: 8.)

Euroopassa henkilötietojen suojaa pidetään perusoikeutena, joka vahvistetaan Euroopan unionin perusoikeuskirjan 8 artiklassa sekä Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 16 artiklassa 1 luvussa. Euroopan parlamentin päätöslauselmassa korostetaan terveysalan mobiilisovellusten hyödyllisyyttä potilaan hoidon kannalta, kuten myös selkeää tarvetta luoda oikeudelliset puitteet ja ohjeet mobiilisovellusten kehityksen varmistamiseksi. Euroopan unionin ohjeistuksen perusteella sovellukset voivat kuulua lääkinnällisen laitteen tai IVD-diagnostiikkaan kuuluvan lääkinnällisen laitteen soveltamisalaan, ja näiden on täten noudatettava edellä mainittujen direktiivien säädöksiä. (Vihreä kirja terveysalan mobiilisovelluksista ("mHealth"). 2014: 11.)

Euroopan komissio julkaisi Vihreässä kirjassa esitettyjen kysymysten ja saatujen vastausten pohjalta koostetun ohjeistuksen, jossa määritellään käytännesäännöt/code of conduct terveysteknologiaan liittyville mobiilisovelluksille. Sen ollessa kuitenkin pelkkä ohjeistus, on huomattava, ettei sitä myöskään voida pitää osapuolia sitovana. Käytännesäännöt perustuvat kuitenkin hyvin pitkälle tietosuoja-asetuksen tietosuojaperiaatteisiin ja säännöksiin. Huomattavaa on, että terveysteknologian mobiilisovelluksien tarjoajaa ei koske kuitenkaan potilastietolaki, sillä lakia sovelletaan vain julkisten ja yksityisten terveydenhuollon palvelujen antajien järjestäessä taikka toteuttaessa terveydenhuoltoa (Laki sosiaali- ja terveydenhuollon asiakastietojen sähköisestä käsittelystä 159/2007 § 2).

## **10 Tutkimuksen eettisyys ja luotettavuus**

Artikkeleiden luotettavuuden ja eettisyyden arvioimiseen käytetään tiedeyhteisön yhteisesti hyväksymiä hyvän tieteellisen tutkimuksen tapoja ja käytäntöjä. Lähdeaineistoon ja tutkimuseettisiin ohjeisiin perehdyttiin huolellisesti, ja opinnäytetyö toteutettiin hyvien tutkimuseettisten käytäntöjen mukaisesti (TENK 2002). Eettisyyden käsite ohjaa koko tutkimusta ja sillä on iso merkitys tutkimuksen luotettavuudelle ja laadukkuudelle. Opinnäytetyötä tehdessä tiedostettiin, että on tärkeää säilyttää puolueeton asenne koko tutkimusprosessin ajan. Samalla pyrittiin olemaan kriittisiä myös omia ajatuksiaan kohtaan.

Laadullisen tutkimuksen luotettavuutta arvioidaan yleisillä luotettavuuskriteereillä, joita ovat uskottavuus, vahvistettavuus, reflektiivisyys ja siirrettävyys. Uskottavuudella tarkoitetaan sitä, että tutkimustulokset vastaavat tutkittavien käsityksiä. Vahvistettavuus liittyy tutkimusprosessin kirjaamiseen ja reflektiivisyys puolestaan tutkijan omiin

lähtökohtiin. Siirrettävyydellä tarkoitetaan sitä, että samanlaisissa olosuhteissa tutkimuksen tulokset ovat siirrettävissä ja siten hyödynnettävissä toisaalla. (Kylmä – Juvakka 2007: 127–129.)

Laadullisessa tutkimuksessa lähteiden valinta on isossa roolissa. Otos ja käytetty mittari, tai jopa tutkimuskysymyksen asettelu voi antaa objektiivisesti virheellisen tuloksen. Systemoidun kirjallisuuskatsauksen tiedonhaun prosessi on itse katsauksen onnistumisen kannalta kriittinen vaihe, koska siinä tehdyt virheet voivat antaa harhaanjohtavan kuvan tutkimusnäytöstä. (Kananen 2010: 68-71.) Luotettavuuden lisäämiseksi hakutermien valintaan käytettiin sekä Medix Biochemican diagnostiikkayksikön asiantuntemusta, että myös Medix Biochemican aiemmin teettämää patenttiselvitystä aiheeseen liittyen. Patenttiselvityksen avulla pystyttiin todentamaan alkuperäisen aiheen laajuus, sekä hakusanojen yhdistämisen tarpeellisuus.

Edellä mainittu kriittinen ajattelu on tärkeää myös siksi, että kirjoittaja saattaa tiedostamatta asennoitua tavoilla, joiden ei ymmärrä olevan puolueettomia, mikä puolestaan voi heikentää tutkimuksen objektiivisuutta ja vaarantaa tutkimustulosten luotettavuutta. Luotettavuutta arvioitaessa otetaan luonnollisesti huomioon myös hakuvalinnat ja analyysit niistä hakutuloksista, jotka eivät ole korreloineet tulokseen nähden. Luotettavuutta lisää tuloksen toistettavuus mukaan otetuilla tieteellisillä artikkeleilla, jotka ovat kaikki olleet vertaisarvioituja, ja näiden artikkeleiden keskeinen sisältö tekijöineen sekä otsikoineen on kuvattu liitteenä (Liite 1.) olevassa taulukossa. Julkaisemisharhaa, joka voi systemoiduissa tutkimuksissa johtaa helposti väärin tuloksiin, pyrittiin estämään käyttämällä lisäksi epätavallisia hakutapoja, kuten esimerkiksi perinteistä Googlen hakukonetta.

## **11 Pohdinta**

Sairauksien nopea alkuvaiheen diagnosointi on tärkeää kliinisten tulosten kannalta. Se myös vähentää terveydenhuollon kokonaiskustannuksia ja edistää yleistä kansanterveyttä. Klassinen In vitro -diagnostiikka edellyttää keskitettyjä laboratorioita, joilla on kalliita laitteita ja paljon resursseja. Mielenkiinto vierianalytiikan mahdollisuuksia kohtaan on lisääntynyt, koska terveydenhuollon painopiste on siirtymässä sairauksien ennaltaehkäisyyn ja varhaiseen toteamiseen. Vieritestit ovat nykypäivänä helposti saatavilla, ja ne mahdollistavat terveydentilan reaaliaikaisen seurannan.

Mobiilisovellukset parantavat palvelujen saatavuutta ja luovat uusia mahdollisuuksia terveydentilan seuraamiselle.

Viime aikoina huomio on kiinnittynyt elektrokemiallisten menetelmien kehittämiseen vierianalytiikassa, jolloin vieritestausta voitaisiin käyttää sellaisten sairauksien havaitsemiseksi, jotka perustuvat spesifiin biomarkkereihin hyödyntäen ECD-tekniikan ominaisuuksia, mukaan lukien herkkyys, selektiivisyys, alhaiset kustannukset ja nopea vaste. Tämän vuoksi opinnäytetyössä käsiteltiin elektrokemialliseen detektioon perustuvaa menetelmää erikseen biomarkkereiden näkökulmasta sairauksien diagnostiikassa ja toisaalta biomolekyylien näkökulmasta, jossa pyrittiin ottamaan esiin merkittävimpiä biomolekyyliä, joita tähän saakka on tutkittu elektrokemiallisin menetelmin.

Opinnäytetyön kriittisenä pisteinä oli huomattavan laaja näkökulma, joka vaikeutti opinnäytetyön rajaamista. Jatkotutkimusten aiheina suosittaisinkin perehtymistä elektrokemialliseen detektioon esimerkiksi tiettyjen sairauksien näkökulmasta, ottaen huomioon lääketieteellisen tarpeellisuuden sairauksien nopeassa diagnosoinnissa. Toisena jatkotutkimusaiheena kokisin mielekkääksi tutustua sellaisiin biomolekyyliin, joita on menestyksekkäästi pystytty havaitsemaan ja mittaamaan nimenomaan nanomateriaaleihin pohjautuvilla elektrokemiallisilla menetelmillä.

Elimistön runsas biomerkkiaineiden määrä aiheuttaa tutkimuksen vääristymistä, jolloin opinnäytetyön puitteissa on ollut mahdotonta perehtyä näihin kattavasti ja tutkimus jää osittain pintapuoliseksi. Opinnäytetyön tulokset kuitenkin osoittavat, että biomolekyylien havaitseminen elektrokemiallisin menetelmin on yhteiskunnallisesti kannattavaa, ja erityisesti yhdistettynä hiilinanomateriaaleihin sitä pidetään nopeana ja kustannustehokkaana menetelmänä.

Lääkeaineiden luokassa perehdyttiin lähinnä narkoottisten lääkeaineiden havaitsemiseen. Tutkimuksessa poissuljettiin iso osa terapeuttista lääkeainesta, koska niihin paneutuminen vaatisi laajempaa perehtymistä. Pitäisin kuitenkin yleisimpiä myrkytysten aiheuttajia oivallisena tutkimuskohteena ECD-tekniikalle, tällä hetkellä kohteena olevien opioidien lisäksi. Kuten myös lääkeaineita, joilla on pieni terapeuttinen leveys, saturoiva metabolia tai suuret yksilölliset erot farmakokinetiikassa. Lisäksi pitoisuuden määrittäminen olisi tärkeää sellaisessa tilanteessa, jossa vakavat haittavaikutukset riippuvat lääkeainepitoisuudesta.



ECD-teknologiaan perustuvat menetelmät nähdään yhtenä lupaavana vaihtoehtona vierianalytiikan laitteiden kehityksessä. ECD-teknologiaa voidaan käyttää erittäin monien biomolekyylien ja lääkeaineiden pitoisuuksien mittaamiseen. Yhdistettynä nanosuodattimiin tämä voitaisiin tehdä suoraan verestä tai muista nestemäisistä potilasnäytteistä. ECD-teknologiaan pohjautuvaa pitoisuusmittausta hyödynnettäneen tulevaisuudessa lääkkeiden ja biomolekyylien tutkimuskäytössä, mutta myös koko In vitro -diagnostiikan (IVD) tasolla.

## Lähteet

Abel, Gyorgy 2015. Current status and future prospects of point-of-care testing around the globe. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 15 (7). 853-855. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737159.2015.1060126>>. Luettu 10.3.2018.

Adhikari, Bal-Ram – Go-vindhan, Maduraiveeran – Chen, Aicheng 2015. Carbon Nanomaterials Based Electrochemical Sensors/Biosensors for the Sensitive Detection of Pharmaceutical and Biological Compounds. *Sensors* 15. 22490–22508. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404304>>.

Adumitrăchioaie, Alina – Cernat, Andreea – Cristea, Cecilia - Săndulescu, Robert – Tertis, Mihaela 2017. Electrochemical Methods Based on Molecularly Imprinted Polymers for Drug Detection. A Review. *International Journal of Electrochemical Science*. Saatavilla myös sähköisesti <<http://www.electrochemsci.org/papers/vol13/130302556.pdf>>.

Allison, Anthony – Ida, Nobue – Kenney, John – May, Lester – Sehgal, Pravin – Viguet, John 1992. High levels of "complexed" interleukin-6 in human blood. Department of Microbiology and Immunology, New York Medical College, Valhalla. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1527089>>.

Anttila, Petra 2015. Vierianalytiikkaan liittyvät hankinnat – käytännön vinkkejä. *Moodi* 38 (3). 106–107.

Anttila, Veli-Jukka – Kallio-kokko, Hannimari – Lyytikäinen, Outi – Vapalahti, Olli 2014. Ebola: virus, tauti, leviäminen - ja varautuminen Suomessa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 130 (21). 2163–2177.

Axelin, Anna – Johansson, Kirsi – Suhonen, Riitta – Stolt, Minna (toim.) 2007. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turku: Åbo akademis tryckeri / Digipaino-Turun yliopisto.

Axelin, Anna – Suhonen, Riitta – Stolt, Minna (toim.) 2015. Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turku: Juvenes Print.

Bevan, Imogen – Street, Alice – Kelly, Ann H. 2018. ReEBOV: Developing an Ebola rapid diagnostic test at research ground zero. *Diagnostic stories*. Verkkodokumentti. <<http://somatosphere.net/2018/04/reebov.html>>. Luettu 5.11.2018.

Biomolekyylit. Solu ja perinnöllisyys. Oppimateriaalit. Pedagogiikkaa netissä. Verkkodokumentti. <<https://peda.net/oppimateriaalit/e-oppi/lukiot/oulainen/oulaisten-lukio/biologia/s3sjp2/sjpuok32/4-biomolekyylit>>. Luettu 2.11.2018.

Broadhurst, Mara Jana – Kelly, John Daniel – Miller, Ann – Semper, Amanda – Bailey, Daniel – Groppelli, Elisabetta – Simpson, Andrew – Brooks, Tim – Hula, Susan – Nyoni, Wilfred – Sankoh, Alhaji B. – Kanu, Santigi – Jalloh, Alhaji – Ton, Quy – Sarchet, Nicholas – George, Peter – Perkins, Mark D. – Wonderly, Betsy – Murray,

Megan – Pollock Nina R. 2015. ReEBOV Antigen Rapid Test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study. *The Lancet* 386 (9996). 867-874. Saatavilla myös sähköisesti <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61042-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61042-X/fulltext)>.

Business Finland. 2017. Challenge Finland -kilpailun voittajia: Kipulääkkeiden pitoisuudet voidaan pian selvittää potilaan verestä reaaliaikaisesti. Verkkodokumentti. <<https://www.businessfinland.fi/ajankohtaista/caset/2017/challenge-finland--kilpailun-voittajia-kipulaakkeiden-pitoisuudet-voidaan-pian-selvittaa-potilaan-veresta-reaaliaikaisesti/>>. Luettu 3.11.2018.

CA15-3 antigeeni. 2017. Tutkimukset. Yhtyneet Medix Laboratoriot. Saatavilla myös sähköisesti. <[https://www.yml.fi/tuotekuvaus\\_show.php?tuotenro=61](https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=61)>.

Challenge Finland -kilpailun voittajia: Kipulääkkeiden pitoisuudet voidaan pian selvittää potilaan verestä reaaliaikaisesti. 2017. Business Finland. Verkkodokumentti. <<https://www.businessfinland.fi/ajankohtaista/caset/2017/challenge-finland--kilpailun-voittajia-kipulaakkeiden-pitoisuudet-voidaan-pian-selvittaa-potilaan-veresta-reaaliaikaisesti/>>. Luettu 3.11.2018.

Chikkaveeraiah, Bhaskara v. – Bhirde, Ashwinkumar – Morgan, Nicole Y. – Eden, Henry S. – Chen, Xiaoyuan 2012. Electrochemical Immunosensors for Detection of Cancer Protein Biomarkers. *Analyst* 140 (21). 7062–7081. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604043/>>.

Duodecim terveysportti. 2018. Verkkodokumentti. <<http://www.terveysportti.fi.ezproxy.metropolia.fi/terveysportti/koti>>. Luettu 22.2.2018.

Ebola. 2018. Tunnistaminen, hoito, ennaltaehkäisy. Klinik. Verkkodokumentti. <<https://klinik.fi/terveysinfo/ebola>>. Luettu 4.11.2018.

Elisa etämittaus. 2018. Verkkodokumentti. <<https://yrityksille.elisa.fi/etamittaus-terveydenhuolto>>. Luettu 11.9.2018.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 746/2017. Annettu Brysselissä 5.4.2017.

Federal Register 2018. Revocation of Authorization of Emergency Use of an In Vitro Diagnostic Device for Detection of Ebola Virus. *The Daily Journal of the United States Government* 83 (149). 37813–37816. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.federalregister.gov/documents/2018/08/02/2018-16537/revocation-of-authorization-of-emergency-use-of-an-in-vitro-diagnostic-device-for-detection-of-ebola>>.

Freestyle Precision Neo. 2018. FreeStyle. Abbott. Verkkodokumentti. <<https://freestylediabetes.fi/tuotteemme/freestyle-precision-neo>>. Luettu 14.7.2018.

Forrow, Nigel – Sanghera, Gurdial – Walters, Stephen – Watkin, Jared 2005. Development of a commercial amperometric biosensor electrode for the ketone d-3-hydroxybutyrate. *Biosensors and Bioelectronics* 20 (8). 1617–1625.

Gholizadeh, Azam – Voiry, Damien – Weisel, Clifford – Gow, Andrew – Laumbach, Robert – Kipen, Howard – Chhowalla, Manish – Javanmard, Mehdi 2017. Toward point-of-care management of chronic respiratory conditions: Electrochemical sensing of nitrite content in exhaled breath condensate using reduced graphene oxide. *Microsystems & Nanoengineering*. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.nature.com/articles/micronano201722>>.

Greig-Pylypczuk, Roman – Huisman, Albert – Larsson, Anders 2015. The state of point-of-care testing: a european perspective. *Upsala Journal of Medical Sciences* 120 (1). 1–10. Saatavilla myös sähköisesti osoitteessa <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009734.2015.1006347>>. Luettu 12.3.2018.

Heino, Jyrki – Vuento, Matti 2010. *Biokemian ja solubiologian perusteet*. 2.painos. Helsinki: WSOYpro Oy.

Henkilötietolaki 1999/523. Annettu Helsingissä 22.4.1999.

Holzinger, Michael – Goff, Alan Le – Cosnier, Serge 2014. Nanomaterials for biosensing applications: a review. *Frontiers in chemistry* 2 (63). Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145256/>>.

Huang, Ying – Xu, Jin – Liu, Junjie – Wang, Xiangyang – Chen, Bin 2017. Disease-Related Detection with Electrochemical Biosensors: A Review. *Sensors* 17 (10). Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676665/>>.

Huttunen, Jussi 2017. Opioidikuolemat - kansallinen hätätila Yhdysvalloissa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 133 (22). Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2017/22/duo13999>>. Luettu 11.8.2018.

Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käytäntö Suomessa. 2012. TENK, Tutkimuseettinen neuvottelukunta. Verkkodokumentti. <[http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK\\_ohje\\_2012.pdf](http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf)>. Luettu 23.2.2018.

Ikäihmisten lääkehoito on taitolaji. 2013. Fimea. Verkkodokumentti. <[http://sic.fimea.fi/2\\_2013/ikaihminen\\_laakehoito\\_on\\_taitolaji](http://sic.fimea.fi/2_2013/ikaihminen_laakehoito_on_taitolaji)>. Luettu 23.2.2018.

Interleukiini 6, plasmasta 2018. HUSLAB. Tutkimusohjekirja. Saatavilla myös sähköisesti <<https://huslab.fi/ohjekirja/4842.html>>.

IVD-laitteet. 2015. Valvira. Sosiaali-ja terveysalan lupa-ja valvontavirasto. Verkkodokumentti. <[http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/terveysteknologia/tuotteen\\_markkinoille\\_saattaminen/ivd\\_laitteet/kayttotarkoituksen\\_maarittely](http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/terveysteknologia/tuotteen_markkinoille_saattaminen/ivd_laitteet/kayttotarkoituksen_maarittely)>. Luettu 22.2.2018.

Jia, W1 – Bhandodkar, AJ – Valdés-Ramírez, G – Windmiller, JR – Yang, Z – Ramírez, J – Chan, G – Wang, J 2013. Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration. *Analytical chemistry* 85 (14).

Juhila, Juuso 2018. Tutkimus ja tuotekehityspäällikkö. Medix Biochemica. Haastattelu 13.3.2018.

Julkunen, Heikki – Konttinen, Yrjö T. 2010. Kihdin muuttuva kuva. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 126 (12). Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.duodecimlehti.fi/duo98904>>. Luettu 8.8.2018.

Järvinen, Päivi 2013. Nacre-Mimetic Nanocomposites via the Self-Assembly of Hydrophobin Proteins and Reduced Graphene Oxide. Hydrofobiini-proteiinien ja redusoidun grafeenioksidin itsejärjestymisen reittinä kohti helmiäismimeettisiä komposiittimateriaaleja. Diplomityö. Helsinki: Aalto yliopisto. Teknillisen fysiikan laitos.

Kalso, Eija 2014. Kipulääkkeiden käyttö, kivun välittyminen ja säätely. Teoksessa Hakkola, Jukka – Huupponen, Risto – MacDonald, Ewen – Moilanen, Eeva – Pasanen, Markku – Pelkonen, Olavi – Ruskoaho, Heikki – Scheinin, Mika – Vähäkangas, Kirsi 2014. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 514–525.

Kananen, Jorma 2010. Opinnäytetyön kirjoittamisen käytännön opas. Jyväskylän Ammattikorkeakoulun julkaisuja. Tampere: Juvenes Print.

Kang, Min Kyung – Lee, Jeewon – Nguyen, Anh H. – Sim, Sang Jun 2015. Label-free detection of ApoE4-mediated  $\beta$ -amyloid aggregation on single nanoparticle uncovering Alzheimer's disease. Biosensors and Bioelectronics 72. 197–204.

Kaushik, Ajeet – Jayant, Rahul – Nair, Madhavan - Tiwari, Sneham - Vashist, Arti 2016a. Nano-biosensors to detect beta-amyloid for Alzheimer's disease management. Biosensors and Bioelectronics 80. 273–287. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786026/>>.

Kaushik, Ajeet – Tiwari, Sneham – Jayant, Rahul – Marty, Aileen – Nair, Madhavan 2016b. Towards Detection and Diagnosis of Ebola Virus Disease at Point-of-Care. Biosensors and Bioelectronics 75 (15). 254–272.

Keksintö urheilijoille: hiki-ilmaisoin kertoo, pitääkö levätä vai jatkaa treeniä. 2016. Kauppalehti. Verkkodokumentti. <<https://www.kauppalehti.fi/uutiset/keksinto-urheilijoille-hiki-ilmaisoin-kertoo-pitaako-levata-vai-jatkaa-treenia/2248bf36-4098-3ccc-8276-b6188be9f34b>>. Luettu 17.10.2018.

Khalili, P – Boggs, PB – Bahna, SL 2007. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. Allergy. European journal of allergy and clinical immunology 62 (10). 1171–1174.

Khorsand, Fahimeh – Riahi Siavash – Fard, Solmaz – Kashanian, Soheila – Naeemy, Ali – Larijani, Bagher – Omidfar, Kobra 2013. Development of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase enzyme biosensor based on carbon nanotube-modified screen-printed electrode. IET Nanobiotechnology 7 (1). 1–6.

Kylmä, Jari – Juvakka, Taru 2007. Laadullinen terveystutkimus. 1. painos. Helsinki: Edita Prima Oy.

Labib Mahmoud – Sargent, Edward – Kelley, Shana 2016. Electrochemical Methods for the Analysis of Clinically Relevant Biomolecules. Chemical reviews 116 (16). 9001–9090.

Laki sosiaali- ja terveydenhuollon asiakastietojen sähköisestä käsittelystä 159/2007. Annettu Helsingissä 9.2.2007.

Laktaatti, plasmasta, paastotilassa 2018. HUSLAB. Tutkimusohjekirja. Saatavilla myös sähköisesti < <https://huslab.fi/ohjekirja/2184.html>>.

Laurila, Päivi 2001. Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. Finnanest 344 (4). 361–365.

Lawrence C.S.Chou – Chung-Chiun Liu 2005. Development of a molecular imprinting thick film electrochemical sensor for cholesterol detection. Sensors and Actuators B: Chemical 110 (2). 204–208.

Lempiäinen, Anna 2013. Syövän merkkiaineet. HUSLAB. Kliinisen kemian yksikkö. Verkkodokumentti.  
<[https://helda.helsinki.fi/dikk/bitstream/handle/2455/139639/Sy%C3%B6p%C3%A4merkkiaineet\\_AL.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://helda.helsinki.fi/dikk/bitstream/handle/2455/139639/Sy%C3%B6p%C3%A4merkkiaineet_AL.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Luettu 28.10.2018.

Lillsunde, Pirjo 2009. Huumeiden pikatestit yleistyvät. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 125 (14). 1493-4. Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2009/14/duo98169>>.

Li, Xue – Meng, Xiangrui Meng – Timofeeva, Maria – Tzoulaki, Ionna – Tsilidis, Konstantinos K – Ioannidis, John PA – Campbell, Harry – Theodoratou, Evropi 2017. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. The Journal of Biological Chemistry 357 (2376). Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j2376>>. Luettu 3.10.2018.

Malmberg, Pekka – Ryttilä, Paula 2003. Astmatulehduksen uudet noninvasiiviset tutkimukset. Duodecim. Verkkodokumentti. < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo93603>>. Luettu 15.9.2018.

Metaboliittien kvantitatiiviset määritysmenetelmät LC-MS-tekniikoilla. 2015. Terveysportti. Verkkodokumentti. < [http://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi\\_uusi.uutissivu?p\\_uutis\\_id=18178&p\\_palsta\\_id=23](http://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi_uusi.uutissivu?p_uutis_id=18178&p_palsta_id=23)>. Luettu 17.10.2018.

Mielczarek P, Raoof H, Kotlinska JH, Stefanowicz P, Szewczuk Z, Suder P, Silberring J. 2014. Electrochemical simulation of cocaine metabolism-a step toward predictive toxicology for drugs of abuse. European journal of mass spectrometry 20 (4). 279-285.

Miten verikaasuanalyysi helpottaa diagnosointia akuuttihoitossa? 2016. Metropolia. Verkkodokumentti. <  
<https://wiki.metropolia.fi/pages/viewpage.action?pageId=139696066>>. Luettu 28.10.2018.

Mikrobiologia. 2018. Tieteen termipankki. Verkkodokumentti. <  
[http://tieteentermipankki.fi/wiki/Mikrobiologia:in\\_vitro](http://tieteentermipankki.fi/wiki/Mikrobiologia:in_vitro)>. Luettu 26.2.2018.

Niemelä, Onni – Pulkki, Kari (toim.) 2010. Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia. 3. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy.

Ohjeita huume- ja lääkeainetutkimuksiin. 2016. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos. Verkkodokumentti. <  
[https://thl.fi/documents/605763/1449622/Ohje\\_terveydenhuollon\\_tutkimukset\\_VAOT\\_20160102.pdf/1841401f-09ab-41a5-929a-050539b5e99f](https://thl.fi/documents/605763/1449622/Ohje_terveydenhuollon_tutkimukset_VAOT_20160102.pdf/1841401f-09ab-41a5-929a-050539b5e99f)>. Luettu 22.2.2018.

Opinnäytetyön raportointi. 2017. Jyväskylän ammattikorkeakoulu. Verkkodokumentti. <  
<https://oppimateriaalit.jamk.fi/raportointiohje/4-opinnaytetyon-rakenne/4-2-opinnaytetyon-runko-osa/4-2-3-tietoperusta/>>. Luettu 22.2.2018.

Opioidien väärinkäyttö ja opioidimyrkytykset: toksikologisia tuloksia post mortem - tutkimuksista. 2015. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <  
[https://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi\\_uusi.lue\\_abstrakti2?iid=18173&iprint=3](https://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi_uusi.lue_abstrakti2?iid=18173&iprint=3)>. Luettu 3.11.2018.

Parmes, Saila 2011. Hermoston välittäjäainepitoisuuksien sähkökemialliseen mittaamiseen käytettävät elektrodit. Diplomityö. Helsinki: Aalto Yliopisto, Sähkötekniikan korkeakoulu. Saatavilla myös sähköisesti <  
<http://lib.tkk.fi/Dipl/2011/urn100488.pdf>>.

Peltonen, Kaarle 2016. Seripainettujen elektrodien käyttö biosensoreissa. Opinnäytetyö. Helsinki: Metropolia Ammattikorkeakoulu. Saatavilla myös sähköisesti <  
[https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/113208/Peltonen\\_Kaarle.pdf?sequence=1](https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/113208/Peltonen_Kaarle.pdf?sequence=1)>.

Perälä, Noora 2013. Vieritestin lukeminen älypuhelimella. Opinnäytetyö. Oulun seudun ammattikorkeakoulu. Laboratorioalan koulutusohjelma. Saatavilla myös sähköisesti <  
[https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/61055/Per%C3%A4l%C3%A4\\_Noora.pdf?sequence=2](https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/61055/Per%C3%A4l%C3%A4_Noora.pdf?sequence=2)>.

Principle and Feature of Various Detection Methods. Hitachi. Analytical systems. Verkkodokumentti. <  
<https://www.hitachi-hightech.com/global/products/science/tech/ana/lc/basic/course8.html>>. Luettu 27.2.2018.

Ronkainen, Niina J. – Halsall, H. Brian – Heineman, William R. 2010. Electrochemical biosensors. Chemical Society Reviews 39. 1747–1763

Ruskoaho, Heikki 2014. Farmakodynaamisen vasteen yksilöllisyys. Teoksessa Hakkola, Jukka – Huupponen, Risto – MacDonald, Ewen – Moilanen, Eeva – Pasanen, Markku –

Pelkonen, Olavi – Ruskoaho, Heikki – Scheinin, Mika – Vähäkangas, Kirsi 2014. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Russel, Michelle – Thorne, David 2010. Therapeutic drug monitoring. Teoksessa *Clinical chemistry, techniques, principles, correlations*. 6. painos. Lippincott Williams & Wilkins. 605-621.

Sairauksien puhkeamista voi ennustaa verestä jo vuosia etukäteen. 2014. Mediuutiset. Verkkodokumentti. < <https://www.medi uutiset.fi/uutiset/sairauksien-puhkeamista-voi-ennustaa-veresta-jo-vuosia-etukateen/2f396fc5-15fe-38b2-8ed2-ebd95852a299>>. Luettu 15.9.2018.

Sanjay, Sharma – Fu, Guanglei – Dou, Maowei – Xu, Feng – Liu, Rutao – Qi, Hao – Li, XiuJun 2015. Biomarker detection for disease diagnosis using cost-effective microfluidic platforms. *Analyst* 140 (21). 7062–7081. Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604043/>>.

Scheinin, Harry 1999. Lääkkeen pitoisuuden ja vaikutuksen korrelaatio. *Duodecim Terveysportti*. Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/1999/20/duo91076>>.

Seppä, Minna 2015. 2015. Etähallintajärjestelmät merkittävin edistysaskel. *Moodi* 38 (3). 110–111.

Sosiaali- ja terveysala: Tietokannat. 2018. Metropolia ammattikorkeakoulu. Verkkodokumentti. <<http://libguides.metropolia.fi/sotealat/tietokannat>>. Luettu 22.2.2018.

Su, Min – Ge, Lei – Ge, Shenguang – Li, Nianqiang – Yu, Jinghua – Yan, Mei – Huang, Jiadong 2014. Paper-based electrochemical cyto-device for sensitive detection of cancer cells and in situ anticancer drug screening. *Analytica Chimica Acta* 847. 1–9.

Swensen, James – Xiao, Yi – Ferguson, Brian S – Lubin, Arica A. – Lai, Rebecca – Heegert, Alan J. – Plaxco, Kevin W. – Soh, Tom 2009. Continuous, Real-Time Monitoring of Cocaine in Undiluted Blood Serum via a Microfluidic, Electrochemical Aptamer-Based Sensor. *Journal of the American Chemical Society* 131 (12). 4262–4266.

Taipaleenmäki, Essi 2016. Oligopeptidipäällysteiset kultananopartikkelit lääketieteellisissä sovelluksissa. Pro gradu. Jyväskylän yliopisto. Saatavilla myös sähköisesti < <https://jyx.jyu.fi/bitstream/handle/123456789/49748/URN:NBN:fi:jyu-201605122521.pdf?sequence=1>>.

Terveiden ja hyvinvoinninlaitos 2014. Syövän ehkäisyn, varhaisen toteamisen ja kuntoutumisen tuen kehittäminen vuosina 2014–2025. Kansallisen syöpäsuunnitelman II osa. Tampere: Juvenes Print. Saatavilla myös sähköisesti < [http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/116179/URN\\_ISBN\\_978-952-302-185-3.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/116179/URN_ISBN_978-952-302-185-3.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>.



Tuottavuusselvitys. 2016. Case: Astmapotilaiden hoito perusterveydenhuollossa. Elisa Oyj.

Strimbu, Kyle - Tavel, Jorge A. 2010. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS* 5(6). 463 – 466. Saatavissa myös sähköisesti osoitteessa <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/#R2>>. Luettu 23.10.2018.

Thow – Neef – Thompson – Vinks 2005. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Review. *Therapeutic Drug Monitoring*. 27(1).

Tieteen termipankki 2018. Biologia: biomarkkeri. Verkkodokumentti. <<http://www.tieteentermipankki.fi/wiki/Biologia:biomarkkeri>>. Luettu 15.8.2018.

Tieteen termipankki 2018. Biologia: bioindikaattori. Verkkodokumentti. <<http://tieteentermipankki.fi/wiki/Biologia:bioindikaattori>>. Luettu 23.10.2018.

Tieteen termipankki 2018. Biotekniikka: biomerkkiaine/biomarkkeri. Verkkodokumentti. <<http://tieteentermipankki.fi/wiki/Biotekniikka:biomerkkiaine>>. Luettu 23.10.2018.

Vashist, Sandeep Kumar – Mudanyali, Onur – Schneider, E. Marion – Zengerle, Roland – Ozcanb, Aydogan 2014. Cellphone-based devices for bioanalytical sciences. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 406 (14). 3263–3277. Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024356/>>.

Veren merkkiaineet avuksi veritautipotilaiden infektoiden havaitsemiseen ja riskinarviointiin. 2015. Terveysportti. Duodecim. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi\\_uusi\\_uutissivu?p\\_uutis\\_id=18286&p\\_palsta\\_id=23](http://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi_uusi_uutissivu?p_uutis_id=18286&p_palsta_id=23)>. Luettu 23.10.2018.

Vesikukka, Tanja 2015. Elektrokemiallisen pika-analytiikkasovelluksen kehittäminen. Opinnäytetyö. Oulun ammattikorkeakoulu. Luettavissa myös sähköisesti <[http://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/90235/Vesikukka\\_Tanja.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/90235/Vesikukka_Tanja.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Luettu 23.10.2018.

Vieritestit. 2016. Terveysportti. Duodecim. Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=snk03204](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03204)>. Luettu 23.10.2018.

Vihreä kirja terveysalan mobiilisovelluksista ("mHealth") 2014. Euroopan Komissio. Saatavilla myös sähköisesti <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/ALL/?uri=CELEX:52014DC0219&qid=1541446246600>>.

Wang, You – Xu, Hui – Zhang, Jianming – Li, Guang 2008. Electrochemical Sensors for Clinic Analysis. *Sensors* 8 (4). Saatavilla myös sähköisesti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673406/>>. Luettu 15.4.2018.

Westerbacka, Jukka 2009. Diabeetikko sairaana – ketoasidoosi uhkaa. Valtakunnallinen diabetespäivä. Verkkodokumentti. <[https://www.diabetes.fi/files/66/Jukka\\_Westerbacka.pdf](https://www.diabetes.fi/files/66/Jukka_Westerbacka.pdf)>. Luettu 3.8.2018.

WHO = World Health Organisation

Yang, Cheng – Denno, Madelaine – Pyakurel, Poojan – Venton, Jill 2015. Recent trends in carbon nanomaterial-based electrochemical sensors for biomolecules: A review. *Analytica Chimica Acta* 887. 17-37. Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26320782>>.

Yu, Xin – Munge, Bernard – Patel, Vyomesh – Jen-sen, Gary – Bhirde, Ashwin – Gong, Joseph D. – Kim, Sang N. – Gil-lespiell, John – Gutkind, J. Silvio – Papadimitrakopoulos, Fotios – Rusling, James 2006. Carbon Nanotube Amplification Strategies for Highly Sensitive Immunodetection of Cancer Biomarkers. *Journal of the american chemical society* 128(34). 11199–11205. Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2482602/>>.

Yritysprofili. 2018. Medix Biochemica. Verkkodokumentti. < <https://www.medixbiochemica.com/en/company/>>. Luettu 21.2.2018.

Zhou, F – Lu, M – Wang, W – Bian, JP – Zhang, JR – Zhu, JJ 2010. Electrochemical immunosensor for simultaneous detection of dual cardiac markers based on a poly(dimethylsiloxane)-gold nanoparticles composite microfluidic chip: a proof of principle. *Clinical Chemistry* 56 (11). 1701–1707. Saatavilla myös sähköisesti < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852134>>.

**Analyysikehys**

Analyysikehyksessä tieteellisten artikkeleiden pääasiallinen sisältö tiivistettynä.

Tekijät

Otsikko

Sisältö

Huang, Ying – Xu, Jin – Liu, Junjie – Wang, Xiangyang – Chen, Bin 2017.	Disease-Related Detection with Electrochemical Biosensors: A Review	Elektrokemialliset sensorit sairauksien diagnosoinnissa. Pääasiallinen fokusbiosensoreiden pintamateriaaleissa ja tekniikassa.
Adhikari, Bal-Ram – Govindhan, Maduraiveeran – Chen, Aicheng	Carbon Nanomaterials Based Electrochemical Sensors/Biosensors for the Sensitive Detection of Pharmaceutical and Biological Compounds	Hiilinanomateriaalit, nanopartikkelit, nanokomposiitit ja grafeeni elektrokemiallisessa havaitsemisessa, mukaan lukien esimerkit biologisista kohteista.
Wang, You – Xu, Hui – Zhang, Jianming – Li, Guang 2008.	Electrochemical Sensors for Clinic Analysis	Katsausartikkeli liittyen elektrokemiallisiin menetelmiin ja kliiniseen analysointiin IVD-alueella.
Kaushik, Ajeet – Jayant, Rahul – Nair, Madhavan - Tiwari, Sneham - Vashist, Arti 2016.	Nano-biosensors to detect beta-amyloid for Alzheimer's disease management	Beeta-amyloidin havaitseminen nanomateriaaleihin yhdistetyllä ECD-tekniikalla. Vierianalytiikka Alzheimerin taudissa.

Chikkaveeraiah, Bhaskara v. – Bhirde, Ashwinkumar – Morgan, Nicole Y. – Eden, Henry S. – Chen, Xiaoyuan 2012.	Electrochemical Immunosensors for Detection of Cancer Protein Biomarkers	Elektrokemiallinen menetelmä ja sen kehittyminen syöpämarkkereiden havaitsemisessa.
Yu, Xin – Munge, Bernard – Patel, Vyomesh – Jensen, Gary – Bhirde, Ashwin – Gong, Joseph D. – Kim, Sang N. – Gillespiell, John – Gutkind, J. Silvio – Papadimitrakopoulos, Fotios – Rusling, James 2006.	Carbon Nanotube Amplification Strategies for Highly Sensitive Immunodetection of Cancer Biomarkers	Hiilinanomateriaalien rooli syöpämarkkereiden havaitsemisessa.
Kaushik, Ajeet – Tiwari, Sneham – Jayant, Rahul – Marty, Aileen – Nair, Madhavan 2016.	Towards Detection and Diagnosis of Ebola Virus Disease at Point-of-Care	Ebolan diagnostiikka ja vieritestin kehittäminen Ebola-viruksen havaitsemiseen maailmanlaajuisen terveysturvallisuuden näkökulmasta.
Sanjay, Sharma – Fu, Guanglei – Dou, Maowei – Xu, Feng – Liu, Rutao – Qi, Hao – Li, XiuJun 2015.	Biomarker detection for disease diagnosis using cost-effective microfluidic platforms	Katsaus mikrofluidistisiin alustoihin sairauksien diagnosoinnissa. ECD-tekniikalle soveltuvia biomarkkereita.

## Kriteerit

Aineiston keruussa käytetyt sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Jokaisessa vaiheessa noudatettiin tutkimuskysymyksiin suhteutettuja sisäänotto- ja poissulkukriteereitä. Alkutilanne taulukossa (n = 35) muodostettiin vasta niistä artikkeleista, jotka olivat kokonaisuudessaan saatavilla Metropolia Ammattikorkeakoulun tiedonhakupalveluiden kautta, alkuperäisen aineiston ollessa huomattavasti laajempi valituilla hakusanoilla.

Analyysivaiheet	Kriteerit	Valinta
Mukaan otetut tieteelliset artikkelit otsikon perusteella. (n=35)	Tutkimuskysymyksiin suhteutetut sisäänotto/ poissulkukriteerit	Kyllä/Ei
Mukaan otetut tieteelliset artikkelit abstraktin perusteella. (n=28)	Poissulkukriteerit: Artikkelit, jotka eivät ole saatavilla maksuttomasti Metropolia Ammattikorkeakoulun kirjaston tiedonhakupalveluiden tai Google Scholarin kautta. Julkaistu muulla kuin suomen tai englannin kielellä. Eivät ole saatavilla kokotekstinä.	Kyllä/Ei
Mukaan otetut tieteelliset artikkelit koko tekstin perusteella. (n=8)	Sisäänottokriteerit: Tieteellinen tutkimus, joka on julkaistu tieteellisesti vertaisarvioidussa julkaisussa. Julkaistu joko suomen tai englannin kielellä. Saatavilla koko tekstinä.	Kyllä