



# VITEK<sup>®</sup> MS -laitteen tietokantojen kehittyminen

Iida Haikonen

Virpi Pitkänen

Heidi-Marja Virtanen

OPINNÄYTETYÖ  
Syyskuu 2021

Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma

## TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu  
Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma

HAIKONEN, IIDA; PITKÄNEN, VIRPI & VIRTANEN, HEIDI-MARJA:  
VITEK® MS -laitteen tietokantojen kehittyminen

Opinnäytetyö 44 sivua, joista liitteitä 1 sivu  
Syyskuu 2021

---

VITEK® MS -laite on bioMérieuxin kehittämä ja valmistama, matriisiavusteiseen laserdesorptio-ionisaatio-lentoaikamassaspektrometriaan (MALDI-TOF) perustuva massaspektrometri, jolla tunnistetaan kliinisesti merkittäviä mikrobeja kliinisen mikrobiologian laboratorioissa. Opinnäytetyön aihe saatiin Fimlab Laboratoriot Oy:n mikrobiologian laboratoriosta.

Opinnäytetyössä tarkasteltiin VITEK® MS -laitteen ja sen tietokantojen kehittymistä viimeisen vuosikymmenen aikana. Työn tarkoituksena on selvittää laitteen tietokantojen ja mikrobien tunnistuskyvyn kehittymistä systemoituna kirjallisuuskatsauksena. Tavoitteena oli tuottaa lukijoille ajankohtaista tietoa VITEK® MS -laitteen tunnistuskyvystä. Teoriaosassa käsiteltiin laitteen toimintamenetelmää, käyttöä, näytteenkäsittelyä ja mikrobittunnistuksen taustaa. Tutkimusosassa tarkastellaan kirjallisuustietokantahauista valittuja 12:ta vertaisarvioitua tutkimusartikkelia. Haku ja artikkelien valinta tehtiin keväällä 2021.

VITEK® MS -laitteen tietokantoja kehitetään jatkuvasti: niihin lisätään mikrobeja ja parannetaan tietokannassa jo olevien mikrobien tunnistusta jokaisessa tietokantapäivityksessä. Tulosten perusteella voidaan todeta, että VITEK® MS on nopea ja luotettava mikrobien tunnistusväline rutiinidiagnostiikan tarpeisiin. Suuri osa tavallisista taudinaiheuttajista pystytään tunnistamaan niin luotettavasti, että tulos voidaan vastata suoraan ilman varmistusta toisella menetelmällä, mikä nopeuttaa ja parantaa potilaiden hoitoa. Näytteen läpimenoajalla on kriittinen merkitys esimerkiksi sepsistapauksissa. MALDI-TOF ei voi kuitenkaan syrjäyttää täysin perinteisiä menetelmiä, koska menetelmän rajoitteena on, että se ei pysty erottamaan toisistaan geneettisesti hyvin läheistä sukua olevia mikrobeja.

---

Asiasanat: MALDI-TOF, kliininen mikrobiologia, tietokanta

## ABSTRACT

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

HAIKONEN, IIDA; PITKÄNEN, VIRPI & VIRTANEN, HEIDI-MARJA:  
Evolution of the VITEK® MS Databases

Bachelor's thesis 44 pages, appendices 1 page  
September 2021

---

In the last decade, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry has become the gold standard in identification of clinically relevant microbes, including bacteria, yeast and fungi, in the clinical microbiology laboratory. VITEK® MS is a MALDI-TOF mass spectrometry instrument developed by bioMérieux.

The purpose of this thesis was to study the development of the VITEK® MS System and its ability to identify microbes. The aim was to provide current and relevant information about the VITEK® MS System and its development. The theoretical section explores the theoretical background of MALDI-TOF mass spectrometry and the use of the VITEK® MS System. This thesis is a systematized literary review of the evolution of the VITEK® MS databases. 12 peer-reviewed articles with similar research frames were selected from article searches in the spring of 2021.

Every VITEK® MS database update included hundreds of new microbes added to the database, and enhanced identification for some of the already existing microbes in the database. The first database version included mainly bacteria, and more yeasts and moulds were added to the second version. The next update added filamentous fungi as a new microbe type, and the newest database version 3.2 included emerging pathogens.

In conclusion, the VITEK® MS System provides a fast and reliable tool in identifying clinically relevant microbes in routine diagnostics. The study showed that MALDI-TOF identification is mostly accurate enough to be the sole diagnostic method, but in some cases, it still needs traditional bacterial identification methods alongside it.

---

Key words: MALDI-TOF, database, clinical microbiology

## SISÄLLYS

1	JOHDANTO .....	5
2	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS.....	7
3	MATRIISIAVUSTEINEN LASERDESORPTIO-IONISAATIO- LENTOAIKAMASSASPEKTROMETRIA (MALDI-TOF MS).....	9
4	VITEK MS -LAITE .....	11
	4.1 VITEK MS -järjestelmä.....	11
	4.2 VITEK MS -laitteen toimintaperiaate .....	12
	4.3 VITEK MS -laitteen tietojärjestelmä.....	15
	4.4 VITEK MS:n tietokanta ja tunnistuksen varmistus.....	16
	4.5 Näytteenkäsittely.....	18
	4.6 Laadunvarmistus.....	20
5	KIRJALLISUUSKATSAUS TUTKIMUSMENETELMÄNÄ.....	23
6	KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TOTEUTUS .....	25
	6.1 Tiedonhaun tekeminen.....	25
	6.2 Artikkelien analysointi.....	28
7	TUTKIMUSTULOKSET.....	30
	7.1 Aineiston kuvailu .....	30
	7.2 VITEK MS 1.0.0 -tietokannalla tehdyt tutkimukset .....	32
	7.3 VITEK MS 2.0 -tietokannalla tehdyt tutkimukset .....	32
	7.4 VITEK MS 3.0 -tietokannalla tehdyt tutkimukset .....	34
	7.5 VITEK MS 3.2 -tietokannalla tehty tutkimus .....	36
8	POHDINTA .....	37
	8.1 Aineiston arviointi .....	37
	8.2 Eettisyys ja luotettavuus.....	37
	8.3 Yhteenveto.....	38
	LÄHTEET.....	40
	LIITTEET .....	44
	Liite 1. Lista muilla menetelmillä varmistettavista mikrobeista .....	44

## 1 JOHDANTO

Opinnäytetyömme aihe on VITEK® MS -laitteen ja sen tietokantojen kehittyminen. VITEK® MS -laite on bioMérieux:n kehittämä ja valmistama laite mikrobien tunnistukseen kliinisissä ja tutkimuslaboratorioissa. VITEK® on bioMérieuxin rekisteröimä tuotemerkki, ja tässä työssä käytämme selvyuden vuoksi sanaa VITEK ilman ®-merkkiä. Laitteelle on olemassa kliinisen käytön (IVD, in vitro diagnostics) ja tutkimuskäytön (SARAMIS/RUO, research use only) tietokannat. Opinnäytetyössämme tarkastelemme kliiniseen käyttöön tarkoitettua IVD-tietokantaa, ja VITEK MS -laitteen tietokannalla tarkoitamme tässä työssä juuri IVD-tietokantaa ja sen eri versioita.

Laitteen tunnistusmenetelmä perustuu MALDI-TOF -massaspektrometriaan (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight, matriisiavusteinen laserdesorptio-ionisaatio-lentoaikamassaspektrometria). Käytämme työssä lyhennettä MALDI-TOF, kun viittaamme kyseiseen menetelmään. MALDI-TOF -menetelmä on edullisuutensa ja käytön yksinkertaisuuden takia yleistynyt mikrobien tunnistusmenetelmänä ympäri maailman, ja siksi on tärkeää lisätä tietoa aiheesta.

MALDI-TOF on kliinisessä käytössä nopea, tarkka ja kustannustehokas menetelmä (Munukka & Eerola 2020; Oviaño & Rodríguez-Sánchez 2021). Yksinkertaisesti sanottuna MALDI-TOF -massaspektrometrian avulla tunnistetaan tuntemattoman mikrobin spektri eli ns. proteiinisormenjälki vertaamalla sitä tietokannassa oleviin eniten samankaltaisiin tunnettujen organismien proteiinisormenjälkiin (Martin 2016, 231).

Uusien lajien tunnistuksen lisäksi tehdään tutkimusta erilaisten mikrobilääke-resistenttien kantojen erottamiseksi ja antibioottiherkkyyismäärityksen mahdollistamiseksi menetelmällä (Oviaño & Rodríguez-Sánchez 2021). Yksi menetelmän käytön haaste on myös jatkuva uusien taudinaiheuttajamikrobien löytyminen näytteistä. Menetelmällä tunnistetaan taudinaiheuttaja lajitasolle, vanhojen me-

netelmien suku- tai ryhmätason tunnistamisen sijaan. Kliinikoille voi tuottaa vaikeuksia valita oikea hoito, kun taudinaiheuttajalaji on täysin uusi. (van Belkum ym. 2017)

Opinnäytetyön aiheen saimme Fimlabin mikrobiologian laboratoriosta mikrobiologi Bruno Luukiselta, joka esitti aiheeksi VITEK MS -laitteen ja sen tietokantojen kehittymisen tutkimista. Tässä työssä meidän on tarkoitus selvittää VITEK MS -laitteen tunnistuskyvyn kehittymistä, ja tietokantojen laajentumista kirjallisuuskatsauksena. Laitteen tunnistamat mikrobityypit ovat lisääntyneet, ja sen tietokannat laajentuneet nopeasti, ja siksi olisi hyvä saada ajantasaista tietoa tämänhetkisestä tilanteesta ja laitteen kehitymisestä viime vuosina. Työn teoriaosassa esittelemme MALDI-TOF:in toimintaperiaatteen ja VITEK MS -laitteen käytön kliinisen mikrobiologian laboratoriossa.

## 2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS

Hyvä tutkimusongelman asettelu on valittuun aiheeseen nähden relevantti ja riittävän tiivistetty, jotta se ei ole liian suppea ja kirjallisuuskatsaus antaa mahdollisuuden vastata tutkimuskysymykseen. Liian laaja kysymyksen asettelu antaa niin laajan aineiston, ettei sen käsittely ole mahdollista, mutta liian suppeana aineistoa ei saada lainkaan. (Niela-Vilén & Hamari 2016, 24)

Opinnäytetyön aiheen aihion saimme Fimlabilta mikrobiologi Bruno Luukiselta ja siitä muotoilimme aihetta tutkimuskysymyksen muotoon seuraavasti:

Miten VITEK MS -laitteen tunnistuskyky on kehittynyt?

Tarkoituksemme on selvittää VITEK MS -laitteen tietokantojen kehittymistä ja mikrobien tunnistuskykyä sen käytön alkuaajoista nykyhetkeen. Keskitymme laitteen kliiniseen käyttöön ja yksistään bioMérieux:n VITEK MS -laitteeseen, koska kyseinen laite on käytössä Fimlabin mikrobiologian laboratoriossa. Teemme työn systemoituna kirjallisuuskatsauksena, ja työn tarkoituksena on lisätä asiasta kiinnostuneiden tietämystä VITEK MS -laitteen tunnistuskyvystä ja toiminnasta. Työn menetelmän valitsimme osittain vallitsevan koronatilanteen vuoksi, mutta koemme myös, että aiheesta saa eniten tietoa nimenomaan tutkimalla aiheesta tehtyä tutkimusta. MALDI-TOF -menetelmä on verrattain uusi etenkin kliinisessä käytössä, ja siksi tietokantojen kehittymisen tunteminen on tärkeää myös bioanalytiikan käytännön työssä. Tietokantojen nopean kehityksen vuoksi uusimpien tietokantojen tunnistuskyky ei ole välttämättä kovin hyvin tunnettua käytännön työn tekijöille.

Työn tavoitteena on tarjota lukijalle ajankohtaista tietoa VITEK MS -laitteen tunnistuskyvystä, ja teoriaosassa lukija saa käsityksen laitteen toiminnasta, käytöstä ja tunnistuksen perusteista. Laittevalmistaja bioMérieux painottaa kaikissa laiteohjeissa, että laitteen käyttäjien on oltava perehtyneitä mikrobiologisten näyttöiden käsittelyyn ja laitteen käyttöön, erityisesti työntekijöiden vastatessa tutkimus-

tuloksia. Lisäksi useissa tutkimusartikkeleissa oli mainintoja riittävän ammattitaidon merkityksestä luotettavien tulosten saamiseksi VITEK MS-laitteella tehdyissä analyyseissä.



### 3 MATRIISIIVUSTEINEN LASERDESORPTIO-IONISAATIO-LENTOAIKA- MASSASPEKTROMETRIA (MALDI-TOF MS)

Massaspektrometria on analyysimenetelmä, jonka avulla voidaan määrittää, mitkä molekyylit muodostavan näytteen. Määrittäminen tapahtuu ionien luoman massaspektrin perusteella. Massaspektrometrit tekevät näytteelle tunnistuksen ja kvantifioinnin molekyyliden ioni-massa-varauksen suhteen perusteella. Tätä menetelmää voidaan hyödyntää kliinisessä ympäristössä bakteerien nopeaan tunnistamiseen. Bakteerien tunnistus vaikuttaa potilaan hoitoon, joten on tärkeää tunnistaa infektiota aiheuttajat nopeasti ja luotettavasti. (Hou, Chiang-Ni & Teng 2019)

Massaspektrometriaa käytettiin jo 1970-luvulla bakteerien tunnistuksessa, mutta vasta vuonna 1985, kun tutkijat keksivät käyttää matriisimateriaalia makromolekyyliden ionisoimisessa estääkseen proteiinien hajoamisen, MALDI-TOF sai alkunsa. 2000-luvun alussa menetelmän kehitystyötä jatkettiin ja ensimmäiset tietokannat mikrobien massaspektreistä kehitettiin. MALDI-TOF-menetelmä ei tullut kuitenkaan laajaan kliiniseen käyttöön kuin vasta 2010-luvulla. (Zimmermann 2015, 221-222)

MALDI-TOF on yksi käytetyimmistä massaspektrometrivälineistä, johtuen sen nopeasta ja tarkasta tunnistuksesta, joka tapahtuu alle tunnissa. MALDI-TOF pystyy tunnistamaan mikrobin suvun ja lajin. MALDI-TOF:in kyky tunnistaa mikro-organismeja perustuu lajin tunnusomaisen proteiinispektrin tunnistamiseen ja sen vertaamiseen tietokantaan. MALDI-TOF:in etuna on että, se vaatii vähemmän näytteen esikäsittelyä kuin perinteiset menetelmät. (Hou ym. 2019)

MALDI-TOF -menetelmässä tuoretta bakteerikasvustoa siirrostetaan näytelevylle. Näytteen päälle pipetoidaan orgaanista happoa, jotka kutsutaan matriisiksi. Matriisilla peitettyä näytettä pommitetaan laserilla laitteessa, jolloin näytemateriaali desorboituu ja kaasuuntuu. Näytteen kaasuuntuneet ja varautuneet proteiinimolekyylit kiihdytetään sähkökentässä, jolloin ne liikkuvat laitteen vakuumityhjiössä detektorille. Saapumisjärjestyksestä muodostetaan spektri eli näytteen ns. proteiinisormenjälki. Laite laskee mitattujen lentoaikojen perusteella proteiineille

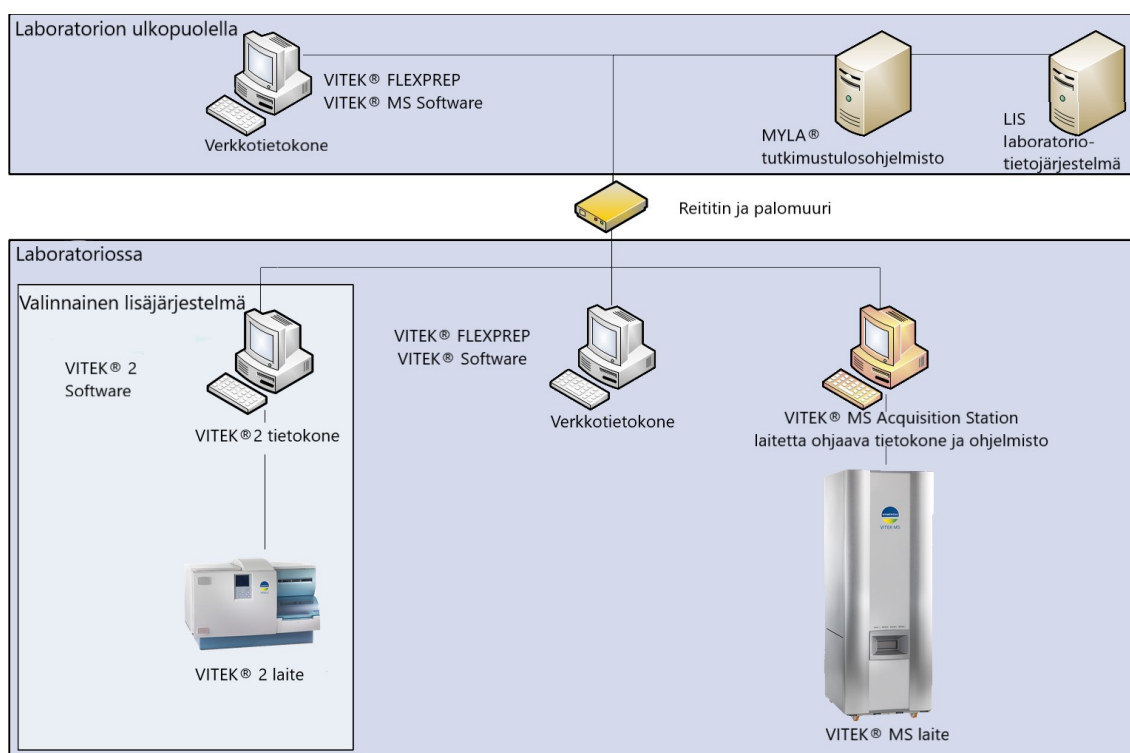
massa-varaussuhteen ja kunkin erikokoisen proteiinin intensiteetin, joka heijastaa kyseisen proteiinin määrää näytteessä. Spektriä verrataan tietokannassa olevien tunnettujen bakteerilajien spektreihin. (Gross 2017; Harju & Grönroos 2020; Munukka & Eerola 2020)

MALDI-TOF -tietokannat ovat useilla tutkimuksilla ja erilaisilla näyttemateriaaleilla varmistettuja, ja ne tarjoavat tehokkaan välineen rutiinidiagnostiikkaan kliinisille laboratorioille. Tietokantoja laajennetaan ja kehitetään jatkuvasti tunnistamaan enemmän myös täysin uusia taudinaiheuttajia. (van Belkum ym. 2017) MALDI-TOF ei sovellu tällä hetkellä joidenkin hyvin läheistä sukua olevien mikrobilajien luotettavaan erotteluun. Tällöin erotteluun käytetään perinteisiä biokemiallisia menetelmiä. Muun muassa *Shigellan* ja *E. colin* proteiinispektrit ovat lajien samanlaisuuden vuoksi niin samankaltaisia, ettei niitä pystytä erottamaan MALDI-TOF -menetelmällä. (Harju & Grönroos 2020) Myös yleisesti referenssimenetelmänä käytetyllä 16S rRNA-sekvensoinnilla on vaikea luotettavasti erottaa näitä mikrobeja toisistaan (Harju & Grönroos 2020, Girard ym. 2021). VITEK MS:n tietokannan referenssimenetelmänä käytetään 16S rRNA-sekvensointia, joka oli myös käytössä useissa tämän opinnäytetyön tutkimusosiossa käytetyistä tutkimusartikkeleista.

## 4 VITEK MS -LAITE

### 4.1 VITEK MS -järjestelmä

VITEK MS on bioMérieux:n valmistama massaspektrometri, joka käyttää mikro-organismien tunnistamiseen MALDI-TOF -massaspektrometriaa. VITEK MS tunnistaa mikro-organismit primääriviljellyistä puhtaista pesäkkeistä. VITEK MS käyttää tunnistamiseen proteiinispektriä, joka muodostuu näytteen ribosomaalisista proteiineista. Laitteen ohjelmisto vertaa saatua dataa laitteessa olevaan tietokantaan, johon on tallennettu tunnettujen taudinaiheuttajien proteiinispektrejä. Tunnistustuloksen lisäksi se ilmoittaa mahdolliset samankaltaiset proteiinispektrit, sekä tunnistuksen luotettavuuden prosenttiarvon. (Harju & Grönroos 2020)



KUVIO 1: VITEK MS -järjestelmän eri osat, muokattu (VITEK MS Workflow User Manual 2018)

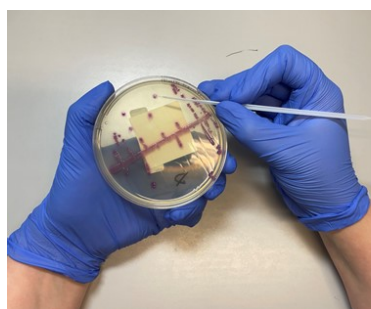
Tarkalleen ottaen VITEK MS System ei ole laite, vaan järjestelmä, joka muodostuu mekaanisesta laitteesta ja useammasta tietokoneohjelmasta (kuvio 1). Järjestelmään kuuluu erilaisia ohjelmia, joilla ohjataan mekaanista laitetta (VITEK MS Acquisition Station), ja muodostetaan mekaanisen laitteen tuottamasta raakadatasta mikrobittunnistus (VITEK MS Software). Lisäksi järjestelmään kuuluu

näytteenkäsittelyä ohjaava ohjelma (VITEK MS FLEXPREP Software) ja ohjelma mikrobittunnistustietojen liittämiseksi potilastietojärjestelmään (MYLA), kun näytteenkäsittelyohjelman avulla on lisätty tunniste, jolla näyte yhdistetään tiettyyn potilasnäytteeseen. (VITEK MS Software User Manual 2018, VITEK MS Workflow User Manual 2018)

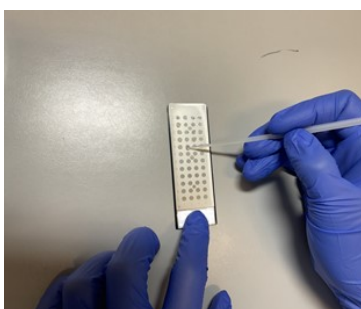
## 4.2 VITEK MS -laitteen toimintaperiaate

VITEK MS Systemin mekaaninen laite muodostuu näytekammioista, laserista, lentoaikaputkesta, jossa on tyhjiö, sekä detektorista, joka mittaa siihen lentäneet varautuneet partikkelit (kuvio 2). Näytevalmistelu ja tunnisteet tehdään VITEK FLEXPREP -ohjelman avulla. Tunnistettavat mikro-organismit siirrostetaan VITEK MS-DS-näytelevylle (kuva 1). Näytelevyllä on 3 x 16 näytepaikkaa, jonka ansioista näytelevy voidaan ajaa sektori, tai 1-4 näytelevyä kerrallaan. Näytelevyllä on kolme kalibrointikohtaa, joille siirrostetaan kaupallista *E. coli* -kalibrointikantaa ennen näytteen ajoa. Näytelevylle tulevan näytteen tulisi olla kolmen millimetrin levyinen yksittäinen pesäke, mutta laite saattaa tunnistaa myös muun kokoiset näytteet (kuva 1). Pesäkkeen tulee myös olla puhdas, eli makroskooppisesti tarkasteltuna yhtä mikrobia sisältävä. (VITEK MS Workflow User Manual 2018)

Siirrostetun näytteen päälle pipetoidaan VITEK MS-CHCA -matriisia (kuva 1), joka sisältää orgaanisia liuottimia, muun muassa hydroksikanelihappoa (Harju & Grönroos 2020). Viiden minuutin jälkeen tarkistetaan, onko näyte kiteytynyt näytelevyllä. Näytteen tulee kuivua täydellisesti ennen siirtämistä VITEK MS -laitteelle analysoimista varten (kuva 1). (VITEK MS Workflow User Manual 2018) Matriisi hajottaa mikrobin soluseinän, ja muodostaa kuivuessaan kidehilan, joka suojaa näytteen proteiineja. Ilman matriisin käyttöä tutkittavat 2-20 kDa kokoiset proteiinit hajoavat, kun ne ionisoidaan laserpulsseilla. (Martin 2016, 232; Zimmermann 2015, 223)



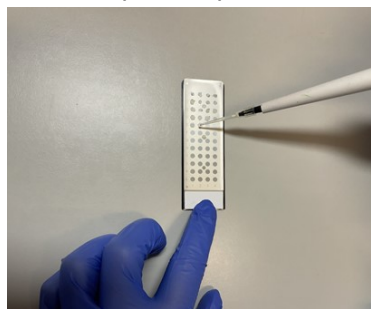
Poimitaan Ø n. 3 mm kokoinen puhdas pesäke.



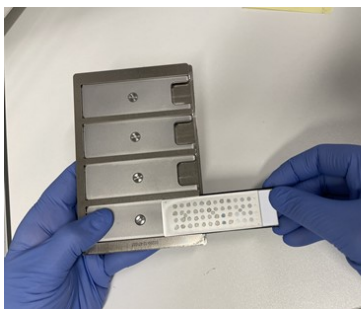
Siirrostetaan näyte näytelevylle.



Otetaan 1,0 µl matriisiliuosta.



Pipetoidaan matriisi näytteen päälle ja annetaan kuivua.



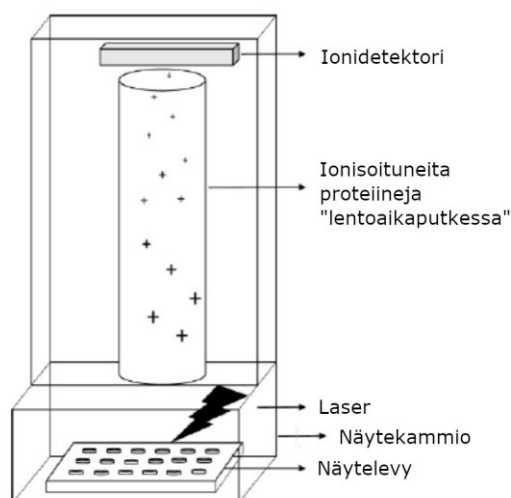
Täysi näytelevy siirretään VITEK MS-laitteen kelkkaan.



Näytekelkka syötetään analyysattoriin.

KUVA 1: Näytteen käsittely.

Näytelevyt asetetaan laitteeseen (kuva 1), jonka jälkeen laite muodostaa tyhjiön. Laitteen merkkivalot osoittavat, kun tyhjiö on valmis ja näytteiden mittaaminen alkaa. Ensimmäiseksi laite kohdistaa laserin näytteeseen ja ampuu siihen pulsseja. Laserin energia desorboi eli höyrystää ja ionisoi näytteen molekyylit. Tätä voi seurata laitteessa olevan kameran kautta, jolloin näkee esimerkiksi, onko siirrostus onnistunut, ja onko näytettä riittävästi tai liikaa. (VITEK MS Instrument User Manual 2015, VITEK MS Workflow User Manual 2018, Martin 2016, 232)



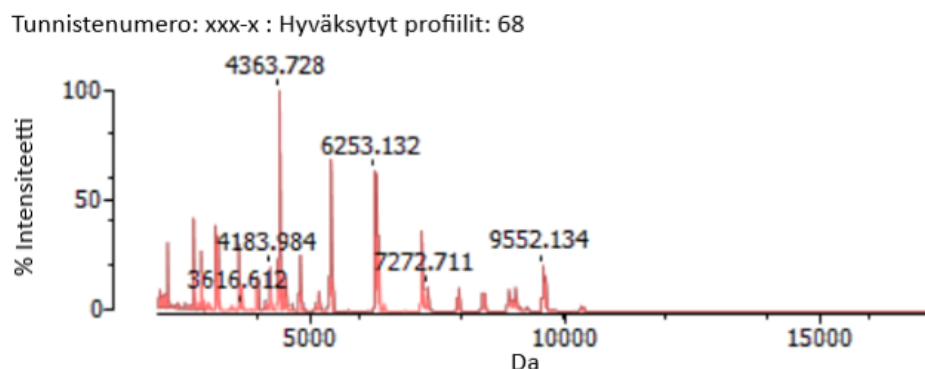
KUVIO 2: Kaavakuva MALDI-TOF -laitteen toimintaperiaatteesta. Kuva muokattu artikkelista Martin 2016, s. 233.

Näyttekammiossa on voimakas sähkökenttä, joka "lennättää" ionisoituneet partikkelit tyhjiöputkeen (kuvio 2). Laitteessa on ionilevyjä, jotka suuntaavat ionisuihkun kohti suoraan tyhjiöputken toisessa päässä olevaa detektoria. Ionisuihku kulkee ns. ioniportin läpi, jolloin portti erottelee pienet, esimerkiksi matriisista peräisin olevat partikkelit pois, ja riittävän suuret partikkelit jatkavat lentoa. Pienimmät partikkelit liikkuvat nopeimmin tyhjiössä, ja saavuttavat detektorin ensimmäisenä (kuvio 2). Partikkelien iskeytyessä detektoriin syntyy sähköinen signaali, jonka laite rekisteröi. VITEK MS Software -ohjelma muuntaa signaalien muodostamasta datasta spektrin, joka kuvaa näytteen partikkelien massa-varaussuhdetta daltoneina. (VITEK MS Instrument User Manual 2015, VITEK MS Workflow User Manual 2018, Zimmerman 2015, 225)

MALDI-TOF -menetelmän proteiinispektrin muodostuminen perustuu seuraavaanlaiseen laskentakaavaan:

$$\frac{\text{massa}}{\text{varaus}} = \frac{2 * (\text{alkeisvaraus}) * (\text{kiihdytysjännite}) * \text{aika}^2}{\text{lentoradan pituus}^2}$$

Kaavassa oleva alkeisvaraus on luonnonvakio, kiihdytysjännite on jännite, jolla ionit kiihdytetään magneettikentässä, aika on ionin mitattu lentoaika ja lentoradan pituus on laitteen tyhjiöputken pituus, laserista detektoriin. (Gross 2017, 157–158) Massaspektri muodostetaan lentoaikadatan pohjalta, eli eri kokoisten ionien iskeytyessä detektoriin eri aikaan. Proteiinispektrin kuvaajassa (kuvio 3) esitetään massa/varaus -suhde daltoneina x-akselilla ja signaalin intensiteetti (eli tietynlaisten ionien määrä) prosentteina y-akselilla. (Martin 2016, 232, Zimmerman 2015, 225)



KUVIO 3. Esimerkki näytteen spektristä, muokattu (VITEK MS Instrument User Manual 2015)

### 4.3 VITEK MS -laitteen tietojärjestelmä

VITEK MS System (kuvio 1, s. 11) muodostuu useista tietokoneohjelmista ja mekaanisesta laitteesta. VITEK MS Software tekee mikrobitunnistuksen laitteen tuottamasta raakadatasta, eli massa-varaussuhteesta ja proteiinien intensiteetistä muodostuvasta proteiinispektristä. Ohjelma vertaa laitteen mittaamaa spektriä ohjelman kirjastossa oleviin tunnettuihin spektreihin. Acquisition Station Software on ohjelma, joka ohjaa mekaanisen laitteen toimintaa ja siirtää saadun mitaustuloksen detektorista VITEK MS Software-ohjelmaan. (VITEK MS Software User Manual 2018, VITEK MS Workflow User Manual 2018)

VITEK FLEXPREP -ohjelmalla käsitellään näytetietoja ja tehdään näytejono (kuvio 1). Ohjelman käyttäjän on valittava ensisijainen mikrobiryhmä esim. bakteerit tai sienet, jolla näytteiden ajo tehdään, ja mahdolliseen uusinta-ajoon voidaan valita toinen ryhmä, jos aiemmasta valinnasta ei saatu tunnistustulosta. Lisäksi käyttäjän on valittava, tutkitaanko yksi näyte, vai rinnakkaiset näytteet samasta potilasnäytteestä. Näytejonossa jokainen näytelevylle siirrostettu näyte identifioidaan tiettyyn potilasnäytteeseen näytetunnisteella, ja näytelevyt ovat viivakoodilla merkittyjä. Tällä tavoin saadaan helposti käsiteltyä tulokset ja jopa yhdistettyä VITEK MS System potilastietojärjestelmään (LIS) MYLA®-ohjelman kautta (kuvio 1). (VITEK MS Software User Manual 2018, VITEK MS Workflow User Manual 2018)

VITEK MS Software siirtää tekemänsä valmiin tunnistustiedon MYLA®-ohjelmaan, joka on bioMérieuxin valmiiden näytevastausten ohjelma. MYLA®-ohjelmaan voidaan VITEK MS:n lisäksi liittää esimerkiksi VITEK 2 (kuvio 1), jolloin VITEK FLEXPREP -ohjelmaa käyttäen yhdistetään saman tunnisteen alle sekä VITEK MS -mikrobitunnistus että VITEK 2 -antibioottiherkkyystulos. (VITEK MS Software User Manual 2018, VITEK MS Workflow User Manual 2018)

VITEK MS -järjestelmässä on erilaisia käyttäjäkategorioita eri käyttäjäryhmille. Eri käyttäjäryhmillä (esim. peruskäyttäjä, vastuukäyttäjä, järjestelmän ylläpitäjä) on erilaisia oikeuksia käyttää järjestelmää ohjaavia ohjelmia. Esimerkiksi riittävillä käyttäjäoikeuksilla käyttäjä voi hylätä tai hyväksyä tunnistustuloksen VITEK MS Software -ohjelmassa ennen tuloksen siirtymistä MYLA®-ohjelmaan ja siitä eteenpäin potilastietojärjestelmään. Peruskäyttäjä voi käyttää VITEK FLEXPREP -ohjelmaa ja tarkastella valmiita tuloksia MYLA®-ohjelmasta. (VITEK MS Software User Manual 2018)

#### **4.4 VITEK MS:n tietokanta ja tunnistuksen varmistus**

Kliiniseen käyttöön myytävissä MALDI-TOF -laitteissa ja -järjestelmissä tarkka tunnistuksen tekevä matemaattinen laskukaava ja mikrobietokanta ovat liikesalaisuuksia, joita ei julkaista. Suurin osa järjestelmistä perustuu jollain tavoin tehokkaaseen hakuun ja vertailuun, joka tehdään useilla algoritmeilla laitteen tietokantaan. Näin tuotetaan tulos, joka perustuu todennäköisyyteen, ja joka voidaan ilmoittaa eri luottamustasoilla, eli kuinka varmasti näyte vastaa jotain tiettyä tietokannasta löytyvää mikrobilajia tai mikrobisukua. (Zimmerman 2015, 223)

Laite pommittaa laserpulsseilla näytettä niin pitkään, kunnes se saa vähintään 30 riittävän samankaltaista spektriä yhdestä näytteestä. Hyvälaatuiseen tunnistukseen laite pyrkii saamaan sata spektriä jokaisesta näytteestä. Laitteen ohjelmisto kokoaa subspektreistä lopullisen spektrin, josta VITEK MS System tekee mikrobitunnistuksen. (VITEK MS Instrument User Manual 2015) Tunnistustuloksessa on aina vahvistettu luottamustaso ja -arvo (confidence level ja confidence value), sekä arvio subspektrien muodostumisesta. (Dubois ym. 2012; VITEK MS Instru-







ment User Manual 2015) Kuviossa 3 (s. 15) on esitetty näytteestä saadun lopullisen spektrin kuva, joka on muodostunut 68 riittävän samankaltaisesta subspektistä.

Martin (2016) avaa teoksessa *Mass spectrometry for the clinical laboratory use* amman kliinisessä käytössä olevan MALDI-TOF järjestelmän tunnistuksen periaatteita. VITEK MS:n tietokanta perustuu patentoituun algoritmiin. Tietokantaa rakentaessa on saman mikrobilajin eri kannoista oltava vähintään 10 proteiinispektriä, joista rakennetaan referenssispektri mikrobilajista laitteen tietokantaan. Jokainen tunnettu proteiiniprofiili on jaettu 1300 osaan, joita valmistaja kutsuu bineiksi. Jokaisella mikrobilla on tietyissä bineissä esiintyvät piikit ja mikrobille ominaiset binit, joissa piikkejä ei ole koskaan. Algoritmilla painotetaan jokaiselle mikrobille merkityksellisimmät binit, joihin tutkittavan näytteen proteiiniprofiilin piikkejä verrataan. (Martin 2016, 234, Girard ym. 2016) Tunnistuksen luotettavuustaso lasketaan sen perusteella, kuinka hyvin näytteen piikit vastaavat tietokannasta löytyvän mikrobien proteiiniprofiilin piikkejä merkityksellisimmässä bineissä. Ohjelmaan on määritelty tarkat kynnystasot ja vain parhaat vastaavuudet vastataan. (Dubois ym. 2012; Martin 2016, 234)

VITEK MS -järjestelmä jakaa tunnistustuloksen kolmeen luokkaan (taulukko 1): hyvä tunnistus, eli vain yksi mahdollinen taudinaiheuttaja tai -ryhmä, matalan erotuskyvyn tulos, jossa on kahdesta neljään todennäköistä taudinaiheuttajaa, ja viimeisenä luokkana ei tunnistusta. Hyvä tunnistus (good ID) antaa yhden vastaavuuden ja todennäköisyysprosentti on 60 - 99,9, joka on bioMérieuxin mukaan riittävä vastattavaksi. Matalan tunnistuskyvyn tuloksen (low discrimination ID) vastaavuuksien todennäköisyyden yhteenlaskettu summa on 100 %, ja jos vastaavuuksien todennäköisyysprosentti jää alle sadan, järjestelmä ilmoittaa vastaukseksi ei tunnistusta (no ID). (Dubois ym. 2013; Garner ym. 2013; Moon ym. 2013; Westblade ym. 2013, VITEK MS Workflow User Manual 2015, Martin 2016, 234, Measureur ym. 2018) VITEK MS:n käyttäjälle nämä eri luokat on värikoodattu käytön helpottamiseksi, ja näytejonon tulosten tarkastelu onnistuu nopeasti (taulukko 1).

TAULUKKO 1. Tunnistuskuvakkeet (VITEK MS Software User Manual 2018, muokattu)

KUVAKE	MÄÄRITELMÄ
	Hyvä tunnistus. Järjestelmän vahvistama tunnistus voidaan vastata sellaise- naan.
	Matalan erotuskyvyn tunnistus, 2-4 mikrobia. Näytteestä mahdollisesti tunnistettu useampi kuin yksi merkit- tävä mikrobi tai mikrobiryhmä. Käyttäjän on valittava ja vahvistettava vastaus.
	Ei tunnistusta. Näytteestä mahdollisesti tunnistettu useampi kuin neljä mikro- bia tai mikrobiryhmää, tai ei yhtään vastaavuutta löydetty tie- tokannasta. Vastausta ei voida vahvistaa. Analyysi uusittava.
	Näytteestä löytynyt suuren riskin taudinaiheuttaja. Vahva tunnistus, joka tulee varmistaa toisella menetelmällä
Ei kuvaketta	Tunnistus kesken.

Uusimmilla tietokantaversioilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu todennäköisyysprosentteja kullekin tunnistusluokalle, eikä niitä löydy uusista VITEK MS -ohjekirjoista. Laitteen tulosraporteissa kuitenkin jokaiselle tulokselle annetaan todennäköisyysprosentti (confidence value).

#### 4.5 Näytteenkäsittely

Näytemateriaalina voidaan käyttää agarmaljalle kasvatettua mikrobipesäkettä, tai positiivisesta veriviljelystä erotettuja mikrobeja. Myös tuberkuloosia aiheuttaville mykobakteereille on kehitetty esikäsittelyjä, joilla ne voidaan turvallisesti tunnistaa menetelmällä. Menetelmän etuna on perinteisiin menetelmiin nähden vähäisemmän näytemäärän tarve, jolloin viljelyaika lyhenee huomattavasti. Suoraan potilasnäytteestä ei vielä pystytä tekemään analyysiä. (van Belkum ym. 2017; Oviaño & Rodríguez-Sánchez 2021)

VITEK MS -järjestelmää ei tule käyttää suoraan kliinisten näytteiden tunnistukseen, vaan näytteet tulee ensin viljellä sopivalle kasvatusalustalle (taulukko 2). Sopivia kasvatusalustoja ovat agarmaljat sekä viljelypullot. Näytettä kasvatusalustalta otettaessa on tärkeää toimia aseptisesti sekä varottava ottamasta mukaan kasvatusalustan agaria, sillä agar saattaa häiritä tunnistusta. Tunnistettavien

näytteiden tulee olla tuoreita. Kalibraatiokanta *E. coli* ATCC® 8739™ tulisi inkuboida verimaljalla 18–24 tuntia 35 lämpöasteessa ennen käyttöä. (VITEK MS Workflow User Manual 2018)

TAULUKKO 2. Näytteiden primääri viljely ennen MALDI-TOF analyysia (VITEK MS Workflow User Manual 2018).

Useimmat bakteerit	<i>Brucellat</i>	<i>Streptomycesit</i>	Mykobakteerit
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkubaatio 18-72 tuntia</li> <li>• +35°</li> <li>• 5% CO<sub>2</sub>, lämpökaappi tai anaerobikaappi</li> <li>• Verimaljat, suklaamalja, Mueller-Hinton, MRSA-malja, CLED ym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkubaatio 48-96 tuntia</li> <li>• +35°</li> <li>• 5% CO<sub>2</sub>-kaappi</li> <li>• Brucella-agar malja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkubaatio 48-72 tuntia</li> <li>• 35°C</li> <li>• Lampaanverimalja</li> <li>• 5% CO<sub>2</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viljelypulloissa positiiviksi osoitetut näytteet kasvatetaan 24-72 tuntia</li> <li>• Agarilla kasvatetut, nopeasti kasvavat lajit 3-7 päivää</li> <li>• Agarilla kasvatetut, hitaasti kasvavat lajit 7-28 päivää</li> <li>• 35-37°</li> <li>• CO<sub>2</sub></li> <li>• Middlebrook 7H11 ja 7H10-maljat, Coletsos-malja ja Lowenstein-Jensen-malja</li> </ul>
<i>Nocardiat</i>	Mykoplasmat	Homesienet	Hiivat
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkubaatio 24-72 tuntia</li> <li>• +35 - 37°</li> <li>• BCYE, suklaamalja, verimalja, SDA-malja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkubaatio 2-7 päivää</li> <li>• +35°</li> <li>• 5-10 % hiilidioksidikaappi tai anaerobikaappi</li> <li>• Mykoplasma-malja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nopeasti kasvavat lajit 2-8 päivää</li> <li>• Hitaasti kasvavat lajit 5-25 päivää</li> <li>• +20- 30°</li> <li>• SDA-malja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkubaatio 18-72 tuntia</li> <li>• +35°</li> <li>• SDA-malja</li> </ul>

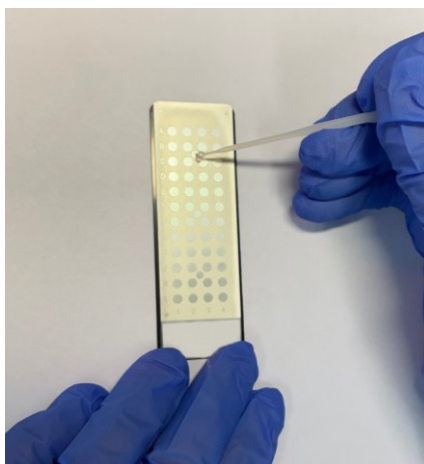
Useimmat mikrobit eivät tarvitse erillistä lisäkäsittelyä, vaan ne voidaan siirrostaa suoraan maljalta näytelevylle. Haitallisia näytteitä käsitellessä tulee haitalliset taudinaiheuttajat inaktivoida. Lisäksi joidenkin mikrobien proteiinit tulee eristää ennen tunnistusta. Eristämiseen on olemassa omat protokollat. Muutamalle lisäkäsittelyn vaativalle mikrobille on olemassa laitevalmistajan näytekäsittelykitti. Lisäkäsittelyä vaativat *Brucellat*, *Streptomycesit*, mykobakteerit, *Nocardiat*, rihmasienet ja hiivat (taulukko 3) (VITEK MS Workflow User Manual 2018).

### TAULUKKO 3. Esikäsittelyä vaativien mikrobien käsittely. (VITEK MS Workflow User Manual 2018)

<p><i>Brucellat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Käsittelyliuos, joka sisältää deionisoitua vettä, asetonitriliä sekä trifluorietikkahappoa</li> <li>•Käsittelyliuoksella lyysataan mikrobisolut sekä eristetään proteiineja</li> <li>•Näyte sentrifugoidaan, pelletti suspensoidaan CHCA-matriisiin, ja siirrostetaan näytelevylle</li> </ul>	<p><i>Streptomycesit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Näyte käsitellään muurahaishappo- ja etanoliseoksella</li> <li>•Käsittelyliuoksella lyysataan mikrobisolut sekä eristetään proteiineja</li> <li>•Näyte sentrifugoidaan ja supernatantti siirrostetaan näytelevylle</li> </ul>	<p>Mykobakteerit sekä <i>Nocardiat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Esikäsittely VITEK® MS Mycobacterium/Nocardia kitillä, joka sisältää etanolia, muurahaishappoa sekä asetonitriliä</li> <li>•Esikäsittely inaktivoi näytteen sekä eristää proteiineja</li> </ul>
<p>Mykoplasmat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Esikäsittelynä näytteeseen lisätään NaCl</li> <li>•Näyte sentrifugoidaan, pelletti suspensoidaan CHCA-matriisiin, ja siirrostetaan näytelevylle</li> </ul>	<p>Rihmasienet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Esikäsittely VITEK® MS Mould –kitillä, joka sisältää etanolia, muurahaishappoa sekä asetonitriliä</li> <li>•Esikäsittely inaktivoi näytteen sekä eristää proteiineja</li> </ul>	<p>Hiivat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Esikäsittelynä näytteeseen lisätään muurahaishappoa, ennen CHCA-matriisin lisäämistä</li> <li>•Muurahaishappo lyysaa soluja ja eristää proteiineja</li> </ul>

#### 4.6 Laadunvarmistus

VITEK MS -laitteen kalibraationa käytetään *E. coli* ATCC® 8739™-kanta, jota siirrostetaan näytelevyn jokaiseen kalibraatiokohtaan (kuva 2). Näytelevyn kaikissa kolmessa sektorissa on oma kalibroitikohtansa. Kalibraatioita tehdessä on huomioitava, ettei näytelevyllä olevat näytteet sekoitu kalibraationäytteen kanssa tai päin vastoin. Jos kalibraatiota ei ole tehty, tai se ei mene läpi, laite ei mittaa potilasnäytteitä. (VITEK MS Workflow User Manual 2018)



KUVA 2. Kalibroitikannan siirrostus näytelevylle.

VITEK MS -järjestelmän laadunvarmistuksessa käytetään positiivisena kontrollina tunnettuja kaupallisia kantoja (taulukko 4). Laite itse varmistaa omaa laatuaan mm. vertailemalla spektrejä, eikä se hyväksy tuloksia, jos spektrit eroavat liikaa toisistaan tai niitä ei saada riittävää määrää näytteestä. Kun näyte siirrostetaan näytelevylle, on varmistuttava siitä, että näytettä ei ole liikaa eikä liian vähän. Siirrostettavan pesäkkeen on oltava puhdas, ja kontaminaatiota viereisten näytepaikkojen tai kalibraatiokohdan kanssa ei saa tapahtua. (VITEK MS Workflow User Manual 2018)

TAULUKKO 4. VITEK MS:n positiiviset ja negatiiviset kontrollit eri mikrobeille (VITEK MS Workflow User Manual 2018)

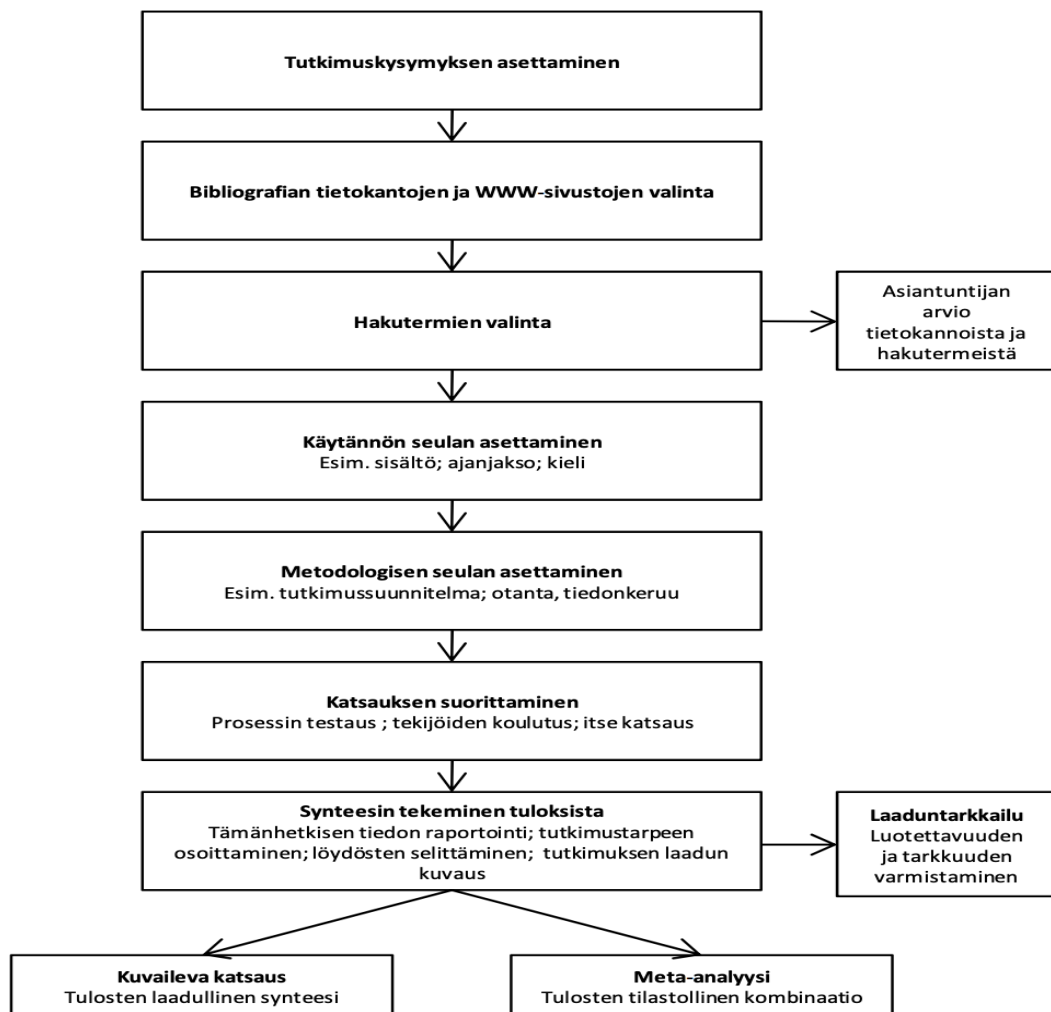
<p><b>Useimmat bakteerit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta :Klebsiella aerogenes ATCC® 13048™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Enterobacter aerogenes</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>	<p><b>Brucellat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Brucella melitensis ATCC® 23456™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Brucella spp</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>	<p><b>Streptomycesit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Nocardia farcinica ATCC® 3308™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Nocardia farcinica</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : Muurahaishaposta ja asetonitriilistä tehty seos, VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>	<p><b>Mykobakteerit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Mycobacterium smegmatis ATCC® 19420</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Mycobacterium smegmatis</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : Muurahaishaposta ja asetonitriilistä tehty seos, VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>
<p><b>Nocardiat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Nocardia farcinica ATCC® 3308™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Nocardia farcinica</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : Muurahaishaposta ja asetonitriilistä tehty seos, VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>	<p><b>Mykoplasmat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Mycoplasma hominis ATCC® 23114™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Mycoplasma hominis</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : 0.45 % NaCl-liuos, VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>	<p><b>Rihmasienet</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Aspergillus brasiliensis ATCC® 16404™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Aspergillus brasiliensis</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : Muurahaishaposta ja asetonitriilistä tehty seos, VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>	<p><b>Hiivat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollikanta : Candida glabrata ATCC® MYA-2950™</li> <li>• Oletettu tunnistustulos : Candida glabrata</li> <li>• Negatiivinen kontrolli : VITEK® MS-FA ja VITEK® MS-CHCA -matriisi</li> </ul>

Tiettyjen mikrobien osalta positiivinen tulos tulee varmistaa VITEK MS:n lisäksi muulla menetelmällä. Varmistettavissa tuloksissa on vaikeasti tunnistettavia lajeja, lajeja, joiden tunnistustulos voi olla virheellinen samankaltaisuuden takia sekä vaarallisia taudinaiheuttajia. Liitteessä 1 on lista VITEK MS v3.2 tietokannan aina varmistuksen tarvitsevista lajeista. (VITEK MS V3.2 Knowledge Base 2018) Tutkimustulosten varmistuksen tarve riippuu maa- ja laboratoriokohtaisista ohjeista, esim. tarkistetaanko kompleksitason tulos muilla menetelmillä lajitasolle. Suomessa tartuntatautirekisterin kantakokoelmaan lähetettäviä ovat mm. *Mycobacterium tuberculosis*, kotimaiset *Salmonella*-kannat, *Vibrio cholerae*, *Bor-*

*detella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, metisilliini- ja oksasilliiniresistentit *Staphylococcus aureus* -kannat ja vankomysiiniresistentit stafylokokkikannat (THL 2019). Ajantasainen lista on saatavilla THL:n verkkosivuilla.

## 5 KIRJALLISUUSKATSAUS TUTKIMUSMENETELMÄNÄ

Kirjallisuuskatsausta voidaan pitää metodina ja tutkimustekniikkana, jossa tutkitaan aiheesta tehtyä tutkimusta, eli kootaan tutkimusten tuloksia (Salminen 2011, 1). Kirjallisuuskatsauksen avulla luodaan kokonaiskuvaa aihealueesta tai asiakokonaisuudesta; lähestymistapa voi olla tietyn tieteenalan näkökulmasta tai se voi olla poikkitieteellinen. Kirjallisuuskatsaukset voidaan jakaa kolmeen päätyyppiin: kuvailevat katsaukset (narrative literature reviews), systemaattiset kirjallisuuskatsaukset (systematic reviews) ja määrälliset tai laadulliset meta-analyysit. Kaikkien näiden alla on useita alatyyppejä, jotka eroavat toisistaan vain vähän. Kuitenkin kaikki päätyypit noudattavat samaa rakennetta ja niiden tutkimusprosessi sisältää samat osat: kirjallisuushaku, aineiston arviointi, aineistosta tehty synteesi ja aineiston analysointi. (Stolt, Axelin & Suhonen 2016, 7–8) Alla olevassa kuviossa (kuvio 4) on kuvattu tätä prosessia ja sen osia.



KUVIO 4. Kirjallisuuskatsaus Finkin mallia mukailien (Salminen 2011, 11)

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus on sekundaaritutkimus olemassa oleviin tarkasti rajattuihin ja valittuihin tutkimuksiin. Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen sisällytetään vain aiheelle relevantit ja korkealaatuiset tutkimukset, jotka vastaavat asetettuun tarkoitukseen, ja jotka läpäisevät valinta-, analysointi-, ja syntetisointiprosessin kirjallisuuskatsausta tehdessä. (Johansson 2007, 4–5) Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tiedonhaussa käytetään kaikkia oleellisia tietokantoja, internetsivustoja ja manuaalista hakua opinnäytteistä ja julkaisematomista lähteistä. Tiedonhaun oleellinen osa on useamman tutkijan tekemä itsenäinen aineiston valinta, joita tutkijat vertailevat ja neuvottelevat lopullisesta käytettävästä aineistosta. (Johansson & Lehtiö 2016, 35)

Systemoitu katsaus (systematized reviews) on systemaattisen kirjallisuuskatsauksen alatyyppejä, jossa sen kaikissa vaiheissa ei ole kahta tai useampaa tutkijaa tekemässä itsenäisesti aineiston mukaanottoa ja analyysiä. Aineiston haku suoritetaan samoin kuin systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa, mutta se toteutetaan joskus vain yhteen tietokantaan eikä aineiston arviointi, analyysi ja synteesi ole yhtä järjestelmällistä. (Stolt, Axelin & Suhonen 2016, 14) Opinnäytetyösämme pyrimme mahdollisimman systemaattiseen lähestymiseen ja pyrimme noudattamaan työssämme systemaattiselle kirjallisuuskatsaukselle annettuja kriteereitä, vaikka olemme tutkijoina aloittelevia. Opinnäytetyömme on lähinnä systemoitu kirjallisuuskatsaus, sillä työskentelimme enemmän ryhmänä kuin itsenäisesti.



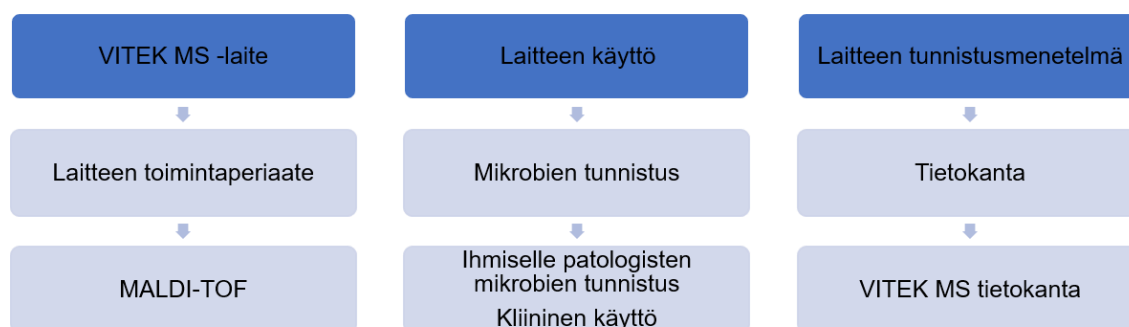
## 6 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TOTEUTUS

### 6.1 Tiedonhaun tekeminen

Tiedonhaku on pitkä prosessi ja ensimmäiset hakukokeilut harvoin sisältävät loppuun asti hiottuja hakulausekkeita. Hakua on kokeiltava ja hakusanoja hiottava sopiviksi. Aiheen pilkkominen hakusanoiksi ja hakulausekkeiksi kannattaa tehdä pohtien millaista tietoa halutaan löytää. Tulee miettiä mitkä käsitteet ovat välttämättömiä haun kannalta, ja hyvä nyrkkisääntö on, ettei hakulausekkeessa olisi enempää kuin kolme aihekokonaisuutta. (Lehtiö & Johansson 2016, 36)

Hoitotieteessä voi käyttää PICO-periaatetta (patient, intervention, comparison, outcome) apuna aiheen jäsentämiseen. Sen avulla voidaan tunnistaa tutkimuskysymykseen liittyvät osat: potilasryhmä, mielenkiinnon kohde (esim. oire, sairaus), vertailu/konteksti ja lopputulos -muuttujat. Ihan aina PICO ei taivu hakukokonaisuuksien tunnistamiseen. (Lehtiö & Johansson 2016, 36) PICO ei suoraan sopinut meidänkään hakulausekkeemme muodostamiseen, mutta käytimme saman tyyppistä ajatushahmotelmaa. Koimme opinnäytetyömme lähtökohdaksi nimenomaan bioanalyytikon työn näkökulman.

Tutkimuskysymyksestämme ”Miten VITEK MS -laitteen tunnistuskyky on kehittynyt?” teimme käsitekartalla hakusanat (kuvio 5).



KUVIO 5. Hakusanojen käsitekartta.

Seuraavaksi tutkimme erilaisia asiasanakantoja, jotta löysimme oikeat termit hakulauseeseen. Oletuksemme oli, että kirjallisuushaussa englanninkieliset termit antavat parhaan tuloksen ja Boolean operaattoreita käyttämällä saamme artikkelit,

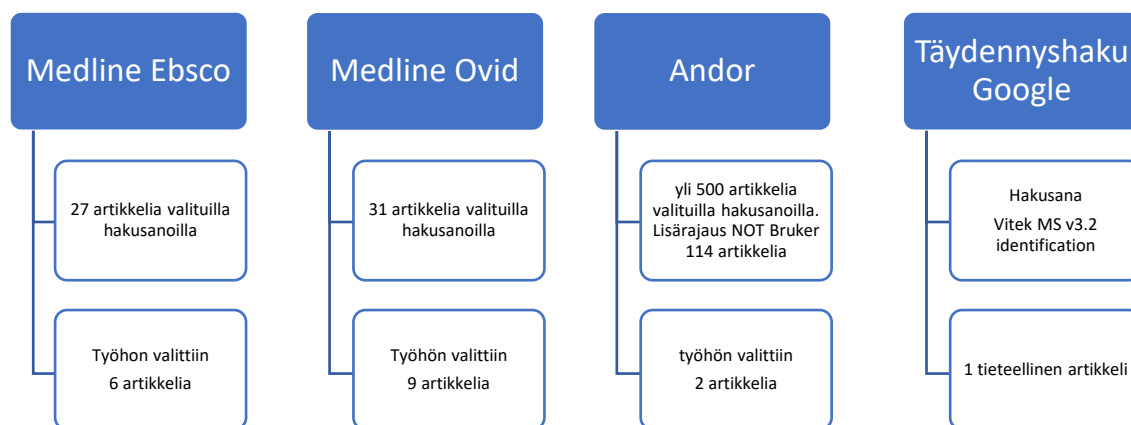
jotka vastaavat parhaiten tutkimuskysymykseen. Asiasanoista muodostimme seuraavanlaiset hakulausekkeet:

MALDI-TOF **AND** Kliininen mikrobiologia **AND** VITEK MS **AND** Tietokanta  
 MALDI-TOF **AND** Clinical microbiology **AND** VITEK MS **AND** Database  
 MALDI-TOF **AND** Clinical microbiology **AND** VITEK MS **OR** Database

Nykyaikainen tietotekniikka mahdollistaa vaivattoman tiedonhaun. Suurimmaksi ongelmaksi usein muodostuukin se, kuinka osata valita oman tutkimusaiheen kannalta keskeisimmät julkaisut valtavasta tietomäärästä. Hoitotieteellisiä artikkeleita sisältäviä tietokantoja ovat mm. kotimaiset Terveysportti, Linda ja Medic sekä kansainväliset Cinahl, MedLine, Ebsco ja Cochrane. Näiden tietokantojen käytön etuna on, että hakutuloksissa on vain tieteellisesti laadukkaita lähteitä. Kirjallisuutta voi hakea myös Googlen hakurobotilla, mutta siinä on muistettava, että hakutuloksissa on myös ei-tieteellisiä artikkeleita. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017. 96-97)

Haimme kirjallisuustietokannoista vertaisarvioituja artikkeleita aikavälillä 2011-2021. Lisäksi etsimme hauissa artikkeleita, jotka olivat vapaasti tai Tampereen yliopistoyhteisön TUNI-tunnuksilla saatavissa verkosta. Rajasimme pois myös muut kuin suomen-, englannin- tai ruotsinkieliset artikkelit. Aikarajauksena käytimme 2011 eteenpäin, koska VITEK MS -laite on tullut markkinoille 2011.

Teimme artikkelihaun 11.3.2021 Tampereen yliopistoyhteisön TUNI-verkossa, joka mahdollisti pääsyn ilmaiseksi useampiin artikkeleihin. Hakusanojen erotteiluun ja lajitteluun käytimme Boolean operaattoreita. Haut tehtiin kolmessa kirjallisuustietokannassa; Medline Ebscossa, Medline Ovidissa ja Andorissa. Tietokannoissa tuli samoja tuloksia; kaikki Medline Ebscossa saadut tulokset löytyivät myös Medline Ovidin tietokannasta. Teimme lisäksi manuaalisen jälkihaun 8.5.2021, jossa etsimme artikkeleita, jossa olisi käytetty VITEK MS v3.2 -tietokantaversiota. Käytimme Google-hakukonetta, ja hakusanana oli "VITEK MS v3.2 identification". Haulla löysimme vertaisarvioidun tieteellisen artikkelin, joka oli julkaistu huhtikuussa 2021 SpringerLink -verkkojulkaisussa. Kuviossa 6 esitetään hakutulosten määrät eri tietokannoista.



KUVIO 6. Hakutulosten määrä.

Valmiiden aineistojen ja myös aiemman tutkimuksen käytössä on aina huomioitava lähdekritiikki. Hirsijärvi, Remes ja Sajavaara (2014, 113–114) luettelevat kirjassa Tutki ja kirjoita seuraavat kohdat, jotka tulee arvioida osana lähdekritiikkiä: kirjoittajan tunnettuus ja arvostettuus, lähteen ikä ja lähdetiedon alkuperä, lähteen uskottavuus ja julkaisijan arvovalta ja vastuu, sekä lähteen totuudellisuus ja puolueettomuus. Kankkunen ja Vehviläinen-Julkunen (2017, 95) tarkastelevat kirjallisuuden valintaa hoitotieteen tutkimuksen näkökulmasta. He lisäävät listaan seuraavat asiat: kirjallisuuden kattavuus, monitieteellisyys, lähteiden alkuperäisyys, objektiivisyys, otoskoot, tutkittavien valikoituminen, metodisten valintojen soveltuvuus ja tulosten uskottavuus.

Teimme haetuille artikkeleille rajausta: ensin artikkelin kielen perusteella, ja seuraavaksi otsikon perusteella, sekä lopulta artikkelin abstraktin perusteella. Rajasimme pois muut kuin englanninkieliset artikkelit, eikä yhtään ruotsin- tai suomenkielistä artikkelia haussa saatu. Tärkeä valintakriteeri oli myös tutkimuksessa käytetty tietokanta. Hyväksyimme aineistoon vain kliinisen käytön IVD-tietokannalla tehdyt tutkimukset. Pyrimme tarkastelemaan kriittisesti tutkimuksissa käytettyjen aineistojen kokoa: jos oli tutkittu yleisiä taudinaiheuttajamikrobeja, niin näytemäärän tuli olla useita satoja, mutta harvinaisempien kohdalla hyväksyimme pienemmästäkin aineistosta tehdyn tutkimuksen mukaan. Yleensä pienemmällä näytemäärällä tehdyissä tutkimuksissa olikin potilasnäytteiden lisäksi kaupallisia tunnettuja mikrobikantoja lisäämässä tutkimuksen luotettavuutta.

Andorin artikkelihaussa jouduimme tekemään eniten rajausta, koska sieltä tuli paljon tuloksia, jotka olivat elintarvike- ja ympäristötekniikan sekä eläinlääketieteen alalta, tai eivät olleet relevantteja kliinisen mikrobiologian näkökulmasta. Lisäksi oli artikkeleita, joissa tutkimus oli tehty vain muutaman potilastapauksen perusteella, emmekä hyväksyneet niitä, sillä näytemäärä oli niin pieni ja tutkimuksen kattavuus vähäinen.

Artikkelien valinnassa käytimme rajauskriteerinä myös sitä, oliko VITEK MS -laitteen tunnistuskyky verrattu kilpailevaan samaa menetelmää käyttävään laitteeseen, vai onko vertailu tehty eri menetelmään, ja hylkäsimme artikkelit, joissa vertailtiin kahden eri laitevalmistajan MALDI-TOF-laitetta. Laitevertailujen poisjättämisen syynä oli ensisijaisesti se, ettei aineisto paisu liian suureksi. Artikkelien valinnan teimme hyvin tiukoilla rajauksilla, koska aloittelevina tutkijoina emme pysty käsittelemään tässä ajassa niin suurta määrää artikkeleita kuin niitä olisi tullut väljemmällä rajauksella. Lopulliseen työhön valikoitui 12 tutkimusasetelmaltaan samankaltaista vertaisarvioitua artikkelia.

## 6.2 Artikkelien analysointi

Artikkelien analysoinnin aloitimme taulukoimalla artikkeleita niiden julkaisuvuoden ja käytetyn tietokannan perusteella, jolloin saimme muodostettua aikajanan. Taulukkoon sijoitimme tiedot näytteiden alkuperästä, esikäsittelystä, tunnistuksen varmistusmenetelmästä, sekä mitä yleisimpiä taudinaiheuttajamikrobeja oli tunnistettu ja mistä ei luotettavaa tunnistusta pystytty tekemään. Taulukoinnissa tulkitsimme yhtenäisenä lukuna virheellistä tunnistusta ja tunnistamattomuutta, koska kliinisessä käytössä virheellinen tunnistus tai tunnistamattomuus merkitsee potilaan kannalta sitä, että oikea hoito viivästyy. Aineistossa virheellinen tunnistus oli selvästi tunnistamattomuutta harvinaisempaa.

Taulukointivaiheessa ajoittain törmäsimme ongelmaan, joka oli datan laajuus, sekä tutkittujen mikrobien määrän suuruus, vaikka artikkelien rajauksessa oli käytetty tiukkoja kriteereitä. Alun perin tarkoituksenamme oli käsitellä artikkeleita niin, että vertaamme eri tietokantaversioiden kykyä tunnistaa jokin tietty mikrobi. Tavoitteenamme oli triangulaatio, jossa kuvaillaan määrällisesti joidenkin tiettyjen

taudinaiheuttajien tunnistusta eri tietokantaversioilla sekä kuvaillaan laadullisesti muuta artikkeleista saatua aineistoa. Triangulaatiossa yhdistellään kvalitatiivisia ja kvantitatiivisia tutkimusmenetelmiä aineiston käsittelyssä tai tutkimuksessa yhdistetään useamman tutkijan, aineiston, teorian, analyysiyksikön, analyysimethodin ja tieteenalan näkökulmaa yhdessä tutkimuksessa. Triangulaation avulla saadaan kokonaiskuva tutkittavasta ilmiöstä ja sillä pyritään lisäämään tutkimuksen luotettavuutta. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017. 75-78)

Aineiston käsittelyn aikana huomasimme aineiston kvantitatiivisen vertailun mahdottomaksi. Tutkijat olivat tutkineet vain mikrobeja, jotka bioMérieux ilmoitti kulloinkin kliinisessä käytössä olleen tietokannan tunnistavan. Tutkimuksissa tarkasteltiin vain sen hetkistä tilannetta ja tulosten vertailu mikrobitasolla osoittautui mahdottomaksi, koska samoja mikrobeja ei tutkittu seuraavaksi julkaistulla kliinisen käytön tietokannalla. Saadusta aineistosta pystyi tekemään vain kuvailevaa analyysiä sen suhteen mitä kyseisellä tietokantaversiolla pystyi tunnistamaan.

## 7 TUTKIMUSTULOKSET

### 7.1 Aineiston kuvailu

Opinnäytetyöhön valituissa artikkeleissa tutkimukset oli tehty kulloiseenkin aikaan kliinisessä käytössä olleella VITEK MS -tietokannalla. Haussa valikoitui yhteensä 12 tutkimusartikkelia. 1.0.0 -tietokannasta löysimme 2 artikkelia: Dubois ym. 2012, Dubois ym. 2013; 2.0 -tietokannasta 5 artikkelia: Westblade ym. 2013, Moon ym. 2013, Richter ym. 2013, Garner ym. 2013, Wang ym. 2014, ja 3.0 -tietokannasta löytyi 4 artikkelia: Rychert ym. 2017, Body ym. 2018, Ulger Toprak ym. 2018, Pereira & Goldani 2019. Uusimmasta 3.2 -tietokannasta löytyi yksi tutkimusartikkeli: Girard ym. 2021. Taulukossa 5 on esitetty artikkeleiden tutkimustuloksia. Tutkimuksissa oli tutkittu laitevalmistajan IVD-tietokannassa olevia mikrobeja kliinisistä potilasnäytteistä. Muutamassa tutkimuksessa (Westblade ym. 2013, Richter ym. 2013, Garner ym. 2013 Girard ym. 2021) aineistoon oli lisätty bioMérieuxin laitekehityksessä käyttämiä mikrobikantoja, jotta aineisto kattaa koko tietokannan.

bioMérieux julkaisee internetsivuillaan vain uusimman, täydennetyt tietokannan mikrobit. Julkaisuun merkitään erikseen lisätyt mikrobit sekä edellisen tietokannan mikrobit, ja lisäksi mahdolliset mikrobien nimien muutokset, jos mikrobi on esimerkiksi siirretty taksonomisesti eri sukuun (VITEK MS V3.2 Knowledge Base 2018). Dubois ym. (2012) artikkelissaan kirjoittaa VITEK MS 1.0.0 -tietokantaversio sisältyvän 586 mikrobilajin proteiinispektrin, joista bakteereita oli 508 ja muita mikrobeja 78. Seuraava 2.0 -tietokanta julkaistiin vuonna 2013 ja se sisälsi yli 700 mikrobia. 2.0 -tietokantaan oli lisätty varsinkin hiiva- ja homelajeja.

3.0 -tietokanta julkaistiin vuonna 2016 ja se sisälsi 1046 mikrobien proteiinispektrin. Tietokantaversio v3.0 sisälsi uusina mikrobeina *Nocardia* -lajeja, mykobakteereita ja rihmasieniä. Uusin 2018 Euroopassa julkaistu v3.2 -tietokantaversio sisältää 1316 mikrobia, ja siihen on lisätty lisääntyvässä määrin infektioita aiheuttavia mikrobeja, kuten *Candida auris* ja *Elizabethkingia anophelis*.

TAULUKKO 5: Tiedonhaussa valitut artikkelit taulukoituna.

Artikkeli	Julkaisu- vuosi	Käytetty ohjelmisto- versio	Tutkitut mikrobit	Näyte- määrä	Tunnistettu lajitasolle	Tunnistettu sukutasolle	Näytteet, joita ei tunnistettu luotettavasti
Dubois ym. Performances of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for rapid identification of bacteria in routine clinical microbiology	5/2012	1.0.0	Yleisiä taudinaiheuttajamikrobeja, mm. enterobakteereja, ei-fermentoivia gram-negatiivisia sauvoja, muita gram-negatiivisia bakteereja, stafylokokkeja sekä niiden sukulaislajeja, anaerobilajeja, ja gram-positiivisia sauvoja	767	665 (86.7%)	63 (8.2%)	39 (5.1%)
Dubois ym. Identification of clinical Streptococcus pneumoniae isolates among other alpha and nonhemolytic streptococci by use of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system.	4/2013	1.0.0	Pneumokokkeja, muita <i>S. mitis</i> -ryhmän streptokokkeja, ei- <i>S. mitis</i> -ryhmän streptokokkeja, ja joitain gram -positiivisia sukulaisbakteerilajeja	703	663 (94,3%)	ei ole ilmoitettu tunnistusta sukutasolle	40 (5,7%)
Westblade ym. Multicenter study evaluating the Vitek MS system for identification of medically important yeasts.	5/2013	2.0	Kliinisesti merkittäviä <i>Candida</i> ja ei- <i>Candida</i> -hiivoja	508 (404= <i>Candida</i> , 104= ei- <i>Candida</i> )	<i>Candida</i> 393 (97,3%) ei- <i>Candida</i> 99 (95,2%)	<i>Candida</i> 3 (0,7%) ei- <i>Candida</i> 0	<i>Candida</i> 8(1,9%) ei- <i>Candida</i> 5 (4,8%)
Moon ym. Performance of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry system for identification of Gram-positive cocci routinely isolated in clinical microbiology laboratories.	6/2013	2.0	Tutkittu gram-positiivisia kokkeja mm. stafylo-, entero- ja streptokokkeja, sekä <i>Viridans</i> -ryhmän streptokokkeja	424	415 (97.9%)	3 (0.7%)	6 (1.4%)
Richter ym. Identification of Enterobacteriaceae by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry using the VITEK MS system.	7/2013	2.0	Enterobakteereja	965	809 (83.8%)	124 (12.8%)	32 (3.2%)
Gamer ym. Multi-centre evaluation of mass spectrometric identification of anaerobic bacteria using the VITEK MS system.	7/2013	2.0	Gram-positiivisia ja -negatiivisia anaerobisia bakteereja	651	594 (91.2%)	8 (1.3%)	49 (7.5%)
Wang ym. Performance of mass spectrometric identification of bacteria and yeasts routinely isolated in a clinical microbiology laboratory using MALDI-TOF MS.	2/2014	2.0	Enterobakteereja, ei-fermentoivia gram-negatiivisia sauvoja, gram-positiivisia kokkeja, anaerobisia sauvoja, ja muita kliinisesti merkittäviä bakteereja, sekä hiivoja	1181	1130 (95.7%)	42 (3.6%)	9 (0.8%)
Rychert ym. Multicenter Evaluation of the Vitek MS v3.0 System for the Identification of Filamentous Fungi.	1/2018	3.0	Homesieniä	1601	1387 (91%)	27 (2%)	106 (7%)
Body ym. Evaluation of the Vitek MS v3.0 Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry System for Identification of Mycobacterium and Nocardia Species.	4/2018	3.0	Mykobakteereja sekä <i>Nocardia</i> -lajeja.	963	Mykobakteerit 427 (66%) <i>Nocardiat</i> 236 (76%)	Mykobakteerit 187 (29%) <i>Nocardiat</i> 44 (14%)	Mykobakteerit 37 (6%) <i>Nocardiat</i> 32 (10%)
Ulger Toprak ym. Performance of mass spectrometric identification of clinical Prevotella species using the VITEK MS system: A prospective multi-center study.	5/2018	3.0	<i>Prevotella</i> -lajeja	508	422 (83.1%)	37 (7,3%)	49 (9.5%)
Pereira ja Goldani. Integrating Bacterial Identification and Susceptibility Testing: A Simple and Rapid Approach to Reduce the Turnaround Time in the Management of Blood Cultures.	10/2019	3.0	Gram-positiivisia ja -negatiivisia bakteereja veriviljelyistä	524	459 (87.3%)	7 (1.3%)	58 (11%)
Girard ym. Multicenter evaluation of the VITEK MS matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of bacteria, including Brucella, and yeasts.	4/2021	3.2	Kliinisesti merkittäviä gram-positiivisia ja -negatiivisia bakteereja, mukaan lukien <i>Brucella</i> , sekä hiivoja	1172	Gram+ ja hiivat 93.3% gram- 93.7%	Gram+ ja hiivat 6.1% gram- 4.7%	Gram+ ja hiivat 0.6% gram- 1.6%

## 7.2 VITEK MS 1.0.0 -tietokannalla tehdyt tutkimukset

Tietokantaversiolla 1.0.0 tehdyissä tutkimuksissa Dubois ym. (2012, 2013) tutkivat yleisiä taudinaiheuttajia. Vuonna 2012 tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että VITEK MS -tunnistus pystytään tekemään rutiinidiagnostiikassa ilman bakteerien lyysausta muurahaishapolla; sekä gramnegatiivisista että grampositiivisista bakteereista saatiin tällä tavoin hyvät spektrit. Ne bakteerit, joista saatiin heikon erotuskyvyn tulos, olivat pääasiassa sellaisia, jotka olivat samankaltaisia taudinaiheuttamiskyvyltään ja muilta biologisilta ominaisuuksiltaan, tai ne pystytään tarvittaessa erottamaan helpolla biokemiallisella testillä. Tutkimusasetelmassa testattiin myös bakteereita, joita ei tietokantaversiossa 1.0.0 ollut, ja niiden kohdalla VITEK MS antoi selkeän ”ei tunnistusta” -vastauksen. Tutkimuksen perusteella todettiin VITEK MS:n tunnistavan hyvin tietokannassa olevat mikrobit, mutta tietokannan katsottiin tarvitsevan laajentumista riittääkseen rutiinidiagnostiikan tarpeisiin. (Dubois ym. 2012)

Dubois:n vuonna 2013 tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin *Streptococcus pneumoniae* ja muita viridans- ja *S. mitis* -ryhmän bakteereita tietokantaversiolla 1.0.0. Tutkimuksessa tunnistettiin hyvin pneumokokkilajit ja viridans-ryhmän streptokokit. *S. mitis*-ryhmässä oli lajeja, joita ei tunnistettu tai tunnistettiin vain ryhmätasolle. (Dubois ym. 2013)

## 7.3 VITEK MS 2.0 -tietokannalla tehdyt tutkimukset

Tietokantaversioon 2.0 oli lisätty hiivoja ja homeita. Westblade ym. (2013) tutki kliinisesti merkittävien hiivojen tunnistusta VITEK MS -laitteella ja sen tietokantaversio 2.0:lla. Suurimman osan hiivainfektioista aiheuttaa neljä *Candida*-lajia; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ja *C. parapsilosis*, joista kaikki tunnistettiin tutkimuksessa lähes 100-prosenttisesti, ja yli 96% kaikista näytteistä tunnistettiin lajitasolle. Tutkijat käyttivät muurahaishappolyysausta suoraan näytteen päälle pipetoituna ennen matriisiliuoksen pipetointia, mikä nopeutti näytekäsittelyä. Tämä ei ollut vielä laitevalmistajan suositama näytekäsittely, vaan yleisesti erillisenä työvaiheena hiivanäyte lyysattiin ja pelletoititiin. Tutkimuksessa todettiin VITEK



MS -tunnistuksen tällä tavoin olevan tarkka, ja nopeuttavan hiivojen tunnistusta verrattuna perinteisiin menetelmiin. (Westblade ym. 2013)

Moon ym. (2013) valitsi tutkimuskohteeksi grampositiiviset kokit, koska aiemmissa tutkimuksissa oli keskitytty enemmän VITEK MS -laitteen kykyyn tunnistaa muita bakteereita. Tutkimuksessa tunnistettiin VITEK MS v2.0 -tietokannalla 97,9% tutkituista grampositiivisista kokeista: kaikki enterokokit, 97,2% stafylokokeista ja 97,8% streptokokeista. Tietokanta v2.0 sisälsi koagulaasinegatiivisia bakteereita, jotka tunnistettiin sillä hyvin, ja joiden tunnistamisessa on vaikeuksia perinteisin menetelmin, esim. VITEK 2 ei onnistunut erottamaan kaikkia lajeja. Koagulaasinegatiivisten osalta kuitenkin toivottiin tietokantaan laajennusta, niin että se sisältäisi esim. *S. pettenkoferin* ja *S. warnerin*, jotka 2.0 -tietokannasta puuttuivat.

Richter ym. (2013) artikkeli keskittyy enterobakteerien tutkimiseen v2.0 -tietokannalla. Artikkelissa todetaan, että VITEK MS on hyvin tarkka tunnistamaan enterobakteereja verrattuna molekulaarisiin menetelmiin. Laajaan ja monimuotoiseen enterobakteerien heimoon kuuluu sukuja ja lajeja, joita on vaikea tunnistaa 16S rRNA-sekvensoinnilla. Esimerkiksi *E. colia* ja *Shigellaa* ei voida erottaa VITEK MS:lla tai 16S rRNA-sekvensoinnilla, joten on jopa ehdotettu niiden uudelleenluokittelua samaksi lajiksi. Enterobakteerisuvut kuten *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ja *Pantoea* tunnistettiin pääosin hyvin, ja niille saatiin vain muutama väärä tunnistus. *Citrobacter*- ja *Enterobacter*-suvuissa oli lajeja, jotka tunnistettiin vain sukutasolle. Yleisimmin väärin tunnistettu oli *Pantoea agglomerans*, joka tunnistettiin virheellisesti 13,6% näytteistä *Enterobacter*-sukuun kuuluvaksi. *Citrobacter*-suvun lajeja tunnistettiin myös väärin: siksi *C. freundii*, *C. youngae*, *C. braakii*, *C. werkmanii* ja *C. sedlakii* tulisi kirjoittajien mukaan yhdistää *Citrobacter freundii* -kompleksiksi. (Richter ym. 2013)

Garner ym. (2013) tutki kliinisesti merkittävien anaerobisten bakteerien tunnistusta v2.0 -tietokannalla. Tutkimuksessa todettiin, että laitteen tunnistuskyvyssä erityisesti Bacteroides ja Prevotella -lajien kohdalla on tapahtunut parannusta. Artikkelin kirjoittajien mukaan aiemmalla tietokantaversioilla tehdyissä tutkimuksissa juuri anaerobiset bakteerit tunnistettiin heikoimmin.

Wang ym. (2014) artikkelissa arvioitiin kliinisesti merkittävien bakteerien ja hiivojen tunnistusta VITEK MS -laitteen 2.0 -tietokantaversiolla. Tunnistuskkyky todettiin hyväksi: kaikista näytteistä 95.7% tunnistettiin lajitasolle, ja 3.6% sukutasolle. Artikkelissa todettiin, että bakteerien ja hiivojen tunnistus MALDI-TOF -menetelmällä on halvempaa ja nopeampaa kuin perinteiset menetelmät, saman tasoisella tai paremmalla tarkkuudella. Kirjoittajat kehuvat erityisesti parantunutta hiivojen ja hiivasienien tunnistusta niiden aiheuttamien infektioiden lisääntymisen vuoksi. Rutiinidiagnostiikan käyttöön olisi kuitenkin kehitettävä tietokantoja edelleen. Kirjoittajien mukaan olisi erityisesti tärkeää kehittää luotettava tunnistus, joka erottaisi *S. typhi* muista salmonellalajeista. (Wang ym. 2014)

#### 7.4 VITEK MS 3.0 -tietokannalla tehdyt tutkimukset

Vuonna 2016 julkaistiin VITEK MS 3.0 -tietokantaversio, joka oli laajentunut hiivojen, homeiden ja sienten osalta. Tietokantaan oli lisätty uutena laajenuksena 79 kliinisesti merkittävää rihmasienilajia, ja niille oli kehitetty oma esikäsittelyprotokolla. Rychert ym. (2017) tutkimuksen mukaan VITEK MS v3.0-tietokannalla tunnistetaan hyvin tietokannassa olevat rihmasienet: 91% lajitasolle, ja lisäksi 2% sukutasolle. Dimorfiset rihmasienet pystyttiin tunnistamaan lajitasolle erinomaisesti. Joidenkin dermatofyyttien kohdalla oli vaikeuksia erottaa lajeja toisistaan, pääosin siksi, että erityisesti *Trichophyton rubrum* ja *T. violaceum* ovat geneettisesti niin lähellä toisiaan, ettei niitä aina pystytä erottamaan toisistaan MALDI-TOF -menetelmällä. VITEK MS v3.0 -tietokannan rakennuksessa oli huomioitu rihmasienten kasvun eri vaiheiden erilainen proteiinirakenne, joka ilmenee myös niiden MALDI-TOF tunnistuksen proteiinispektrissä. (Rychert ym. 2017)

Ulger Toprak ym. (2018) toteaa, että VITEK MS 3.0 -tietokantaversio tunnistaa verrattain hyvin kliinisesti merkittäviä *Prevotella*-lajeja. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 19 eri *Prevotella*-lajia. Tutkimuksessa oli mukana myös viisi tietokantaan sisältymätöntä *Prevotella*-lajia: *P. bergensis*, *P. conceptionensis*, *P. corporis*, *P. histicola* ja *P. nanceiensis*, joista osalle saatiin tunnistus sukutasolle. VITEK MS tunnisti lajitasolle 83,1% ja sukutasolle 7,3% näytteistä, hieman alle 10% näytteistä jäi tunnistamatta. Tutkijat epäilivät havaintojensa perusteella, että pigment-

tiä sisältävien *Prevotella* -lajien tunnistaminen on vaikeampaa, voimakkaasti pigmentoituneet näytteet jäivät useimmin ilman tunnistusta. Tutkijoilla ei kuitenkaan ollut tutkimustietoa pigmentin vaikutuksesta proteiinispektrin muodostumisen. Garner ym. (2013) artikkelissa oli tutkittu viiden yleisimmän *Prevotella*-lajin tunnistusta v2.0 -tietokantaversiolla. Ulger Toprak ym. (2018) totesi, että *P. intermedia* ja *P. melaninogenica*, jotka olivat Garner ym. (2013) tutkimuksen kanssa yhteisiä lajeja, oli tunnistettu 3.0 -tietokantaversiolla paremmin kuin 2.0:lla (Ulger Toprak ym. 2018)

Body ym. (2018) tutki artikkelissaan mykobakteerien ja *Nocardia*-lajien tunnistusta VITEK MS 3.0 -tietokantaversiolla. Artikkelin mukaan mykobakteerien ja *Nocardia*-lajien tunnistuksesta on onnistuttu tekemään turvallista ja luotettavaa (93%) VITEK MS -laitteella. Tutkimuksessa tutkittavat näytteet oli kasvatettu vain kiinteällä kasvatusalustalla ja esikäsittelyyn oli käytetty laitevalmistajan reagenssikittejä. Aineistossa ei ollut mukana viljelypulloissa kasvatettuja näytteitä. (Body ym. 2018)

Mykobakteereissa on paljon erilaisia ryhmiä ja komplekseja, esim. *M. tuberculosis* ja *M. abscessus* -kompleksit, joiden alalajien toisistaan erottelu on vaikeaa VITEK MS -laitteella. Samoin kuin mykobakteereita, *Nocardia*-lajeja on viime vuosikymmeninä tunnistettu lisää. Body ym. (2018) mukaan *Nocardioiden* kohdalla on merkityksellistä tunnistaa ryhmä- ja kompleksitason lisäksi lajitasolle, koska usein mikrobilääkehoito eroaa eri lajien välillä. (Body ym. 2018)

Pereira ja Goldani (2019) tutkivat veriviljelynäytteitä, painottaen nopeaa tunnistusta suoraan positiivisesta veriviljelypullosta tai lyhyen (3-4 h) kasvatuksen jälkeen. Tutkimuksessa käytettiin VITEK MS 3.0 -tietokantaversiota. Nopeassa tunnistuksessa gramnegatiiviset bakteerit tunnistettiin paremmin kuin grampositiiviset, samanlainen tilanne on perinteisillä menetelmillä. Veriviljelyissä kliinisesti merkittävintä on mikrobin nopea tunnistus. Tutkimuksessa käytetyllä käsittelytavalla säästetään jopa 24 tuntia, jolloin potilaan hoito voidaan aloittaa aiemmin, ja hoitotulokset ovat parempia. (Pereira & Goldani 2019)

## 7.5 VITEK MS 3.2 -tietokannalla tehty tutkimus

Girard ym. (2021) tutkimuksessa VITEK MS v3.2 tietokannalla tutkittujen mikro-  
bien tunnistus onnistui hyvin, tunnistusprosentti vähintään sukutasolle 98,8 %.  
*Elizabethkingia anophelis* tunnistettiin 94-prosenttisesti ja tunnistuksessa ei tullut  
virheellisiä tuloksia toisiin *Elizabethkingia*-lajeihin. Tutkijat kokivat merkityksel-  
liseksi myös *Candida auriksen* tunnistamisen lajitasolle, koska se aiheuttaa ene-  
nevässä määrin usein lääkeresistenttien kantojen aiheuttamia sairaalaepidemi-  
oita. *C. auriksen* tunnistuksessa perinteiset biokemialliset tunnistusmenetelmät  
pääsevät huonosti lajitasolle.

3.2 on ensimmäinen tietokantaversio, joka pystyy tunnistamaan *Acinetobacter  
baumannii* -kompleksin bakteereita lajitasolle ilman erityistä käsittelyä. *Brucella  
spp.*:n osalta päästiin 91% tunnistustasolle ilman erillistä tietokantaa. Samaan  
tulokseen on päästy myös muilla menetelmillä, mutta niihin tarvitaan usein erityi-  
siä tietokantoja, jotka eivät ole kaikille käyttäjille saatavissa. Tutkimuksen heik-  
koutena pidettiin sitä, ettei kaikista tutkituista mikrobeista ollut muuta kuin tutki-  
musmikrobikantoja, joista tutkijat epäilivät tunnistuksen onnistuvan paremmin.  
Kyseisiä mikrobikantoja on käytetty laitteen tietokannan rakentamisessa. Lisäksi  
osasta mikrobeista oli alle 5 eri kantaa, ja tutkijat pitivät sitä epävarmuustekijänä.  
(Girard ym. 2021)

## 8 POHDINTA

### 8.1 Aineiston arviointi

Kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä oli melko haastava valinta opinnäytetyöhömme. Löysimme tutkimuskysymykseen vastaavia artikkeleita suhteellisen hyvin, ongelmana oli mm. artikkeleissa tutkittujen mikrobilajien vähäinen näyttemäärä. Kuitenkin haasteena oli, että emme saaneet bioMérieuxilta kaikkia aiempien tietokantojen ohjekirjoja, joista olisi selvinnyt kyseisten tietokantaversioiden (1.0.0 ja 2.0) tunnistamat mikrobit. Olisimme niiden avulla voineet verrata tutkimusartikkelien tuloksia bioMérieuxin ilmoittamaan tunnistuskykyyn. Aineiston luotettavuutta oli siksi vaikeaa arvioida. Lisäksi haastetta lisäsi se, että meillä ei ole syvällistä mikrobiologian tuntemusta. Emme tiedeet esimerkiksi, mitkä lajit ovat haastavia tunnistaa, jolloin olisimme voineet tarkastella erityisesti niiden tunnistuksen kehittymistä.

Työtä tehdessämme mietimme, oliko tutkimusasetelma oikein valittu, vai olisiko aihetta voinut tutkia hakemalla artikkeleita joidenkin tiettyjen mikrobien tai mikrobiryhmien tunnistamisesta VITEK MS -laitteella ja sen eri tietokantaversioilla, ja mahdollisesti vertailla VITEK MS -laitetta ja muiden laitevalmistajien vastaavia laitteita. Nyt valitsemallamme aineistolla pystyi kuitenkin melko hyvin kuvailemaan VITEK MS -järjestelmän kehitystä.

Aineistoon tutustuessamme totesimme, että teoriaosaa on laajennettava alkupe-  
räisestä ajatuksesta VITEK MS -laitteen suorituskyvyn ja toiminnan kuvaamisesta myös näytteenkäsittelyyn, koska sillä on niin suuri merkitys laitteen tunnistuskykyyn. Näytteenkäsittelyä ja reagensseja on kehitetty toimivimmiksi laitteen markkinoilla olon aikana.

### 8.2 Eettisyys ja luotettavuus

Opinnäytetyömme eettisyyttä ja luotettavuutta vähentää se, että teoriaosassa on paljon laitevalmistajan materiaalia ja myös tutkimusosan artikkeleista useimmat

olivat ainakin osittain bioMérieuxin rahoittamia. Osassa artikkeleista oli kirjoittajia, jotka työskentelevät bioMérieuxilla, ja he myös tutkivat ja kehittävät uusia proteiinispektrejä laitteen tietokantaan. Opinnäytetyömme tarkastelun kohteena oli kuitenkin juuri VITEK MS -laite, eikä yleisesti MALDI-TOF -menetelmä, jolloin materiaali on usein juuri laitevalmistajan tuottamaa. Aineistossa oli useampi tutkimus, joilla oli haettu uudelle tietokannalle viranomaishyväksyntää kliniseen käyttöön Yhdysvalloissa. Pohdimme, olisiko saatu luotettavampaa aineistoa, jos aineistoksi olisi valittu laitevertailuja MALDI-TOF -menetelmää käyttävistä laitteista.

Tutkimusartikkeleiden mikrobinäytteiden kokonaismäärät olivat suuria, mutta lähemmin tarkasteltuna osaa lajeista ei ollut riittävästi, jotta tulokset olisivat luotettavia. Yleisiä taudinaiheuttajia oli usein riittävä määrä, mutta harvinaisempia vain muutamia näytteitä, tai joskus jopa vain yksi näyte. Tämä vähentää tutkimuksen luotettavuutta kyseisten mikrobien kohdalla. Joissain artikkeleissa oli käytetty harvinaisista mikrobeista vain bioMérieuxin antamia tietokantojen kehitykseen ja rakentamiseen käytettyjä kantoja, jolloin laite tunnistaa ne todennäköisemmin kuin kliiniset potilasnäytteet. Tämä voi antaa vääristyneen kuvan laitteen tunnistuskyvystä.

### 8.3 Yhteenveto

Opinnäytetyössämme havainnoimme VITEK MS -tietokantojen laajentuneen kaikissa tietokantapäivityksissä ja laitteen tunnistuskyky on parantunut. Tietokannat eivät kuitenkaan ole koskaan täysin valmiita ja kehitystä joudutaan tekemään koko ajan myös rutiinidiagnostiikan tarpeisiin. Suuri osa tavallisista taudinaiheuttajista pystytään tunnistamaan VITEK MS -laitteella nopeasti ja luotettavasti. Laitteen tunnistus- ja erotuskyky on kuitenkin puutteellinen joidenkin geneettisesti hyvin lähellä toisiaan olevien mikrobien kohdalla, koska niiden samankaltaisuuden takia niistä ei saada riittävän erilaisia proteiinispektrejä laitteen vertailtavaksi.

VITEK MS -laitteen käyttäjän ammattitaidolla on paljon merkitystä potilaan hoidolle. Perinteisillä menetelmillä mikrobiologian laboratorioissa työntekijältä on vaadittu valtavasti tietoa ja ammattitaitoa mikrobien tunnistukseen erilaisista näy-

temateriaaleista. Ammattitaidon merkitys ei ole kadonnut, vaikka VITEK MS -laitteen käyttö onkin verrattain helppoa. Ennen näytteen tutkimista VITEK MS -laitteella mikrobikasvustoa tarkastellaan makroskooppisesti, osa näytteistä myös värjätään ja mikroskopoidaan. Näin saadaan ajatus mahdollisesta taudinaiheuttajasta, ja VITEK MS -laitteella varmistetaan tai kumotaan visuaalinen tunnistus.

Ammattitaidon merkitys korostuu silloin, kun laite antaa heikon erotuskyvyn vastauksen tai ”ei tunnistusta” -vastauksen. Taudinaiheuttajien tunnistus vaatii moniammatillista yhteistyötä: bioanalyttikko työskentelee mikrobiologian laboratoriossa aina yhteistyössä mikrobiologien ja lääkärin kanssa. Työntekijän on tunnettava eri näytemateriaaleille tyypilliset patogeenit ja mahdolliset kontaminaatiomikrobit, sekä pystyttävä käyttämään myös molekulaarisia tai biokemiallisia tunnistusmenetelmiä silloin, kun tunnistusta ei ole saatu VITEK MS -järjestelmällä.

MALDI-TOF -menetelmän uusia sovelluksia on jo alettu miettiä, ja joitain tutkimuksiakin on tehty esimerkiksi antibioottiresistenttien mikrobien tunnistamisesta, mikrobikantojen tyypityksestä ja virulenssimarkkerien havaitsemisesta (Oviaño & Rodríguez-Sánchez 2021). Tutkimuskäyttöön tarkoitetulla RUO/Saramis-tietokannalla tehdään edellä mainitun kaltaisia tutkimuksia. Mielestämme MALDI-TOF -menetelmän uudet, ei vielä kliinisessä käytössä olevat sovellukset voisi olla mielenkiintoinen aihe opinnäytetyölle.

## LÄHTEET

- Dubois, D., Grare, M., Prere, M., Segonds, C., Marty, N., & Oswald, E. 2012. Performances of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for rapid identification of bacteria in routine clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(8), 2568-2576. doi:<https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00343-12>
- Dubois, D., Segonds, C., Prere, M., Marty, N., & Oswald, E. 2013. Identification of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates among other alpha and nonhemolytic streptococci by use of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(6), 1861-1867. doi:<https://dx.doi.org/10.1128/JCM.03069-12>
- Garner, O., Mochon, A., Branda, J., Burnham, C., Bythrow, M., Ferraro, M., Ginocchio, C., Jennemann, R., Manji, R., Procop, G.W., Richter, S., Rychert, J., Sercia, L., Westblade, L., Lewinski, M. 2013. Multi-centre evaluation of mass spectrometric identification of anaerobic bacteria using the VITEK® MS system. *Clinical Microbiology & Infection*, 20(4), 335-339. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12317>
- Girard, V., Mailler, S., Welker, M., Arzac, M., Cellière, B., Cotte-Pattat, P., Chatellier, S., Durand, G., Béni, A.-M., Schrenzel, J., Miller, E., Dussuoulier, R., Dunne, W.M., Butler-Wu, S., Saubolle, M.A., Sussland, D., Bell, M., van Belkum, A., Deol, P. 2016. Identification of *Mycobacterium* spp. and *Nocardia* spp. from solid and liquid cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 86(3), 277-283. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.027>
- Girard, V., Monnin, V., Giraud, D., Polsinelli, S., Caillé, M., Procop, G. W., Tuohy, M., Wilson, D., Richter, S.S., Kiss, K., Clem, K., Tolli, N., Bridon, L., Bradford, C., Blamey, S., Li, J., Pincus, D. H. 2021. Multicenter evaluation of the VITEK MS matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of bacteria, including *Brucella*, and yeasts. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, doi:10.1007/s10096-021-04242-1
- Gross, J. H. 2017. *Mass spectrometry: A textbook*. Cham: Springer International Publishing. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-54398-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-54398-7_4)
- Harju, I., & Grönroos, J. O. 2020. MALDI-TOF-massaspektrometria kliinisessä mikrobiologiassa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 136(15), 1660-7. Saatavilla: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15709>
- Hirsjärvi, S., Remes, P., & Sajavaara, P. 2014. *Tutki ja kirjoita*, 19. uud. painos. Helsinki: Tammi.
- Hou, T., Chiang-Ni, C., & Teng, S. 2019. Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(2), 404-414. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.001>



Johansson, K. 2007. Kirjallisuuskatsaukset – huomio systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen. Teoksessa Johansson K., Axelin, A., Stolt, M. & Ääri, R-L. (toim.) Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turku: Turun yliopisto

Kankkunen, P., & Vehviläinen-Julkunen, K. 2017. Tutkimus hoitotieteessä (3. painos). Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Lehtiö, L. & Johansson E. 2016. Järjestelmällinen tiedonhaku hoitotieteessä. Teoksessa Stolt, M., Axelin, A. & Suhonen, R. (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto

Martin, I. W. 2016. Mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory. Kirjassa H. Nair, & W. Clarke (toim.), Mass spectrometry for the clinical laboratory. San Diego: Elsevier Science & Technology. Vaatii kirjautumisen. Saatavilla: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/tampere/detail.action?docID=4732256>

Mesureur, J., Arend, S., Cellière, B., Courault, P., Cotte-Pattat, P., Totty, H., Deol, P., Mick, V., Girard, V., Touchberry, J., Burrowes, V., Lavigne, J-P., O'Callaghan, D., Monnin, V., Keriél, A. 2018. A MALDI-TOF MS database with broad genus coverage for species-level identification of brucella. PLOS Neglected Tropical Diseases, 12(10), e0006874. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006874>

Moon, H., Lee, S. H., Chung, H., Lee, M., & Lee, K. 2013. Performance of the vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry system for identification of gram-positive cocci routinely isolated in clinical microbiology laboratories. Journal of Medical Microbiology, 62(Pt 9), 1301-1306. doi:<https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.062950-0>

Munukka, E., & Eerola, E. 2020. Bakteerien tyypitys rutiinidiagnostiikassa. Kirjassa T. Heikkinen, A. Järvinen, S. Meri, O. Vapalahti, J. Vuopio & T. Ahola (toim.), Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. 1, mikrobiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Niela-Vilén, H. & Hamari, L. 2016. Järjestelmällinen tiedonhaku hoitotieteessä. Teoksessa Stolt, M., Axelin, A. & Suhonen, R. (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto

Oviaño, M., & Rodríguez-Sánchez, B. 2021. MALDI-TOF mass spectrometry in the 21st century clinical microbiology laboratory. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (English Ed.), 39(4), 192-200. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.02.016>

Pereira, D. C., & Goldani, L. Z. 2019. Integrating bacterial identification and susceptibility testing: A simple and rapid approach to reduce the turnaround time in the management of blood cultures. BioMed Research International; Biomed Res Int, 2019, 8041746-6. doi:10.1155/2019/8041746

Richter, S. S., Sercia, L., Branda, J. A., Burnham, C-A. D., Bythrow, M., Ferraro, M. J., Garner, O.B., Ginocchio, C.C., Jennemann, R., Lewinski, M.A., Manji, R., Mochon, A.B., Rychert, J.a., Westblade, L.F., Procop, G. W. 2013. Identification of enterobacteriaceae by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-

flight mass spectrometry using the VITEK MS system. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(12), 1571-1578.  
doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1912-y>

Rychert, J., Slechta, E. S., Barker, A. P., Miranda, E., Babady, N. E., Tang, Y-W., Gibas, C., Wiederhold, N., Sutton D., Hanson, K. E. 2018. Multicenter evaluation of the vitek MS v3.0 system for the identification of filamentous fungi. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(2), 02.  
doi:<https://dx.doi.org/10.1128/JCM.01353-17>

Salminen, A. 2011, Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopisto. Luettu 2.5.2020. Saatavilla: [https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn\\_978-952-476-349-3.pdf](https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf)

Stolt, M., Axelin, A., & Suhonen, R. 2016. Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto.

THL. 2019. Mikrobikantakokoelmaan lähetettävät näytteet. Päivitetty 13.12.2019. Luettu 18.8.2021. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/seurantajarjestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri/mikrobikantakokoelmaan-lahetettavat-naytteet>

Ulger Toprak, N., Alida C M, V., Urban, E., Wybo, I., Justesen, U. S., Jean-Pierre, H., Morris, T., Akgul, O. Kulekci, G., Soyletir, G., Nagu, E., ESCMID Study Group for Anaerobic Infections (ESGAI). 2018. Performance of mass spectrometric identification of clinical *Prevotella* species using the VITEK MS system: A prospective multi-center study. *Anaerobe*, 54, 205-209.  
doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.05.016>

van Belkum, A., Welker, M., Pincus, D., Charrier, J. P., & Girard, V. 2017. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical microbiology: What are the current issues? *Annals of Laboratory Medicine*, 37(6), 475-483. doi:10.3343/alm.2017.37.6.475

VITEK® MS Instrument User Manual. 2015. Ladattu 3.5.2021. Verkkodokumentti. Saatavilla: <https://resourcecenter.biomerieux.com/shared/NjM5MTg0NjlsVXNlciBmYU51YWwgLSA0NTAxLTlxODQgLS-BEiC0gZW4gLSBWSVRFSyBNUyBDbGluaWNhbCBVc2UucGRm>

VITEK® MS Software User Manual. 2018. Ladattu 3.5.2021. Verkkodokumentti. Saatavilla: <https://resourcecenter.biomerieux.com/shared/MTE4NDQ5MTcyLFVzZXIqTWFudWFsIC0gMTYxMTUwLTExMjQgLS-BBiC0gZW4gLSBWSVRFSyBNUyBTb2Z0d2FyZSAiEN-saW5pY2FsIFVzZS5wZGY=>

VITEK® MS V3.2 Knowledge Base. 2018. Ladattu 3.5.2021. Verkkodokumentti. Saatavilla: <https://resourcecenter.biomerieux.com/shared/OTAwMTkwNT-csVXNlciBmYU51YWwgU3VwcGxlbWVudHMgLSAxNjExNTAtOTI0IC0gQSA-tlGVuIC0gVklURUsqTVMgQ2xpbmlyYWwgVXNlIC0gVjMuMi-BLbm93bGVkZ2UgQmFzZS5wZGY=>

VITEK® MS Workflow User Manual. 2018. Ladattu 3.5.2021. Verkkodokumentti. Saatavilla: <https://resourcecenter.biomerieux.com/sha->

[red/MTE4NDU3MDYyLFVzZXIqTWFudWFsIC0gMTYxMTUwLTEzMDQgLS-BBIC0gZW4gLSBWSVRFSyBNUyAtIFdvcmtmbG93IC0gQ2xpbmljY-WwgVXNlLnBkZg==](https://doi.org/10.1185/j.issn.2072-1439.2014.02.17)

Wang, W., Xi, H., Huang, M., Wang, J., Fan, M., Chen, Y., Shao, H., Li, X. 2014. Performance of mass spectrometric identification of bacteria and yeasts routinely isolated in a clinical microbiology laboratory using MALDI-TOF MS. *Journal of Thoracic Disease*, 6(5), 524-533.  
doi:<https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.17>

Westblade, L. F., Jennemann, R., Branda, J. A., Bythrow, M., Ferraro, M. J., Garner, O. B., Ginocchio, C.C., Lewinski, M.A., Manji, R., Mochon, A.B., Procop, G.W., Richter S.S., Rychert, J.A., Sercia, L., Burnham, C. D. 2013. Multi-center study evaluating the Vitek MS system for identification of medically important yeasts. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(7), 2267-2272.  
doi:<https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00680-13>

Zimmermann, S. 2015. MALDI-ToF. Kirjassa J. Popp, & M. Bauer (toim.), *Modern techniques for pathogen detection* (pp. 221-252). Weinheim, Germany: Wiley Blackwell.

## LIITTEET

Liite 1. Lista muilla menetelmillä varmistettavista mikrobeista

VITEK MS tunnistus varmistettava aina toisella menetelmällä
<i>Brucella</i> spp
<i>Coccidioides immitis/posadasii</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Cladophialophora bantiana</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Cryptococcus gattii</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
<i>Salmonella enterica</i> ssp <i>arizonae</i>
<i>Salmonella enterica</i> ssp <i>diarizonae</i>
<i>Salmonella enterica</i> ssp <i>enterica</i>
<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>
<i>Helicobacter pylori</i>

Taulukko muokattu VITEK MS V3.2 Knowledge Base (2018) -ohjekirjasta.