



Huumausaineseulonta- näytteestä tutkittavat komponentit ja analysointia häiritsevät tekijät

Maija Ahonen
Laura Tukonen

OPINNÄYTETYÖ
Syyskuu 2020

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

AHONEN, MAIJA & TUKONEN, LAURA:
Huumausaineseulontanäytteestä tutkittavat komponentit ja analysointia häiritsevät tekijät

Opinnäytetyö 39 sivua, joista liitteitä 2 sivua
Syyskuu 2020

Huumeiden käyttö ja kokeilu ovat yleistyneet huomattavasti etenkin nuorten keskuudessa. Tämän yleistyminen on johtanut siihen, että huumeisiin suhtaudutaan myönteisemmin. Huumeiden käytön kasvu näkyy erityisesti huumeiden aiheuttamissa haittavaikutustilastoissa ja huumeita käyttävien palvelutarpeiden kasvussa. Huumeiden lisääntyminen näkyy myös laboratorioissa: huumetestejä tehdään nykyään enemmän kuin ennen.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää huumausainenäytteestä tutkittavat komponentit ja huumausaineseulontanäytteen analysointia häiritsevät tekijät. Työn tavoitteena oli tehdä Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin laboratoriolle kuvaileva kirjallisuuskatsaus, jonka avulla laboratorioissa voidaan kehittää huumausaineanalytiikan laadunvarmistusta.

Opinnäytetyöhön kerättiin aineisto terveysalan sähköisistä tietokannoista: *Medicsta* ja *Medlinesta* (EBSCO). Tiedonhauille tehtiin aikarajaus 2000-2020, mutta osa aineistoista on valittu aikarajauskriteerin ulkopuolelta, sillä uusimpia versioita ei ollut saatavilla. Aikarajauskriteerin lisäksi tiedonhauissa käytettiin muun muassa kielirajauksia. Tietokantahakujen perusteella työhön valikoitui 20 artikkelia. Tietokannoista löytyneiden artikkeleiden lisäksi tietoa täydennettiin manuaalisen haun avulla. Kokonaisuudessaan työhön valikoitui 45 artikkelia.

Jokaisesta virtsasta tehdystä huumausaineseulontanäytteestä tutkitaan laboratorioissa pH, kreatiniini, ominaispaino, lämpötila ja ulkonäkö. Tutkittavien komponenttien avulla voidaan varmistua siitä, ettei näytettä ole manipuloitu ja näin ollen voidaan taata tutkimustuloksen luotettavuus. Näytteitä analysoitavia menetelmiä voi kuitenkin häiritä näytteenäytteenannon yhteydessä lisättävät komponentit, kuten nitriitti, pyridiniumklorokromaatti, peroksidaasi ja peroksidi, natriumhypokloriitti, etikka, erilaiset pesuaineet ja saippuat sekä natriumkloridi. Jotkin komponentit voivat häiritä immunologisia tai kaasukromatografisia menetelmiä niin paljon, että oikeasti positiivisesta tuloksesta tulee väärä negatiivinen. Mahdollinen jatkotutkimusaihe voisi olla, miten tässä opinnäytetyössä esitetyt komponentit tutkitaan jo markkinoilla olevilla eri testausmenetelmillä ja laitteilla.

Asiasanat: huumausaineseulonta, virtsanäyte, tutkittavat komponentit, analysointia häiritsevät tekijät, kuvaileva kirjallisuuskatsaus

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

AHONEN, MAIJA & TUKONEN, LAURA:

Known analysis components of urine drug screen test and factors undermining the test integrity

Bachelor's thesis 39 pages, appendices 2 pages

September 2020

Drug screening in clinical laboratory is made by immunoassay and gas chromatography methods. The purpose of this study was to collect information on components which guarantee high-quality drug screening samples, and substances which interfere with drug screening analysis.

This study was conducted as a literature review and the data was collected from articles. The 20 articles found from the electric database MEDIC and Medline (EBSCO) were chosen from this research.

The results of the study reveal that urine drug sample should be tested by using pH, temperature, creatinine and specific gravity. It is also important to check the appearance of the sample.

It was found that there were chemical substances that could interfere with drug screening analysis. These substances were nitrite, pyridinium chlorochromate, peroxidase and peroxide, sodium hypochlorite, vinegar, liquid soap, acetylsalicylic acid, sodium peroxide and ibuprofen. These substances are added to the sample after sampling.

Key words: drug screening, urine sample, drugs, analysis components, descriptive literature summary

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	HUUMAUSAINHEET JA NIIDEN TESTAUS	8
2.1	Yleisimmät huumausaineet ja niiden farmakokinetiikka	8
2.2	Huume- ja lääkeaineseulonta virtsasta	10
2.2.1	Huumausainetestausprosessi	10
2.2.2	Virtsanäyte huumausainetestauksessa	11
2.3	Huumausaineseulonnan analysointimenetelmät	12
2.3.1	Ensivaiheen analyysimenetelmä	13
2.3.2	Ensivaiheen analyysimenetelmien herkkyys	15
2.3.3	Varmistusanalyysin menetelmä	15
3	OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	17
4	OPINNÄYTETYÖN MENETELMÄ JA PROSESSI	18
4.1	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus.....	18
4.2	Kirjallisuushakujen toteutus.....	19
4.3	Opinnäytetyön prosessi.....	22
5	VIRTSAN HUUMESEULONTANÄYTTEESTÄ TUTKITTAVAT KOMONENTIT.....	24
5.1	pH	24
5.2	Kreatiniini	24
5.3	Ominaispaino	25
5.4	Lämpötila ja ulkonäkö	25
6	VIRTSAN HUUMAUSAINESEULONTANÄYTTEEN ANALYSOINTIA HÄIRITSEVÄT TEKIJÄT	27
6.1.1	Nitriitti	27
6.1.2	Pyridiniumklorokromaatti	28
6.1.3	Peroksidaasi ja peroksidi.....	28
6.1.4	Natriumhypokloriitti	29
6.1.5	Etikka.....	29
6.1.6	Pesuaineet ja saippuat	29
6.1.7	Muut aineet.....	30
7	POHDINTA	31
7.1	Tulosten pohdinta.....	31
7.2	Luotettavuus ja eettisyys.....	31
7.3	Johtopäätökset ja jatkotutkimusaihe	33
8	LÄHTEET	34

9	LIITTEET	38
	Liite 1. Kirjallisuushaut Medline (EBSCO) tietokannasta.....	38
	Liite 2. Kirjallisuushaut Medic tietokannasta	39

LYHENTEET

CEDIA	Cloned enzyme donor immunoassay, entsyymin aktiivisuutta mittaava immunomenetelmä
EMIT	Enzyme multiplied immunoassay technique, entsyymi-leimattua merkkiainetta hyödyntävä immunoentsyymimenetelmä
FPIA	Fluorescence polarization immunoassay, fluoresenssiin perustuva immunologinen menetelmä
GC	Gas chromatography, liikkuvaa ja kiinteää faasia hyödyntävä kromatografinen menetelmä
GC-MS	Gas chromatography– mass spectrometry, kaasukromatografiaa ja massaspektometriä hyödyntävä menetelmä
LSD	Lysergidi, Puolisyntheettinen pääasiassa päihteenä käytetty huumausaine
MDMA	Ekstaasi, keskushermostoa aktivoiva empatogeeninen huumausaine
PCC	Pyridinium klorokromaatti, kemiallisesti valmistettu karsinogeeninen suola
PCP	Fensyklidiini, päihtymistarkoitukseen käytetty kemiallinen yhdiste
RIA	Radioimmunoassay, radioaktiivista merkkiainetta hyödyntävä immunologinen menetelmä
THC	Tetrahydrokannabionoli, päihtymisen kannalta kannbiksen merkittävin vaikuttava aine

1 JOHDANTO

Suomalaisten huumeiden käyttö ja kokeilu ovat yleistyneet viime vuosikymmenten aikana etenkin nuorten keskuudessa (Karjalainen, Hakkarainen & Salasuo 2018, 1-3). Siltamäen ym. (2019) mukaan samalla kun huumeiden käyttö yleistyy, niin myös huumeisiin suhtautuminen on muuttunut ja on aiempaa myönteisempää (Siltamäki, Rissanen & Martti 2019). Suomen terveydenhyvinvointilaitos (THL) teki suomalaisten huumeiden kokeilusta tutkimuksen vuonna 2018. Tämän tutkimuksen mukaan yhä useammalla suomalaisella on kokemusta huumeista ja niiden käytöstä. Tutkimus osoittaa, että yleisimmin kokeiltu huumausaine on kannabis, jonka kokeilu jää usein kertaluontoiseksi. Kannabista pidetään jopa terveellisempänä ja vaarattomampana päihteenä kuin alkoholia. (Savolainen 2018, 26.) Suomalaisten päihdekäyttämässä on kasvavan trendin sijaan pysyvä käänne (Siltamäki ym. 2019).

Huumeiden käytön kasvu on viimeisten vuosien aikana noussut, joka näkyy etenkin huumeiden aiheuttamissa haittavaikutustilastoissa ja laboratoriossa lisääntyvinä näytemäärinä (Karjalainen ym. 2018, 1-3). Huumetestausta tehdään Suomessa moniin eri käyttötarkoituksiin. Terveystieteissä huumetestejä tehdään esimerkiksi silloin, kun halutaan selvittää ovatko potilaan oireet peräisin huumausaineista. (Leinonen 2018.) Huumetestejä voidaan tehdä erityyppisistä näytelaaduista kuten verestä, syljestä, hiuksista, lapsenpihkasta eli mekoniumista tai virtsasta (THL n.d.). Näytelaadun valintaan vaikuttavat testauksen luonne ja se, mitä testissä halutaan selvittää (Leinonen 2018).

Opinnäytetyön aihe on saatu Etelä- Pohjanmaan sairaanhoitopiiriltä. Seinäjoen keskussairaalan kliinisen kemian laboratorio on vaihtamassa huumausainemäärityksiä kemian laitteelleen. Opinnäytetyön tarkoituksena on selvittää huumausaineseulontanäytteestä tutkittavat komponentit ja huumausaineseulontanäytteen analysointia häiritsevät tekijät. Työn tavoitteena on tehdä Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin laboriolle kuvaileva kirjallisuuskatsaus, jonka avulla laboratoriossa voidaan kehittää huumausaineanalytiikan laadunvarmistusta.

2 HUUMAUSAINHEET JA NIIDEN TESTAUS

2.1 Yleisimmät huumausaineet ja niiden farmakokinetiikka

Huumeet eli huumausaineet ovat laaja käsite erilaisista huumaavaan tarkoitukseen käytettävistä aineista. Tavallisimpia varsinaisia huumausaineita ovat muun muassa kannabis, opiaatit, amfetamiini, ekstaasi, LSD, gammahydroksivoihappo ja gammabutyrolaktoni, joka muuntuu elimistössä gammaksi. (Niemelä & Pulkki 2014, 355.) Huumausaineen vaikutuksen edellytyksenä on sen pääsy riittävän suurena pitoisuutena vaikutuspaikkaansa eli kohdemolekyyliin. Huumaus- ja lääkeaineiden farmakokineettisiin ominaisuuksiin vaikuttaa se, kuinka nopeasti vaikuttava pitoisuus saavutetaan, kuinka nopeasti tämä pitoisuus kohoaa ja kuinka nopeasti aine eliminoituu elimistöstä pois. Aineen eliminoinnin yhteydessä puhutaan puoliintumisajasta eli ajasta, jonka aikana puolet aineesta on eliminoitunut elimistöstä. (Hakkola & Turpeinen 2018.) Virtsassa huumausaineiden pitoisuudet vaihtelevat suuresti. Mitattavaan pitoisuuteen vaikuttaa käytetty määrä, käytöstä kulunut aika, jokaisen yksilöllinen aineenvaihdunta, nesteytys ja kehon rasvamäärä. (Jaffee, Trucco, Levy & Weiss 2007.)

Kannabistuotteiden keskeinen vaikuttava aine on tetrahydrokannabinoli (THC). THC on rasvaliukoinen yhdiste, joka imeytyy kannabistuotteita käytettäessä verenkiertoon ja sitä kautta keskushermostoon. THC:n vaikutus alkaa elimistössä nopeasti ja lakkaa myös muutaman tunnin kuluttua sen uudelleenjakautumisen vuoksi. Aktiivinen THC metaboloituu kuitenkin virtsaan ja maksaan hitaasti; puoliintumisaika voi olla jopa kaksi vuorokautta, jonka vuoksi kannabistuotteiden käyttöä voidaan seuloa luotettavasti virtsasta. (Kalso 2018.)

Opioidit, kuten morfiini ja heroini, kuuluvat euforisoivien analgeettien eli hyvää oloa tuottavien kipulääkkeiden ryhmään. Opioidit vaikuttavat kehossa oleviin opioidireseptoreihin ja niiden vaikutus alkaa nopeasti keskushermostossa. Opioidia käytetään terveydenhuollossa kovan kivun lievitykseen, mutta väärinkäytettynä ne voivat aiheuttaa henkeä uhkaavan tilan. (Korpi & Linden 2018c.)

Amfetamiini ja sen johdannaiset ovat syntetisoituja huumausaineita, jotka imeytyvät elimistöön ruuansulatuskanavan kautta ja vaikuttavat keskushermostoon. Amfetamiinilla on pitkä puoliintumisaika, jopa 10 tai 30 tuntia, jos virtsan pH pysyy korkeana. Amfetamiinia eliminoituu osittain virtsaan. Myrkytystapauksissa virtsasta tehdään hapanta ja diureesia tehostetaan, koska ne kiihdyttävät amfetamiinin poistumista elimistöstä. (Kalso 2018.)

3,4-metyleenidioksimetamfetamiini, joka puhekielessä tunnetaan ekstaasina (MDMA), on amfetamiinista tuotettu synteettinen johdos, joka vaikuttaa aivojen välittäjäaineisiin. Ekstaasi vapauttaa serotoniinia keskushermostossa olevista neuroneista. Ekstaasi aiheuttaa käyttäjälle empatogeenisiä eli tunteisiin ja sosiaalisuuteen vaikuttavia oireita sekä hallusinogeenisiä eli aistiharhoihin vaikuttavia oireita. (Korpi ym. 2018c.)

Torajyvistä tuotettu lysergihapon dietyyliamidi, lysergidi (LSD) on puolisynteettinen huume. LSD:n vaikutukset alkavat hitaasti, mutta vaikutus elimistössä voi kestää jopa 10 tuntia. LSD:n puoliintumisaika on noin 5 tuntia. LSD sitoutuu useisiin 5-HT-reseptoreihin. 5-HI-reseptorien aktivointi johtaa Gq-proteiinien myötä fosfolipaasi C:n aktivoimiseen ja sitä kautta hermosolujen stimulaatioon. (Korpi & Linden 2018a.)

Gammahydroksivoihappo on gamma-aminovoihapon metaboliitti ja vahvaksi rauhoituslääkkeeksi luokiteltu huumausaine. Rauhoituslääkkeet aiheuttavat yleisesti elintoimintojen hidastumista ja voivat isoina annoksina pahimmassa tapauksessa vaivuttaa käyttäjän koomaan. Gammahydroksivoihapon puoliintumisaika on alle 60 min, joten huumausaine vaikuttaa kehossa pienen ajan. (Korpi & Linden 2018b.)

Haasteena terveydenhuollolle ovat muuntohuumeet. Myös desinghuumeiksi kutsutut aineet ovat synteettisiä psykotrooppeja, joita ei varsinaisesti luokitella huumausaineiksi. Näitä päihtymystarkoituksena käytettäviä aineita mainostettiin vuoteen 2011 asti laillisina, koska niitä ei ollut vielä asetettu kansainvälisesti tai kansallisesti huumausaineiksi. (Tacke, Simojoki, Korpi, Pihlainen & Alho 2011.) Vuonna 2014 huumausainelain päivityksen jälkeen näitä designhuumeita alettiin

valvomaan tarkemmin ja niitä ruvettiin luokittelemaan farmakologisilta ominaisuuksiltaan kielletyiksi psykoaktiivisiksi aineiksi, mutta ei vieläkään varsinaisiksi huumausaineiksi (Korpi ym. 2018a). Kaksi eniten käytettyä muuntohuumejohdannaista ovat amfetamiini sekä kannabinoidit (Tacke ym. 2011). Hallusinogeeniset ja stimuloivat vaikutukset vaihtelevat suuresti yhdisteestä toiseen riippuen niiden serotonergisen ja dopaminergisen aktivaation painotuksesta. Serotonerginen aine vaikuttaa serotoniini välittäjäaineeseen, joka vaikuttaa serotoniinijärjestelmän kautta edistämällä tai estämällä hermoimpulssien kulkua. Dopaminergisellä aineella tarkoitetaan aineita, jotka stimuloivat tai erittävät dopamiinia autonomisen hermoston hermosoluille. (Korpi ym. 2018a.) Suurimmaksi osaksi huumausaineseulonnessa amfetamiinijohdannaiset jäävät negatiivisiksi. Muuntohuumeiden farmakokineettisistä ominaisuuksista ei ole vielä saatavilla tarpeeksi tutkittua tietoa, jonka vuoksi muuntohuumeiden tutkiminen on edelleen hankalaa. (Tacke ym. 2011.)

2.2 Huume- ja lääkeaineseulonta virtsasta

Huumeiden käytön laboratoriotestaus voi olla terveydenhuollollinen tai valvonnallinen testaus. Terveydenhuollollisessa testauksessa on usein kysymyksessä potilaan erotusdiagnoosin tai diagnoosin tekemisestä. Valvonnallisella testauksella tarkoitetaan työterveyshuollon, sosiaalitoimen tai hallintopakon, kuten lastensuojelun ja mielenterveyslain määräämiä tutkimuksia. (Niemelä ym. 2014, 355.)

2.2.1 Huumausainetestausprosessi

Huumausainetestaukseen tarvitaan lääkärin tai huumetestaukseen perehdytyn hoitajan lähete (Leinonen 2018). Tutkimuslähetteen antajan on annettava potilaan asemasta ja oikeuksista annetun lain (785/1992) mukaisesti testattavalle huumausainetestin tarkoituksesta ja sisällöstä selvitys ja kertoa testattavalle riitauttamismahdollisuudesta. Näytteen valvojan ja lähetteen tulostajan tulee ennen näytteenottoa varmistaa testattavan henkilöllisyys. Lähetteen mukaisesti suoritetaan näytteenanto asianmukaisissa tiloissa, esimerkiksi terveyskes-

kuksen laboratoriossa. (Valtioneuvoston asetus huumausainetestien tekemisestä 2005/218.) Näytteenoton valvonnan suorittaa huumausainetestauksen näytteenottoon perehtynyt terveydenhuollon ammattihenkilö. Näytteenantoa valvova paikka lähettää näytteet sovittuun tutkittavaan laboratorioon. (Leinonen 2018.) Testausprosessin on oltava koko prosessin ajan aukotonta, laadukasta, sopimusten ja lakien mukaista. Testattavan henkilökohtainen koskemattomuus ja muut perusoikeudet tulee ottaa huomioon koko prosessin ajan. (Valtioneuvoston asetus huumausainetestien tekemisestä 2005/218; Niemelä ym. 2014, 356.)

2.2.2 Virtsanäyte huumausainetestauksessa

Virtsanäyte on yleisin näytemuoto huumausainetestauksessa, koska se on helppo kerätä eikä näytteenanto aiheuta potilaalle kipua. Huumausainetestaus tehdään virtsasta, kun halutaan selvittää huumeiden käyttöä pitkältä aikaväliltä. (Leinonen 2018.) Virtsaan erittyy huumausaineita ja niiden aineenvaihdunnatuotteita, jotka voidaan tunnistaa virtsasta useiden päivien tai jopa viikkojen ajan, kun taas esimerkiksi kannabis näkyy verikoetuloksissa käytön jälkeen ainostaan tunneista vuorokauden (Lillsunde 2009). Huumausainetestauksen mittaukset tehdään yleensä kvalitatiivisesti, koska virtsasta ei voida päätellä näytteenottohetkellä huumausaineen pitoisuutta, eikä sen aiheuttamia aineenvaihduntatuotteiden vaikutuksia elimistössä (Leinonen 2018).

Virtsasta tehty valvonnallinen huumausainetestaus tarkoittaa testiä, jonka tulos voi vaikuttaa näytteenantajan oikeudellisiin, taloudellisiin tai sosiaalisiin asioihin. Valvonnalliseen testaukseen kuuluu valvottu näytteenotto, joko samassa tilassa tai kameran kautta, virtsanäytteen koskemattomuuden varmistaminen, näytteen analysointi pätevyyden saaneessa laboratoriossa sekä tulosten tulkinta. (Leinonen 2018.)

Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri (EPSHP) seuloo huume- ja lääkeaineita virtsasta, laboratoriolyhenteellä U-Huume-O. Tutkimus kattaa amfetamiinin, metamfetamiinin, barbituraatit, bentsodiatsepiinit, kokaiinin, metadonin, opiaatit, fensyklidiinin, kannabiksen, trisykliset antidepressantit sekä buprenorfiinin.

(EPSHP 2018.) Näytteeksi annetaan puhtaasti laskettua virtsaa, joka jaetaan kahteen pulloon: A - ja B -pulloon (Valtioneuvoston asetus huumausainetestien tekemisestä 2005/218). Pulloihin tulee näytettä noin 20 ml sekä tarrat, joista ilmenee näytteenantajan nimi, henkilötunnus, näyttenumero, näytteenoton päivämäärä ja kellonaika, lähetävä yksikkö ja tutkimuslyhenne. Korkit laitetaan tiiviisti kiinni ja pullot sinetöidään tarroilla, jotka liimataan korkkien yli. A-pullost tehdään pyydetty huumeseulontamääritys ja B-pullo säilytetään pakastettuna 12 kuukautta mahdollisten uusintapyyntöjen varalta. (EPSHP 2018.)

Näytteenannossa valvojan tulee kiinnittää huomiota erityisesti muutamiin asioihin. Näytteenantotilassa olevan vesihanauksen tulee olla kiinni, henkilökohtaiset tavarat, kuten laukut/reput tulee jättää tilan ulkopuolelle, näytteenantajan tulee pestä kädet ennen virtsaamista ja näytteenantajaa tulee valvoa koko prosessin ajan. (SAMHSA 2017.) Näiden seikkojen lisäksi näytteen valvoja tarkistaa heti näytteenannon jälkeen virtsan lämpötilan näytepurkin kyljestä olevasta lämpömittarista 4 minuutin sisällä näytteen antamisesta. Tämän lämpötilan näytteenvalvoja kirjaa läheteeseen, joka lähetetään tutkittavaan laboratorioon näytepullojen mukana. Löydöksiin vaikuttaa huumausaineen ottomäärä, -annos ja -aika sekä sen farmakokineettiset ominaisuudet. Lisäksi tuloksiin vaikuttaa virtsan ominaispaino ja pH, sekä laitteella tehdyn analysoinnin herkkyys, spesifisyys ja sensitiivisyys. (EPSHP 2018.)

2.3 Huumausaineseulonnan analysointimenetelmät

Virtsan huumeseulonnat tehdään kaksivaiheisena. Ensivaiheen analyysi eli seulonta suoritetaan kaikille näytteille. Seulonnan avulla erotetaan negatiiviset näytteet oletetuista positiivisista näytteistä. Positiiviseksi osoittautuneille näytteille ja epäselville näytteille tehdään aina spesifisempi ainekohtainen varmistusanalyysi, jota kutsutaan myös jatkoanalyysiksi. (Niemelä ym. 2014, 356.) Varmistusanalyysiä ei kuitenkaan tehdä, jos kyseessä on päivystyspotilas, jolloin pikaista hoitoa vaaditaan nopeasti tai korvaushoidossa oleva potilas, jonka tiedetään käyttävän korvaushoitoon liittyviä lääkkeitä. Varmistusanalyysissä näyte

analysoidaan alusta lähtien uudelleen analyysimenetelmällä, jolla epäillyt huumeaineet saadaan identifioitua luotettavasti. Analyysit voivat olla tietyn huumeaineen tai huumeaineryhmän kattavia riippuen sen käyttötarkoituksesta. (Leinonen 2018.) Varmistusanalyysijä tekevät muun muassa Terveyden ja hyvinvointilaitos (THL) laboratorio, Helsingin yliopiston oikeuslääketieteen laitos ja Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy (Niemelä ym. 2014). Koska varmistusanalyysi tehdään jo seulotusta näytteestä toiseen kertaan, sen avulla voidaan pois sulkea näytteiden käsittelyyn ja analysointiin liittyvät virhetekijät, kuten näytteen sekaantuminen tai niiden kontaminoituminen (Leinonen 2018).

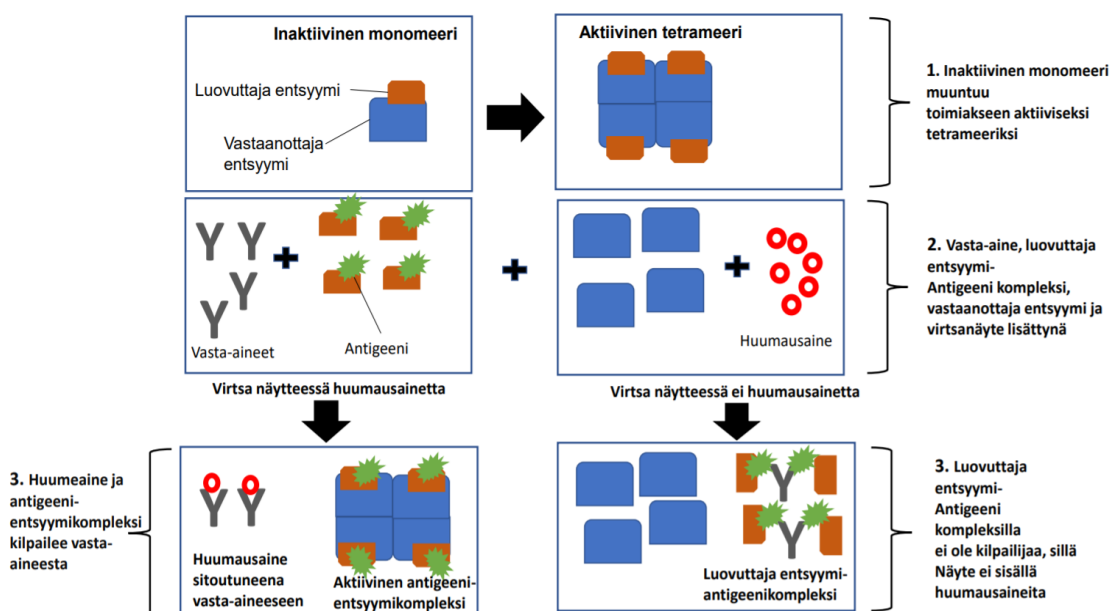
2.3.1 Ensivaiheen analyysimenetelmä

Ensivaiheen analytiikassa tehdään seulontatestejä laboratoriolaitteita hyödyntäen yleensä immunologisia menetelmiä tai kvalitatiivisia osoituskokeita (pikatestejä). Pikatestit erottelevat usein ainekohtaisesti tai aineryhmäkohtaisesti, esimerkiksi kannabiksen tai amfetamiinin. (Niemelä ym. 2014.) Immunologisia menetelmiä käytetään maailmanlaajuisesti huumeeseulontojen analytiikassa, koska ne ovat helppoja automatisoida sekä nopeita ja turvallisia analyysimenetelmiä. Menetelmissä on kuitenkin ongelmana ristireaktiot, jotka voivat aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia. Ristireaktiossa jokin muu antigeenin kaltainen rakenteellisesti samanlainen molekyyli liittyy vasta-aineen kanssa ja muodostaa ei haluttuja sidoksia. Ristireagointia minimoidaan valitsemalla antigeenille spesifiset vasta-aineet. (Leinonen 2017.)

CEDIA (Cloned Enzyme Donor Immunoassay) -menetelmä (KUVIO 1) on yksi homogeenisistä entsyymi-immunomenetelmistä (LabCode n.d.). CEDIA-menetelmää käytetään virtsan huumeeseulontojen ensivaiheen analyysissä Seinäjoen keskussairaalan laboratoriossa (EPSHP 2018). CEDIA- menetelmässä hyödynnetään geneettisesti formuloitua Beeta- galaktosidaasi -entsyymiä kahdessa eri muodossa, luovuttajana ja vastaanottajana. Luovuttaja- ja vastaanottajaentsyymit muodostavat yhdessä entsyymiparin, joka on inaktiivisessa muodossa. Toimiakseen tämän entsyymiparin tulee liittyä muihin entsyymipareihin, jolloin syntyy aktiivinen entsyymikompleksi. Luovuttajaentsyymiin on liitetty antigeeni. Reaktiossa luovuttajaosan antigeeni ja näytteessä oleva huumeaine, joka toimii

toisena antigeeninä, kilpailevat sitoutumisesta antigeenille spesifisestä vasta-aineesta. Jos huumausainetta on virtsanäytteessä, se sitoutuu vasta-aineeseen ja luovuttajaentsyymi reagoi vastaanottajaentsyymien kanssa. Jos taas huumausainetta ei ole näytteessä, luovuttajaentsyymi-antigeeni kompleksit sitoutuu vasta-aineen kanssa. Menetelmässä mitataan entsyymiaktiivisuutta, joka on suoraan verrannollinen näytteen pitoisuuteen. Mitä enemmän näytteessä on huumausainetta, sen suurempi on entsyymiaktiivisuus ja mitä vähemmän näytteessä on huumausainetta, sen pienempi on mitattu entsyymiaktiivisuus.

(LabCode n.d.)



KUVIO 1. CEDIA- menetelmä virtsan huumausaineseulonnassa (muokattu LabCode n.d.)

Seulonnasta positiivisena lähtenyt tulos saattaa johtua muustakin kuin huumeiden tietoisesta käytöstä. Esimerkiksi opiaattiseulonnassa yskänlääke ja kipulääkkeet voivat aiheuttaa positiivisia tuloksia. Negatiivisia seulontatuloksia ei tavallisesti varmisteta. Useat yleisesti käytetyt huumeet, kuten LSD, ekstaasi ja design-huumeet eivät näy tavanomaisissa seulontatesteissä lainkaan. Tämän vuoksi tutkimuspyynnön teossa tulee peilata potilaan tilaan ja laboratorion tutkimusvalikoimaan, jotta kaikki mahdolliset huumausaineet voitaisiin selvittää näytteestä. (Niemelä ym. 2014, 356.)

2.3.2 Ensivaiheen analyysimenetelmien herkkyys

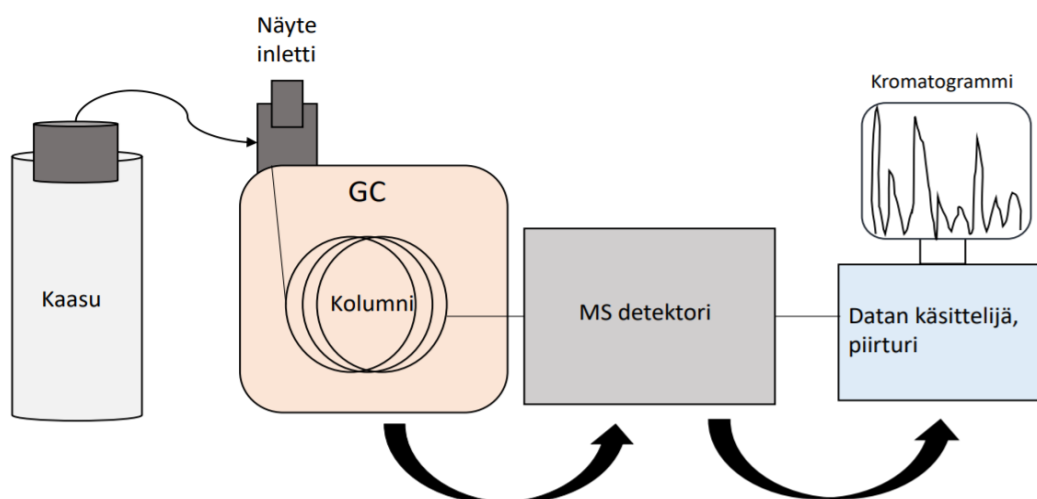
Huumausaineseulontamenetelmien herkkyyttä kartoittavassa tutkimuksessa vertailtiin eri seulontamenetelmien herkkyyttä huumeiden havaitsemisessa. Tutkimuksessa käytettiin kolmea eri immunologista menetelmää: CEDIA, RIA (Radioimmunoassay) ja EMIT (enzyme-multiplied immunoassay). Näillä kaikilla menetelmillä tutkittiin amfetamiinin, kannabiksen, barbituraattien, kokaiinin, opiaattien ja PCP:n havaitsemista. Kaikki näytteet, joista tuli positiivinen tulos, varmistettiin vielä kaasukromatografisella massaspektrometrilla. (Armbruster ym. 1995, 92–98.)

Kaikki kolme immunologista menetelmää olivat keskenään verrannollisia havaitsemaan amfetamiinin näytteistä, jotka varmistusmenetelmällä oli varmistettu positiivisiksi. CEDIA havaitsi kaikki GC-MS varmistetut positiiviset barbituraattinäytteet, kun EMIT havaitsi 92,8% ja RIA 82,1%. CEDIA ja EMIT eivät havainneet yhtä vahvaa positiivista kannabisnäytettä (87 µg/l), eivätkä 12,5-15% muistakaan vahvistetuista positiivisista virtsanäytteistä. Muiden positiivisten kannabisnäytteiden arvot, joita CEDIA ei havainnut, olivat $\leq 32 \mu\text{g/l}$. CEDIA havaitsi 141 positiivisesta kokaiininäytteistä 138:n. Opiaattien sekä PCP:n kohdalla kaikki immunologiset menetelmät olivat tasavertaisia ja havaitsivat yhtä monta positiivista näytettä, kuin varmistusanalyysi, mutta kokonaisuudessaan vahvistettujen positiivisten näytteiden lukumäärä oli vähäinen (4). (Armbruster ym. 1995, 92–98.) Tutkimuksen tuloksena Armbruster ym. (1995) totesivat, että CEDIA on luotettava, kätevä, helppokäyttöinen ja tehokas sekä hyödyllinen suurten näytemäärien analysoinnissa.

2.3.3 Varmistusanalyysin menetelmä

Varmistusanalyyseissä käytetään usein massaspektrometrisia ja kaasukromatografisia menetelmiä (KUVIO 2). Kromatografia on menetelmä, jolla voidaan erottaa näytteen sisältämiä yhdisteitä kemiallisten ja fysikaalisten erojen perusteella. Menetelmä perustuu liikkuvan faasin ja paikallaan pysyvän faasin väliin

jäävän näytteen jakautumiseen. Kaasukromatografiassa (GC) liikkuvana faasina toimii inertti eli reaktiokyvytön kaasu, kuten helium tai typpi ja kiinteänä faasina pinnalle sidottu neste. Kaasukromatografeissa on lämpötilagradienttien ohjelmointimahdollisuus, sillä lämpötilan muuttaminen reaktion aikana parantaa huomattavasti kromatografian erotuskykyä. Detektorina voidaan käyttää muun muassa massaselektiivistä detektoria, joka tekee mahdolliseksi erotettujen yhdisteiden tunnistamisen fragmentaation eli orgaanisten aineiden tyypillisen hajoamisen perusteella. Fragmentaatiot tunnistetaan kromatogrammin avulla. (Niemelä ym. 2014, 58-60.)



KUVIO 2. Kaasukromatografia- massaspektrometrinen menetelmä (muokattu Niemelä ym. 2014, 58-59)

3 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän opinnäytetyön tarkoitus on selvittää, mitkä ovat ne komponentit, joita tutkitaan virtsasta tehdystä huumausaineseulontanäytteestä ja mitkä ovat ne tekijät, jotka häiritsevät huumausaineseulontanäytteen analysointia. Näiden tutkittavien komponenttien ja analysointia häiritsevien tekijöiden avulla varmistetaan, että näyte on laadullisesti hyvä. Opinnäytetyön tavoitteena on tehdä Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin laboratoriolle kuvaileva kirjallisuuskatsaus, jonka avulla laboratoriossa voidaan kehittää huumausaineanalytiikan laadunvarmistusta. Aiheesta ei ole aikaisemmin tehty samankaltaista opinnäytetyötä. Tämä työ lisää tietoisuutta aiheesta, tarjoaa opiskelijoille hyödyllistä materiaalia opintoja varten sekä antaa lisätietoa terveydenhuollon ammattilaisille.

Opinnäytetyön tutkimuskysymykset ovat:

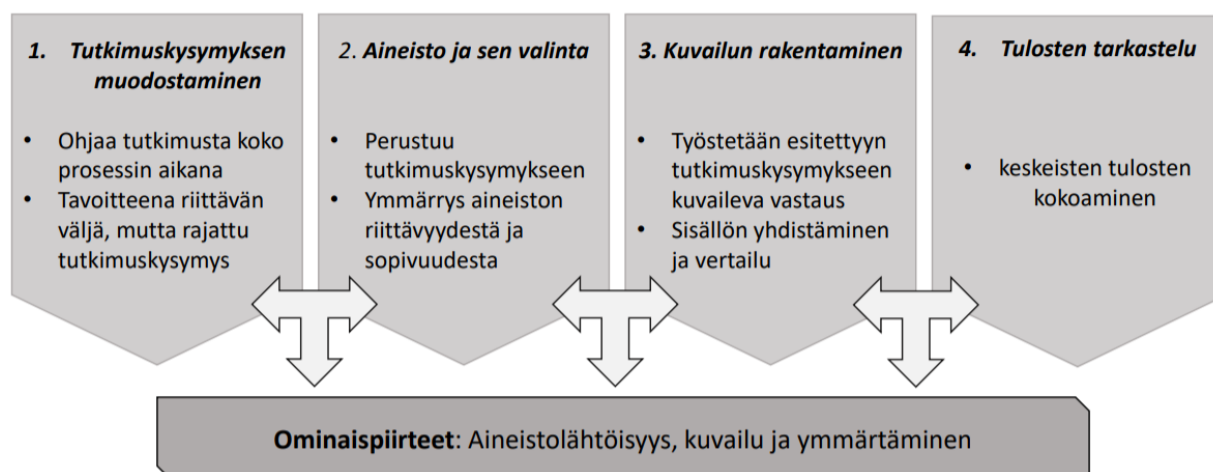
1. Millä komponenteilla voidaan arvioida virtsasta tehdyn huumausaineseulontanäytteen laatua?
2. Mitkä tekijät häiritsevät huumausaineseulontanäytteen analysointia?

4 OPINNÄYTETYÖN MENETELMÄ JA PROSESSI

4.1 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyö on toteutettu kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Terveys- ja hoitotieteellisissä tutkimuksissa kirjallisuuskatsauksia on käytetty viime vuosikymmenten aikana monipuolisemmin. Yhä useampi lopputyö pohjautuu kirjallisuuskatsauksiin. Kirjallisuuskatsaukset eivät ole yksi yhtenäinen lähestymistapa vaan joukko erilaisia ja erityyppisiä menetelmiä joko itsenäisenä tutkimusmenetelmänä tai empiirisen tutkimuksen osana. Kuvailevaa kirjallisuuskatsausta voidaan käyttää tutkimusmenetelmänä, kun tarkoituksena on hakea vastauksia siihen, mitä ilmiöstä jo tiedetään tai mitkä ovat ilmiön keskeiset käsitteet ja näiden käsitteiden väliset suhteet. (Kangasniemi, Utriainen, Ahonen, Pietilä, Jääskeläinen & Liikainen 2013, 292–299.)

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen luonne perustuu jo aikaisemmin tutkitun tiedon kuvaamiseen. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen tutkimusprosessia ohjaa tutkimuskysymys, joka tyypillisesti keskittyy aiheen laajoihin abstrakteihin, teemoihin tai ilmiöihin. Tutkimuskysymys ohjaa aineistojen valintaa, sillä tarkoituksena on löytää valituista aineistoista vastaus tutkimuskysymykseen. Menetelmänä kuvaileva kirjallisuuskatsaus on luonteeltaan aineistolähtöinen. Aineistojen avulla pyritään selvittämään tutkittavaa ilmiötä ja ymmärtää löydettyjen aineistojen sisältö. Tämän menetelmän vahvuus on sen argumentoituus ja mahdollisuus perustellusti johdattaa tarkastelu tiettyihin erityiskysymyksiin. Toisaalta menetelmää on moitittu sen sattumanvaraisuuden ja subjektiivisuuden vuoksi. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen ominaispiirteet sekä tutkimusprosessin vaiheet ja eteneminen on esitetty kuviossa 3. (Kangasniemi ym. 2013, 294.)



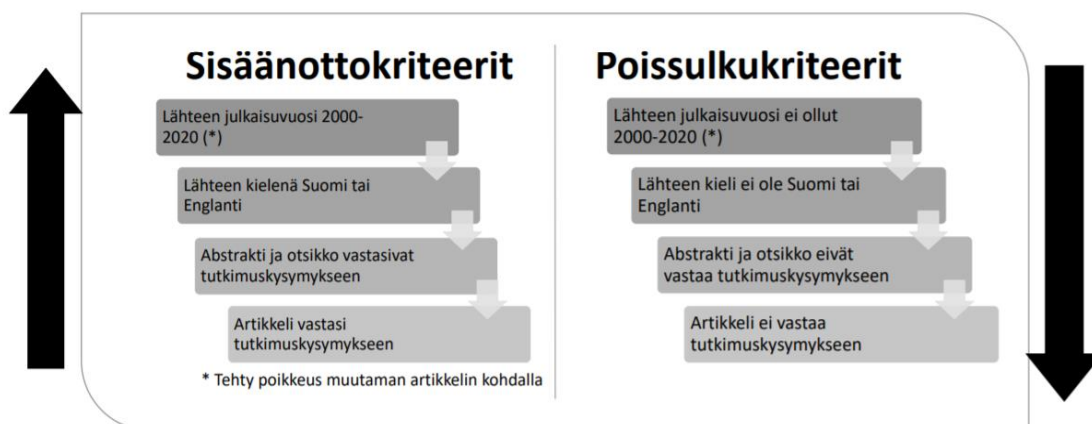
KUVIO 3. Kuvailevan Kirjallisuuskatsauksen ominaispiirteet ja vaiheet (muokattu Kangasniemi ym. 2013, 294)

4.2 Kirjallisuushakujen toteutus

Tiedonhauet opinnäytetyötä varten tehtiin useammasta eri terveysalan tietokannasta ja usealla eri hakulausekkeella. Tiedon keräämiseen käytetyt tietokannat olivat Medline (EBSCO) ja Medic (kotimainen terveystieteiden viitetietokanta). Tietokantojen lisäksi hyödynnettiin muita tiedon keräämisen kannalta oleellisia sivustoja, kuten Finlex-palvelua, Andor-palveluja (Tampereen yliopistojen kirjasto), THL:n sivustoja ja lääkärin tietokantaa (Duodecim terveystietokanta). Kirjallisuuskatsauksen kokoamisessa on käytetty myös alamme käyttöoppaita, ammattilehtiä ja oppikirjoja. Kansainvälisistä tietokannoista aineistoja etsittiin englannin kielellä.

Hauissa käytetyt avainsanat tarkistettiin ennen hakujen tekoa lääketieteen asiasanastosta (MeSH). Hauissa käytettiin englanninkielisinä hakusanoina muun muassa seuraavia käsitteitä: urine, drugs screening, narcotics ja analyte methods. Suomenkielisinä hakusanoina käytettiin muun muassa: huumaus*, huumeet, huumeeseulonta ja analysointi. Näitä hakusanoja yhdistelemällä muodostettiin hakulausekkeita, joiden avulla aiheen kannalta oleelliset artikkelit saatiin kerättyä.

Näiden valittujen hakusanojen lisäksi käytettiin muita kriteerejä aineiston etsinnässä ja valikoimisessa, jotka on esitetty kuviossa 4.



KUVIO 4. Aineiston valinnassa käytettyjä sisäänotto- ja poissulkukriteerejä

Aineistoja karsittiin ensin julkaisuvuosien perusteella. Osa aineistosta on kuitenkin julkaisuvuosi 2000-2020 poissulkukriteeriä edeltäviä, sillä uudempia artikkeleita ei ollut saatavilla. Julkaisuvuosikriteerin jälkeen poissuljettiin osa aineistosta otsikoiden perusteella. Poissuljettiin aineistot, jotka eivät käsitelleet huumeita ja niiden seulontaa. Tämän jälkeen käytiin opinnäytetyön kannalta oleelliset valitut artikkelit tiivistelmän avulla läpi. Tiivistelmän perusteella poissuljettiin aiheet, jotka eivät käsittele terveydenhuoltoa, virtsasta tehtyä huumausaineseulontaa, huumausaineseulonasta tutkittavia komponentteja tai huumausaineseulonta näytteen analysointia häiritseviä tekijöitä. Opinnäytetyöhön valikoitui Medic ja Medline (EBSCO) tietokannoista yhteensä 20 tutkimusta (Taulukko 1). Liitteissä on esitetty kuvat aineistojen valintaprosessista. Liitteessä 1 on Medline (EBSCO) tietokannasta tehty aineistohaku ja liitteessä 2 on Medic tietokannasta tehdyt kirjallisuushaut.

TAULUKKO 1. Tietokannoista saadut Aineistohaun tulokset

Tietokanta	Hakusana	Tulokset	Hyväksytyt tulokset	Hauissa käytetyt sisäänotto-kriteerit
Medic	Huumaus*	255	1	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Julkaisuvuosi 2000-2020</i> • Kieli: FIN tai ENG • Abstrakti, otsikko ja artikkeli vastasivat tutkimuskysymykseen
Medline (EBSCO)	Drug screening AND urine AND analyte	360	2	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Julkaisuvuosi 2000-2020</i> • Kieli: FIN tai ENG • Abstrakti, otsikko ja artikkeli vastasivat tutkimuskysymykseen
Medline (EBSCO)	Urine and drug screening	4 167	4	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Julkaisuvuosi 2000-2020</i> • Kieli: FIN tai ENG • Abstrakti, otsikko ja artikkeli vastasi tutkimuskysymykseen
Medline (EBSCO)	Methods AND urine AND drug screening	579	13	<ul style="list-style-type: none"> • Julkaisuvuosi kriteeriä ei käytetty • Kieli: FIN tai ENG • Abstrakti, otsikko ja artikkeli vastasi tutkimuskysymykseen
			Yhteensä: 20	

Tietokannoista löydettyjen artikkeleiden melko vähäisen määrän vuoksi tehtiin täydentävä manuaalinen haku, jonka avulla saatiin työhön täydennystä. Manuaalisen haun kautta löydettiin 25 työtä palvelevaa artikkelia. Manuaalisen haun kautta löytyneiden artikkeleiden hakusanat ja hakulauseet on taulukoitu taulukoon 2. Kokonaisuudessaan opinnäytetyöhön käytettiin 45 artikkelia.

TAULUKKO 2. Manuaalisen tiedonhaun tulokset

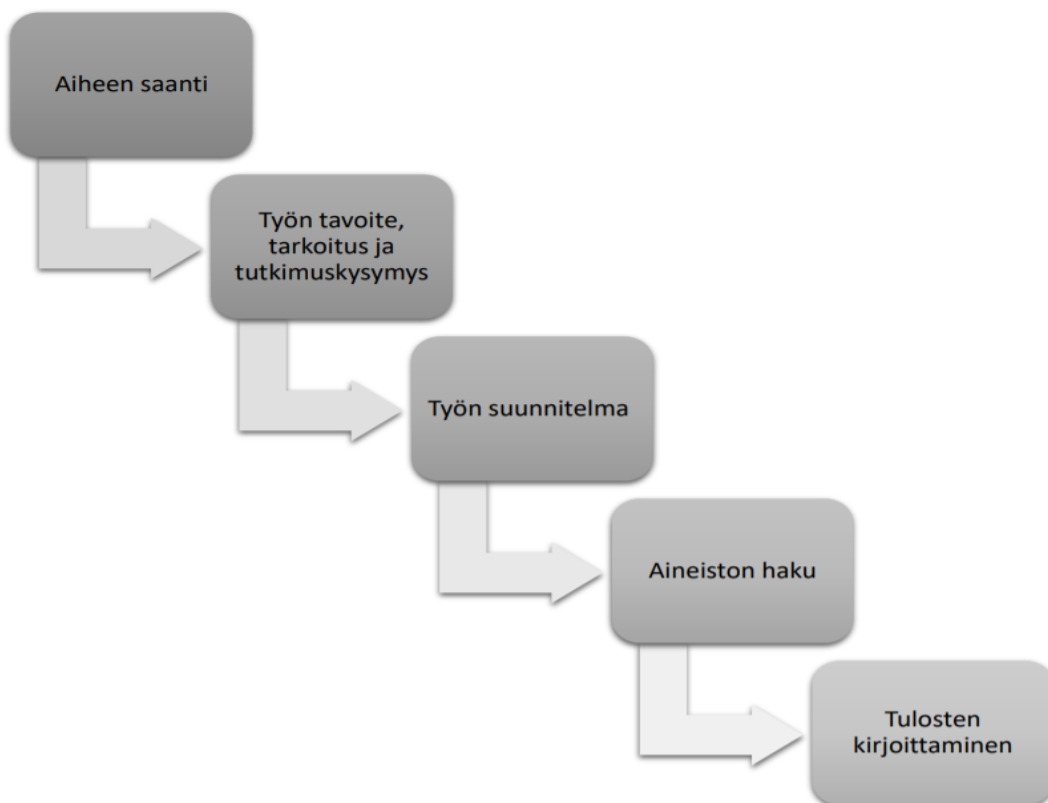
Manuaalinen tiedonhaku	Hakusana	Tulokset	Hyväksytyt tulokset
EPSHP laboratorio-ohjekirja	Huume*	1	1
Laboratory corporation of America	Drugs of abuse	37	1
Terveyskirjasto duodecim	Virtsan kemiallinen seulonta	1	1
Duodecim Terveysportti	Huumaus*	228	2
Duodecim Terveysportti	Huum*	225	2
Labqualityn asiakaslehti Moodi	Huumausaineet	5	2
Finlex	Huumausainetes*	24	1
THL	Huume* suomessa	41	2
Andor	CEDIA for drug screening	744	7
Andor	Farmakokinetiikka	40	1
Andor	Huumausaine	87	4
Andor	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus	14	2
			Yhteensä: 25

4.3 Opinnäytetyön prosessi

Opinnäytetyön prosessi (KUVIO 5) sai alkunsa Keväällä 2019, jolloin saatiin työlle aihe. Opinnäytetyön ideaa ja aihetta lähdettiin pohtimaan ohjaavan opettajan ja yhteistyökumppanimme kanssa aiheen saannin jälkeen, jolloin konkretisoi-
tui opinnäytetyön tarkoitus ja tavoitteet.

Kävimme informaation pitämässä tiedonhaun opetuksissa keväällä 2019 ja 2020. Informaatikolta saimme hyviä oppeja, joita hyödynnettiin aineistojen etsintään ja opinnäytetyön kirjoittamiseen. Opinnäytetyöstä tehtiin suunnitelma keväällä 2019, joka hyväksyttiin toimeksiantajalla ja ohjaavalla opettajalla. Suunnitelman teon jälkeen allekirjoitettiin opinnäytetyösopimus.

Varsinainen aineistojen haku ja opinnäytetyön työstäminen aloitettiin alkusyksystä 2019 ja jatkettiin keväällä 2020. Ennen varsinaisia aineistohakuja suoritettiin muutamia testihakuja, joiden avulla opeteltiin aineistohakujen tekoa ja syvennyttiin opinnäytetyön menetelmään. Kirjallisuuskatsauksen aineisto saatiin kerättyä keväällä 2020, jonka jälkeen tulokset kirjoitettiin opinnäytetyöhön.



KUVIO 5. Opinnäytetyön prosessi

5 VIRTSAN HUUMESEULONTANÄYTTEESTÄ TUTKITTAVAT KOMPONENTIT

Manipulaation osoittamiseksi voidaan analysoida virtsanäytteen laatua mittaamalla ominaistiheys, pH, lämpötila ja kreatiniinipitoisuus. Jos edellä mainituissa arvoissa on poikkeavuuksia, näytettä on saatettu manipuloida, eikä tulos ole luotettava. Näiden lisäksi tulee huomioida muut kliiniset näkökohdat, kuten näytteen ulkonäkö. (EPSHP 2018.) Tutkittavien komponenttien normaalit- ja poikkeavat arvot on esitetty taulukossa 3.

5.1 pH

pH:lla tarkoitetaan aineen happamuutta. Arvo 7 on neutraali, <7 on hapan ja >7 on emäksinen (Duodecim terveyskirjasto 2016.) Virtsanäytteen pH on normaalisti välillä 4,5-8. Virtsanäytteen pH:ta mitataan pH-mittarilla. Jos mittari näyttää edellä mainittujen rajojen ulkopuolista arvoa, arvioidaan, onko näyte laadullisesti hyvä. Ihmisen kehon pH ei ole koskaan rajojen 3-11 ulkopuolella. (Labquality Oy 2001, 105.) Virtsanäytteen pH voi vaikuttaa entsyymejä hyödynnettäviin menetelmiin, joita käytetään huumausainetestauksessa. pH, joka on todella suuri tai todella pieni (rajojen 3-11 ulkopuolella) voi alentaa tutkittavien entsyymien määrää. pH arvo voi vaikuttaa myös huumausaineen stabiiliuteen, eikä tutkittavaa ainetta välttämättä havaita uusintatestissä. (Laboratory Corporation of America 2016.)

5.2 Kreatiniini

Virtsaan erittyy kreatiniinia tasaisena tahtina odotettavissa olevina arvoina. Sitä tutkitaan huumeseulontanäytteestä, koska sen avulla voidaan todeta, onko näyte liian laimeaa. Liian laimea näyte voi lisätä väärän negatiivisen tuloksen mahdollisuutta. Kreatiniinipitoisuuden mittaamisen yhteydessä tarkastetaan aina myös näytteen ominaispaino. (Laboratory Corporation of America 2016.) Virtsanäytteestä mitattaessa kreatiniinipitoisuus on yli 1,8 mmol/l. On kuitenkin

olemassa sairauksia, joissa arvo voi olla matalampi. Laadukas näyte ei normaalisti alita 0,44 mmol/l rajaa (Labquality Oy 2001, 105-106). Huumeet ja niiden aineenvaihdunnant tuotteet voivat laskea virtsan kreatiniinipitoisuutta huomattavasti (Laboratory Corporation of America 2016). Kreatiniinia voidaan mitata pikatestillä (liuskalla) tai analysaattorilla (Labquality Oy 2001, 105).

5.3 Ominaispaino

Virtsan ominaispaino on tavallisesti 1,005-1,035 mg/l näytteen ollessa riittävän väkevää. (Duodecim terveyskirjasto 2016). Mittaus tapahtuu liuskalla tai refraktiometrisesti (Labquality Oy 2001, 106). Refraktiometrisessä menetelmässä on LED-valonlähde, joka tuottaa valoa aallonpituudella 650 nm. Tämä valo kulkee prisman läpi ja osuessaan näytteen pintaan se heijastuu asentoanturiin. Kun valo osuu asentoanturiin eli ilmaisimeen, sen suunta vaihtuu taitekertoimen muutoksen vuoksi. Tämä muutos johtuu näytteiden ominaispainoista, jotka ovat jaettu virtaussoluihin. Tämän saapumissijainnin havaitsemisen avulla saadaan selville näytteen taitekerroin, joka muutetaan ominaispainoarvoksi. (Sysmex Corporation 2017, 45.) Näytteenantajan liiallinen nesteytys laimentaa virtsaa, jolloin näytteen ominaispaino laskee matalalle (Laboratory Corporation of America 2016).

5.4 Lämpötila ja ulkonäkö

Virtsanäytteen lämpötilan tulisi olla 32 - 37,7°C välillä usean minuutin ajan vielä näytteenannon jälkeenkin (Jaffee, Trucco, Levy & Weiss 2007). Näytteen lämpötila tulisi mitata neljän minuutin sisällä näytteenannosta (Labquality Oy 2001, 105). Jos lämpötila on edellä mainittujen rajojen ulkopuolella, voidaan epäillä, että näytettä on manipuloitu. Useissa näyteastioissa on lämpötilamittari valmiina, joihinkin astioihin se liimataan ennen näytteenottoa. Lämpötilamittarin käyttö mahdollistaa näytteen lämpötilan ja laadun seurannan. (Jaffee ym. 2007.)

Virtsanäytteen ulkonäköä tulisi arvioida heti näytteenannon jälkeen. Tarkasteltaessa näytettä tulisi kiinnittää huomiota väriin, kirkkauteen, hajuun, sekä vaah-toavaisuuteen. (Labquality Oy 2001, 105.) Virtsa on tyypillisesti kirkasta ja väriltään vaalean keltaista, mutta väri voi vaihdella esimerkiksi ruokavalion tai nes-teytyksen takia. Virtsaan muodostuvat kuplat, joita syntyy jonkin verran näytettä antaessa, tulisi hävitä 1-2 minuutin kuluessa näytteenannon jälkeen. (Jaffee ym. 2007.)

TAULUKKO 3. Virtsan huumausaineseulontanäytteestä tutkittavien komponenttien normaalit- ja poikkeavat arvot

Tutkittava komponentti	Normaali arvo	Poikkeava arvo
pH	4,5-8	> 4,5 tai < 8
Kreatiniini	Yli 1,8 mmol/l	> 0,44 mmol/l
Ominaispaino	1,005-1,035 ml/g	> 1,005 ml/g tai < 1,035 ml/g
Lämpötila	32-37,7 °C	> 32 °C tai < 38 °C
Ulkonäkö	Kirkas ja vaalean keltainen	Poikkeaa normaalista ulkonäöstä

6 VIRTSAN HUUMAUSAINESEULONTANÄYTTEEN ANALYSOINTIA HÄIRITSEVÄT TEKIJÄT

In-vitro-manipulaatiolla tarkoitetaan, että virtsanäytteeseen on lisätty kemiakaa- lia tai kemikaaleja näytteenannon jälkeen. Nämä aineet toimivat kahdella ta- valla, joko häiritsemällä immunologista määrittystä tai ne muuttavat tutkittavan huumausaineen sellaiseksi yhdisteeksi, jota ei havaita ensivaiheen analyysime- netelmällä tai varmistusmenetelmällä. (Jaffee ym. 2007.)

Yleisimmin käytettyjä kemikaaleja ovat ruokasuola, etikka, nestemäinen pesu- aine, sitruunamehu ja hurmejuuri (Dasgupta 2007, 491–503). Etikalla saa eni- ten aikaan vääriä negatiivisia tuloksia ja koska se ei muuta virtsan fysiologisia ominaisuuksia, sitä on vaikea havaita. Myös sitruunamehun on huomattu anta- van paljon vääriä negatiivisia tuloksia. Näiden ja muiden kodin kemikaalien ana- lysointia häiritsevistä mekanismeista tiedetään vain vähän. (Rajšić, Javorac, Ta- tović, Repić, Đukić-Ćosić, Đorđević & Bulat 2020, 87–93.)

6.1.1 Nitriitti

Nitriitit ovat hapettavia aineita, jotka kiinnittyvät huumausaineen molekyyliin suuressa konsentraatiossa. Nitriitit sekoittavat kaasukromatografisen-massa- spektrometrin varmistusanalyysia, kun ensivaiheen analyysin tulos on ollut posi- tiivinen kannabinoidien kohdalla. Varmistusanalyysin tulos siis voi olla väärä ne- gatiivinen. (Laboratory Corporation of America 2016.)

Virtsassa ei ole normaaliolosuhteissa nitriittiä, mutta tietyt bakteerikannat - ku- ten kolibakteerit - voivat suurina määrinä muuttaa nitraatin nitriitiksi. (Duodecim terveyskirjasto 2016.) Nitriittiä voidaan myös lisätä manipulaatioaineena näyt- teeseen virtsaamisen jälkeen näytteenantajan toimesta (Laboratory Corporation of America 2016). On osoitettu, että nitriitti voi peittää THC:n, kokaiinin aineen- vaihduntatuotteen bentsoyyliekgoniinin, morfiinin, amfetamiinin ja PCP:n läsnä-

olon immunologisissa seulonnoissa. Lisäksi nitriitti häiritsee kaasukromatografisen-massaspektrometrin varmistusanalyysia THC:n kohdalla. (Tsai, Elsohly, Dubrovsky, Twarowska, Towt & Salamone 1998, 474–480.)

6.1.2 Pyridiniumklorokromaatti

Pyridiniumklorokromaatti eli PCC on kemiallisesti valmistettu karsinogeeninen suola. PCC:n on todistettu aiheuttavan vääriä negatiivisia tuloksia THC:lle ja opiaateille tietynlaisissa olosuhteissa. Väärä negatiivinen tulos syntyy tässä tapauksessa näytteen pH-tason alentumisen takia, eikä siksi, että PCC muuttaisi huumausaineen kemiallista muotoa. (Wu, Bristol, Sexton, Cassella-McLane, Holtman & Hill 1999, 1051–1057.)

6.1.3 Peroksidaasi ja peroksidi

Peroksidaasia ja peroksidia käytetään yleensä yhdessä virtsan manipulaatiotarkoitukseen (Cody, Valtier & Kuhlman 2001, 572). Nämä aineet hapettavat eri huumeita sekä niiden aineenvaihduntatuotteita ja tällä tavoin häiritsevät immunologisia määryksiä ja pahimmassa tapauksessa peittävät näytteessä olevan huumausaineen. (Dasgupta, Wong & Tse 2005). Entsyymiaktiivisuuden perustuva menetelmä CEDIA antaa vääriä negatiivisia tuloksia peroksidaasin ja peroksidin yhteisvaikutuksesta THC:n sekä LSD:n kohdalla. Aineet eivät kuitenkaan vaikuta kokaiinin aineenvaihduntatuotteisiin, barbituraatteihin, PCP:hen tai amfetamiiniin. Opiaattien kohdalla tuloksiin vaikuttaa konsentraatio. Jos opiaatin konsentraatio on liian alhainen, immunologinen menetelmä ei havaitse oikeaa opiaattien määrää näytteestä. Jos taas opiaattien konsentraatio on korkea, opiaatit havaitaan näytteestä luotettavasti. Peroksidaasi ja peroksidi yhdessä häiritsevät huomattavasti opiaattien määrittystä kaasukromatografisella-massaspektrometrillä tehtynä. (Cody, Valtier & Kuhlman 2001, 572–575.)

6.1.4 Natriumhypokloriitti

Natriumhypokloriitin on osoitettu heikentävän huumausaineiden havainnointia. Natriumhypokloriitin käyttö voi antaa vääriä negatiivisia tuloksia. (Peace & Tarnai 2002). Jo 1 % pitoisuuksina natriumhypokloriitti vaikutti amfetamiinin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien, kokaiinin, opiaattien sekä PCP:n seulontamäärittäykseen CEDIA:lla (Wu ym. 1995, 614–618).

6.1.5 Etikka

Etikka on yleinen manipulaatioaine, joka saattaa aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia. Se saattaa muuttaa positiiviseksi analysoidut huumausainenytytteet vääräksi negatiivisiksi. Erityisesti etikka vaikuttaa opiaattien, kannabinoidien, amfetamiinin, MDMA:n ja bentsodiatsepiineihin kuuluvien lääkeaineiden analysointiin. Ainoastaan kokaiinin kohdalla etikka ei vaikuttanut tulokseen. (Rajšić ym. 2020, 87–93.)

6.1.6 Pesuaineet ja saippuat

Suurin osa pesuaineista ja saippuoista sisältää useita aineisosa mukana lukien surfaktantteja, emulgointiaineita, alkalisoivia aineita ja optisia kirkasteita. Saippua voi muuttaa virtsanäytteen pH-tasoa ja saattaa sotkea immunologisia määrittäyksiä yhdessä huumausaineiden sidosten kanssa. Saippuat sekä pesuaineet voivat kummatkin luoda vääriä negatiivisia ja vääriä positiivisia tuloksia monilla immunologisilla määrittäysmenetelmillä. Näytteen laimentaminen astianpesuaineella voi aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia amfetamiinin, barbituraattien, kokaiinin, opiaattien, PCP:n ja THC:n seulonnoissa CEDIA:lla. (Wu ym. 1995, 614–618.) Nestemäinen käsisäippua taas häiritsee EMIT-määrittäyksellä tehtyjä THC:ta ja metakvalonia ja voi väärentää positiivisen tuloksen vääräksi negatiiviseksi. Uebelin ja Wiumin (2002, 548) mukaan myös etanoli ja isopropanoli useissa eri konsentraatioissa häiritsevät metakvalonin havaitsemista.

6.1.7 Muut aineet

Monien muidenkin aineiden on todettu vaikuttavan häiritsevästi immunologisiin määrittelyihin. Tällaisia aineita ovat asetyyლისალიssyylihappo, ibuprofeeni ja hapettavat aineet, kuten natriumperoksidi. (Linder & Valdes 1994, 1512–1516; Wagener, Linder & Valdes 1994, 608–612.) Hapettavat aineet, esimerkiksi permanganaatti ja peroksidaasi, vaikuttavat THC:n analyysiin, sillä ne hajottavat tetrahydrokannabinolihappoa 48 tunnin sisällä aineen käytöstä. (Paul & Jacobs 2002, 460–463.) Tutkimuksessa, jossa testattiin 31 ruoka-aineen, mausteen tai yrtin vaikutusta huumausainetestaukseen - käytettäessä FPIA-menetelmää - selvisi ettei yksikään aineista aiheuttanut väärää negatiivisia tuloksia opiaattien, amfetamiinin tai kannabiodien kohdalla (Battah, Hadidi & Aburajai 2012, 252–258).

7 POHDINTA

7.1 Tulosten pohdinta

Opinnäytetyössä selvitettiin huumausaineseulontanäytteestä tutkittavat komponentit ja huumausaineseulontanäytteen analysointia häiritseviä tekijöitä. Nämä analysointia häiritsevät tekijät saattavat sekoittaa analyysimenetelmiä ja pahimmassa tapauksessa antaa tuloksista virheellisiä. Koska manipulaatiokeinoja on useita, niin myös virtsasta tutkittavilla komponenteilla on suuri merkitys näytteen laatua arvioitaessa.

Virtsa huumausaineseulontamateriaalina on helppo kerätä ja tutkia, mutta ongelmana on sen luotettavuus. Näytteen antaa aina potilas, jolloin virtsan manipulointi on mahdollista. Näytteenottajan rooli korostuu näytteenantotilanteessa: jotta näytteestä saataisiin todellinen ja luotettava, näytteenottajan tulee tiedostaa mahdolliset manipulointikeinot ja osata mahdollisuuksien mukaan minimoida niitä. Huumausainetestin luotettavuuden kannalta näytteenototilanteella on suuri merkitys, sillä jos näytteenotossa tapahtuu näytteen manipulointia, tulos on virheellinen myös tutkivassa laboratoriossa.

Jo olemassa olevat keinot tutkia virtsanäytteen luotettavuutta ovat hyviä ja tarpeen tehdä jokaisen näytteen kohdalla. Näytteen laatua arvioidessa ja tutkittaessa täytyy olla huolellinen ja tarkka, koska erilaisia keinoja manipulaatioon on olemassa ja niitä keksitään koko ajan lisää. On todistettu, että tietyt kemikaalit voivat häiritä analyysimenetelmiä, joten ilman virtsanäytteen laadun tutkimista vääriä negatiivisia tuloksia tulee ja positiiviset näytteet eivät jää kiinni.

7.2 Luotettavuus ja eettisyys

Työn keskeisimpiä asioita oli tuottaa selkää kirjoitettua tekstiä, joka olisi eettisyyden ja luotettavuuden kannalta vahvaa. Tutkimuksen toiminnan tarkka raportointi ja sen kautta lähteiden jäljitettävyyden vahvistavat ja osoittavat työn luotettavuuden

ja eettisyyden. Työvaiheiden huolellinen suunnittelu ja kuvaileminen ovat välttämättömiä vaiheita työn luotettavuuden kannalta, koska kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa tutkimustulosten tulkitseminen ja tutkijan kriittisyys tietohauissa ovat keskeisessä roolissa. Työn luotettavuuden kannalta kirjallisuushaut tulee pystyä toistamaan ja osoittaa, että aineistoja on käytetty oikein. (Salminen 2011,6.)

Luotettavuuden tueksi työssä käytettiin paljon eri tietolähteitä, muun muassa lakiasetuksia, tieteellisiä tutkimuksia ja oppikirjoja. Työhön löytyneet tietolähteet käytiin läpi kriittisesti ja huolella, tutkimuskysymykseen nojaten. Aineistojen valinnassa kiinnitettiin huomiota aineistojen yksittäisiin luotettavuustekijöihin, kuten otantamääriin, tutkimusmenetelmiin, tarkoituksenmukaisuuteen ja missä, milloin ja kenelle tutkimus on suoritettu. Suurin osa aineistoista oli toteutettu laajalla otannalla merkittävien toimeksiantajien alaisuudessa.

Opinnäytetyöhön valikoitui tietokannoista 20 artikkelia. Näissä valikoiduissa artikkeleissa kuvattiin hyvin huumausaineseulontaprosessia, huumeita ja niistä tutkittavia komponentteja sekä analysointia häiritseviä tekijöitä. Kukin työhön valikoituneista artikkeleista palvelivat työn tutkimuskysymystä. Ennen itse tietokantahakujen tekoja oletettiin, että aiheesta olisi löytynyt huomattavasti enemmän uusia tutkimuksia, mutta näin ei ollut, joten artikkeleiden määrä jäi melko vähäiseksi. Kuitenkin manuaalisen haun kautta työhön saatiin täydennystä.

Eettisyyden kannalta oleellista on plagioinnin välttäminen ja tekijänoikeuksien kunnioittaminen, kuitenkin niin, ettei asiasisällön esittäminen muutu. Eettisyyteen voidaan liittää myös aineistoihin suhtautumisen rehellisyys ja kriittisyys. (Kangasniemi ym. 2013, 297-298.) Tässä työssä vältettiin plagiointia ja opinnäytetyön sisältö kirjoitettiin mahdollisimman luotettavista lähteistä omin sanoin. Työn kuvat ja taulukot on tehty itse tai muokattu tekijänoikeuksia kunnioittaen. Kaikki kirjoitetut tiedot ovat esitetty rehellisesti muuttamatta asiasisältöä. Työssä ei käytetty suoria lainauksia, jolloin säästyttiin tahattomalta plagioinnilta.

7.3 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaihe

Huumausainetutkimukset kuuluvat poikkeuksena niihin laboratoriotutkimuksiin, joiden seuraukset voivat joissakin tapauksissa ylittää terveydenhuollollisten hoito-toimien lisäksi oikeudellisiin toimiin. Tutkimustulosten vaikutukset voivat olla va-hingollisia yhteiskunnalle sekä tutkittavalle, jonka vuoksi tulosten luotettavuuden takaaminen on ensisijaisen tärkeää.

Huumausaineseulonnessa virtsanäytteen laatua voidaan arvioida tutkimalla sen ulkonäköä, lämpötilaa, kreatiniinipitoisuutta, pH-arvoa ja ominaispainoa. Jos edellä mainittujen komponenttien tutkimustuloksissa on poikkeavuuksia, näytettä on saatettu manipuloida. Oikein muodostetulla tutkimuspyynnöllä on myös suuri merkitys huumausaineseulontanäytteen onnistumisen ja luotettavuuden kan-nalta, sillä tietyt tutkimukset sisältävät määriteltyjen huumausaineryhmien tutki-misen ja jos valitaan väärä tutkimuspyyntö, saadaan väärä tulos ja tutkimuksen luotettavuus kärsii. Näytteeseen voi lisätä näytteenannon jälkeen aineita, jotka voivat häiritä sekä ensivaiheen analyysimenetelmiä että varmistusanalyysien me-netelmiä. Nämä virtsanäytteeseen lisättävät häiritsevät tekijät ovat muun muassa nitriitti, pyridiumklorokromaatti, peroksidaasi ja peroksidi, natriumhypokloriitti, etikka, pesuaineet ja saippuat, natriumkloridi, asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni ja erilaiset hapettavat aineet. Nämä näytteen manipulointiin vaikuttavat tekijät häiritsevät analysointimenetelmiä ja voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia. Huumausaineseulontanäytteen laatuun vaikuttavat näytteen antotavan ja edellä mainittujen komponenttien tutkimisen lisäksi analysointimenetelmien sensitiivi-syys (kyky löytää näytteestä haluttu aine) ja spesifisyys (menetelmän reagoimat-tomuus väärille aineille).

Mahdollinen jatkotutkimusaihe voisi olla, miten tässä opinnäytetyössä esitettyjä komponentteja tutkitaan jo markkinoilla olevilla eri testauslaitteilla ja menetel-millä. Kuinka siis konkreettisesti voitaisiin analysoida näytteen antaman tuloksen oikeellisuutta, kun kyseessä on huumausainetutkimus? Lämpötila, ulkonäön ar-vioiminen, pH, ominaispaino ja kreatiniini ovat jo käytössä kliinisessä laborator-iossa, mutta lisää keinoja kaivataan sitä mukaa, kun uusia virtsan huumausaine-seulontanäytteen manipulointikeinoja ilmenee.

8 LÄHTEET

Armbruster, D., Hubster, E., Kaufman, M. & Ramon, M. 1995. Cloned Enzyme Donor Immunoassay (CEDIA) for Drugs-of-Abuse Screening. *Clinical Chemistry* 41 (1), 92–98. https://www.researchgate.net/profile/David_Armbruster/publication/15386296_Cloned_enzyme_donor_immunoassay_CEDIA_for_drugs-of-abuse_screening/links/543d1cc90cf2c432f7424dad/Cloned-enzyme-donor-immunoassay-CEDIA-for-drugs-of-abuse-screening.pdf

Battah, A., Hadidi, K. & Aburajai, T. 2012. Effects of Herbs, Spices and Foodstuff on Urine Screen for Drugs of Abuse by Immunoassay. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences* 5 (1), 252–258.

Cody, J., Valtier, S. & Kuhlman, J. 2001. Analysis of morphine and codeine in samples adulterated with Stealth. *Journal of Analytical Toxicology* 25 (7), 572–575. <https://academic.oup.com/jat/article/25/7/572/729563>

Dasgupta, A. 2007. The Effects of Adulterants and Selected Ingested Compounds on Drugs-of-Abuse Testing in Urine. *American Journal of Clinical Pathology* 128 (3), 491–503.

Dasgupta, A., Wong, R. & Tse, H. 2005. Adulteration of Drugs-of-Abuse Specimens. *Drugs of abuse. Body fluid testing*. Totowa: Humana Press.

Duodecim terveyskirjasto. 2016. Virtsan kemiallinen seulonta (U-KemSeul). Artikkel. Julkaistu 1.7.2016. Luettu 13.4.2020. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_teos=&p_artikkeli=snk03151

Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri. 2018. Laboratorio-ohjekirja. Päivitetty 26.7.2018. Luettu 10.9.2019. http://www.epshp.fi/ammattilaiselle_ja_opiskelijalle/ammattilaiselle/kliininen_kemia_ja_mikrobiologia/laboratorio-ohjekirja

Hakkola, J. & Turpeinen, M. 2018. Farmakokinetiikan yleisperiaatteet. Teoksessa Ruskoaho, H., Hakkola, J. & Anttila, V-J. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018. Luettu 11.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/lft00760/do>

Jaffee, B. Trucco, E. Levy, S. & Weiss, R. (2007) Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 33 (1), 33–42. Luettu 13.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www-sciencedirect-com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S0740547206003680?via%3Dihub>

Kalso, E. 2018. Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet. Teoksessa Ruskoaho, H., Hakkola, J. & Anttila, V-J. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018. Luettu 11.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/lft00093/do>

Kangasniemi, M., Utriainen, K., Ahonen, S.-M., Pietilä, A.-M., Jääskeläinen, P. & Liikanen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. *Hoitotiede*. 25 (4), 291–301.

Karjalainen, K., Hakkarainen, P. & Salasuo, M. 2018. Suomalaisten huumeiden käyttö ja asenteet 2018: tilastoraportti. *Terveyden ja hyvinvoinnin laitos*. 1–4.

Korpi, E-R. & Linden, A-M. 2018a. Psykotomineetit ja hallusinogeenit. Teoksessa Ruskoaho, H., Hakkola, J. & Anttila, V-J. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018. Luettu 12.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/lft00150/do>

Korpi, E-R. & Linden, A-M. 2018b. Sedatiiviset päihteet. Teoksessa Ruskoaho, H., Hakkola, J. & Anttila, V-J. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018. Luettu 12.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/lft00147/do>

Korpi, E-R. & Linden, A-M. 2018c. Stimuloivat päihteet. Teoksessa Ruskoaho, H., Hakkola, J. & Anttila, V-J. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018. Luettu 12.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/lft00151/do>

LabCode. N.d. Immunoassay Techniques Used in Drug Test Screening: Cloned Enzyme Donor Immunoassay (CEDIA). Luettu 9.11.2019. https://www.labce.com/spg1069859_immunoassay_techniques_used_in_drug_test_screening.aspx

Laboratory Corporation of America. 2016. Drugs of Abuse Reference Guide. Luettu 13.4.2020. https://files.labcorp.com/labcorp-d8/2019-10/Drugs_of_Abuse_Reference_Guide.pdf

Labquality Oy. 2001. Suositus huumetestauksen suorittamisesta. *Moodi* 3/2001. 2001. Luettu 21.3.2020. <https://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/hoi/hoi50041c.pdf>

Leinonen, A. 2018. Huumetestauksesta ja sen suorittamisesta. *Labquality Moodi-lehti* 43 (2), s. 28–30.

Leinonen, T. 2017. Varmistukseen lähetettyjen huumeaineseulontojen tulokset- onko vääriä positiivisia? *Bioanalytikkokoulutus*. Tampereen ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyö. Luettu 24.03.2020

Lillsunde, P. 2009. Huumeiden pikatestit yleistyvät. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. Luettu 1.3.2020. <https://www.duodecim-lehti.fi/lehti/2009/14/duo98169>

Linder, M. & Valdes, R. 1994. Mechanism and elimination of aspirin-induced interference in Emit II d.a.u. assays. *Clinical Chemistry* 40 (8), 1512–1516.

Niemelä, O., Pulkki, K. (toim.). 2014. *Laboratoriolääketiede - kliininen kemia ja hematologia*. 3.- 4. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy ja toimituskunta. s. 355–357 ja 58–60.

- Paul, B. & Jabobs, A. 2002. Effects of oxidizing adulterants on detection of 11-nor-delta9-THC-9-carboxylic acid in urine. *Journal of Analytical Toxicology* 26 (7), 460–463.
- Peace, M. & Tarnai, L. 2002. Performance Evaluation of Three On-Site Adulterant Detection Devices for Urine Specimens. *Journal of Analytical Toxicology* 26 (7), 464–470. <https://academic.oup.com/jat/article/26/7/464/709089>
- Rajšić, I., Javorac, D., Tatović, S., Repić, A., Đukić-Ćosić, D., Đorđević, S. & Bulat, Z. 2020. Effect of urine adulterants on commercial drug abuse screening test strip results. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju* 71 (1), 87–93.
- Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksien tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopisto. Luettu 11.5.2020. https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf
- SAMHSA. 2017. Urine Specimen Collection Handbook for Federal Agency Workplace Drug Testing Programs. Julkaistu 1.10.2017. Luettu 1.8.2020. https://www.samhsa.gov/sites/default/files/workplace/urine-specimen-collection-handbook-oct2017_2.pdf
- Savolainen, V. 2018. Nuorten huumausaineet huolestuttavat poliisia. *Labquality Moodi-lehti* 43 (2), 26–27
- Siltamäki, T., Rissanen, J. & Martti, E. 2019. Jo joka neljäs suomalainen on käyttänyt huumeita- Näin päihdeasenteet ovat vuosien varrella muuttuneet. Luettu 23.3.2020
- System Corporation. 2017. Fully Automated Urine Chemistry Analyzer UC-3500. Käyttöopas. Japan: System Corporation.
- Tacke, U. den Hollander, Simojoki, B., Korpi, K., Pihlainen E. & Alho, K. 2011. Muunto- eli desinghuumeet Suomessa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. Luettu 12.4.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www-terveysportti-fi.libproxy.tuni.fi/dtk/ltk/koti>
- Terveys- ja hyvinvoinninlaitos. n.d. Ohjeita huume- ja lääkeainetutkimuksiin. Luettu 24.3.2020. https://thl.fi/documents/605763/1449622/Ohje_terveydenhuollon_tutkimukset_VAOT_20160102.pdf/1841401f-09ab-41a5-929a-050539b5e99f
- Tsai, S., ElSohly, M., Dubrovsky, T., Twarowska, B., Towt, J. & Salamone, S. 1998. Determination of five abused drugs in nitrite-adulterated urine by immunoassays and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology* 22 (6), 474–480. Luettu 20.5.2020. <https://academic.oup.com/jat/article/22/6/474/781862>

Uebel, R. & Wium C. 2002. Toxicological screening for drugs of abuse in samples adulterated with household chemicals. *South African Medical Journal* 92 (7), 547–549. Luettu 27.5.2020. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.semanticscholar.org/paper/Toxicological-screening-for-drugs-of-abuse-in-with-Uebel-Wium/0dd739b19dc1eadc2d91619491ff25ca0fa636e3>

Valtioneuvoston asetus huumausainetestien tekemisestä 7.4.2005/218

Wagener, R., Linder, M. & Valdes, R. 1994. Decreased signal in Emit assays of drugs of abuse in urine after ingestion of aspirin: potential for false-negative results. *Journal of Clinical Immunoassay* 40 (4), 608–612.

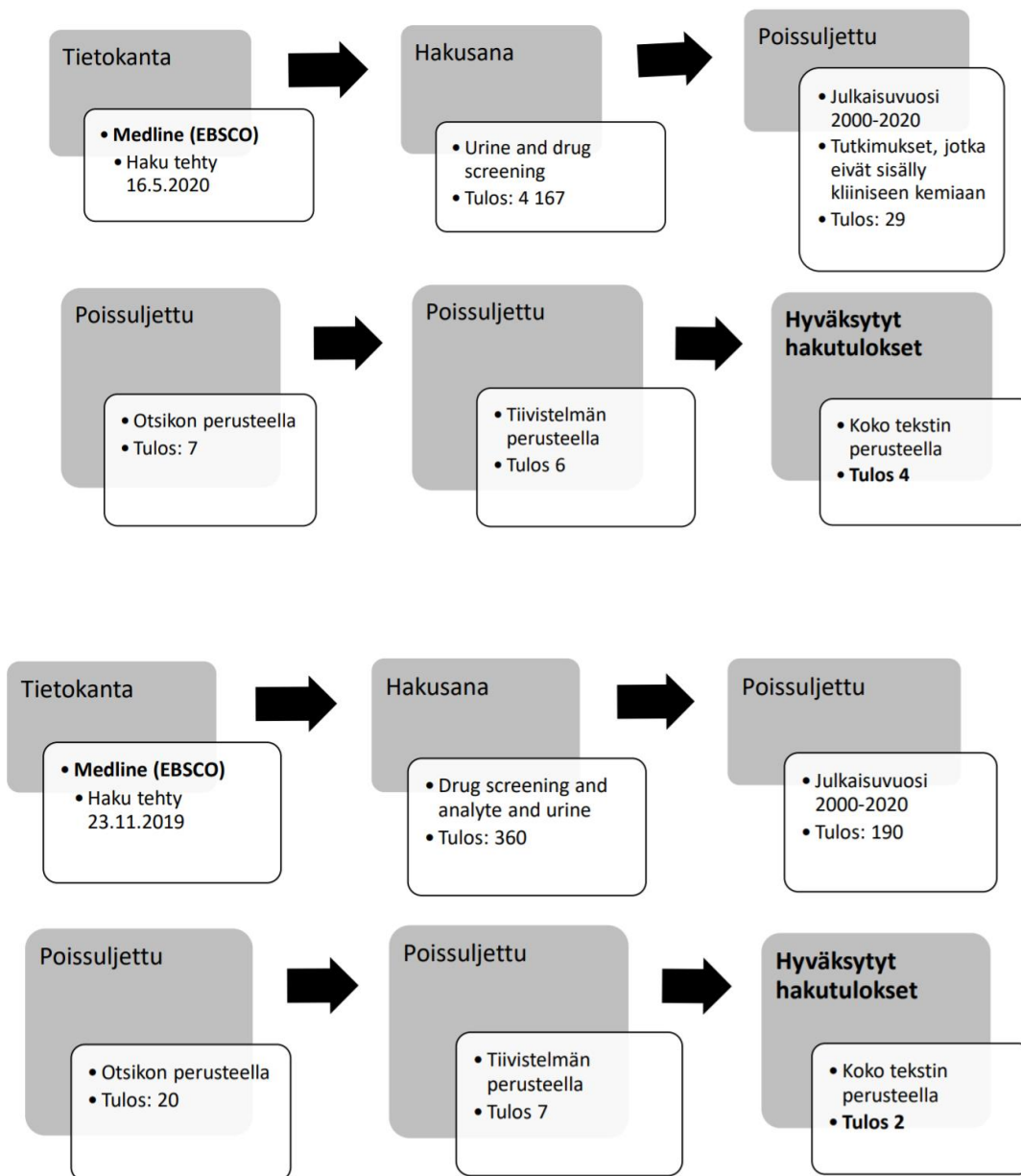
Warner, A. 1989. Interference of common household chemicals in immunoassay methods for drugs of abuse. *Clinical Chemistry* 35 (4), 648–651.

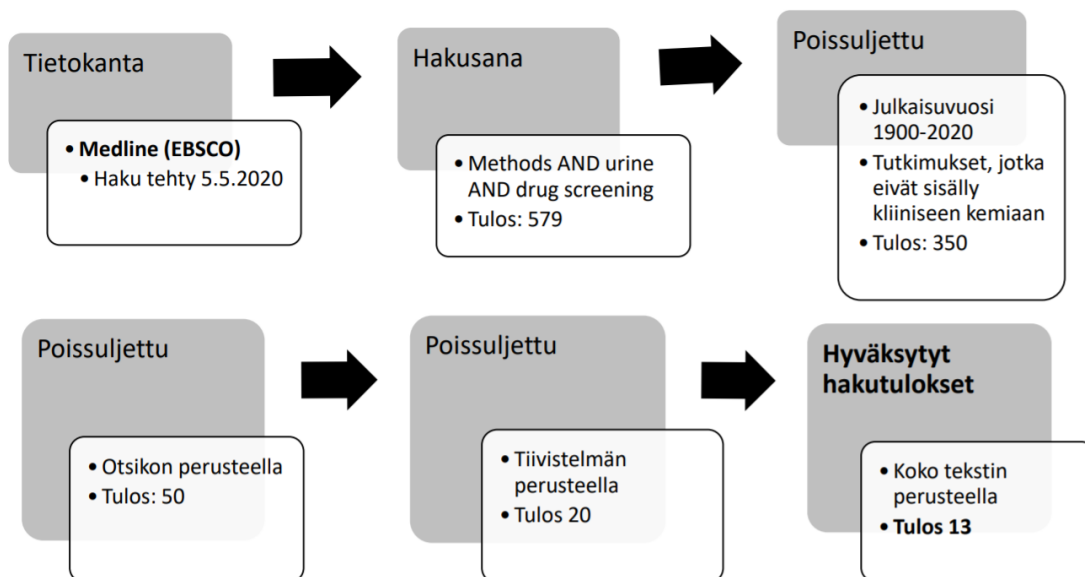
Wu, A., Bristol, B., Sexton, K., Cassella-McLane, G., Holtman, V. & Hill, D. 1999. Adulteration of urine by “Urine Luck”. *Clinical Chemistry* 45 (7), 1051–1057 Julkaistu 1.7.1999. Luettu 20.5.2020. <https://academic-oup-com.lib-proxy.tuni.fi/clinchem/article/45/7/1051/5643270>

Wu, A., Forte, E., Casella, G., Sun, K., Hemphill, G., Foery, R. & Schanzenbach, H. 1995. CEDIA for Screening Drugs of Abuse in Urine and the Effect of Adulterants. *Journal of Forensic Sciences, JFSCA* 40 (4), 614–618.

9 LIITTEET

Liite 1. Kirjallisuushaut Medline (EBSCO) tietokannasta





Liite 2. Kirjallisuushaut Medic tietokannasta

