



Genomitieto ja postoperatiivinen kipu

Integroitu kirjallisuuskatsaus

Larissa Jokelainen

Marika Nieminen

OPINNÄYTETYÖ
Toukokuu 2022

Terveyden edistämisen ylempi ammattikorkeakoulututkinto
Terveyden edistäminen

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Terveyden edistämisen ylempi ammattikorkeakoulututkinto
Terveyden edistäminen

JOKELAINEN, LARISSA & NIEMINEN, MARIKA:
Genomitieto ja postoperatiivinen kipu

Opinnäytetyö 56 sivua, joista liitteitä 8 sivua
Huhtikuu 2022

Genomilääketiede muokkaa tulevaisuuden hoitomuotoja. Se on nopeasti kehittyvää ja hoitotyön ammattilaiset tarvitsevat lisää tietoa genomilääketieteestä ja sen hyödyntämisestä potilaiden hoidossa. Postoperatiivisella kivunhoidolla pyritään vähentämään sekä inhimillisistä kärsimystä että kivun aiheuttamia komplikaatioita. Tämän integroidun kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tuottaa lisää tietoa genomitutkimuksen tulosten hyödyntämisestä postoperatiivisen kivun hoidossa.

Integroitu kirjallisuuskatsaus toteutettiin PubMed, Cinahl ja Scopus tietokantoihin. Alkuperäistutkimusten valinta toteutettiin ennalta määriteltyjen sisäänotto- ja poissulkukriteerien mukaisesti. Tietokannoista saadun aineiston valinnassa käytettiin Rayyan -ilmaisoftaa. Laadunarvioinnin jälkeen lopulliseen katsaukseen valittiin kymmenen kansainvälistä alkuperäistutkimusta.

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan todeta, että ihmisen genotyyppillä on vaikutusta potilaan tuntemaan postoperatiiviseen kipuun, kipulääkityksen kulutukseen sekä kipulääkityksen tehoon. Jatkotutkimuksia tarvitaan esimerkiksi potilaan etnisen taustan vaikutuksen kipulääkityksen tarpeeseen sekä hoitotyön ammattilaisten tiedon lisäämiseksi.

Opinnäytetyö on tehty osana Tampereen ammattikorkeakoulun Profitu-hanketta.

Asiasanat: kivun hoito, postoperatiivinen, genomitieto, yksilöllinen lääkehoito

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Master's Degree Programme in Health Promotion

JOKELAINEN, LARISSA & NIEMINEN, MARIKA:
Genomic Information and Postoperative Pain

Master's thesis 56 pages, appendices 8 pages
April 2022

Genomic medicine is progressing rapidly, and healthcare professionals do not have enough knowledge about genomic medicine and its use in patient care. Opioids are often used in and after surgery. The goal of postoperative pain management is to relieve suffering, prevent or reduce complications from pain, and enhance rehabilitation. The purpose of this integrated systematic literature review was to provide additional information on the utility of genetic research in the treatment of pain in a postoperative patient.

The selection of the original studies was performed according to pre-established inclusion and exclusion criteria. The material from three databases PubMed, CINAHL and Scopus were analyzed by using free Rayyan –computer software. After quality assessment ten international and original studies were selected in for the final review.

Based on this review of the literature, it can be said that genotype is significant, for both pain medication consumption and pain awareness. Further research is needed to clarify racial differences and to produce nursing knowledge.

This study was conducted as part of Tampere university of Applied Sciences – Profitu project.

Key words: pain, postoperative pain, genome, personalized medicine

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	6
2	POSTOPERATIIVINEN KIPU	8
	2.1 Kipu	8
	2.2 Leikkaus ja sen jälkeinen kipu	9
	2.3 Kivunhoidossa käytetty lääkitys	10
3	GENOMITIETO POSTOPERATIIVISESSA KIVUNHOIDOSSA	13
	3.1 Genomi ja genomitieto	13
	3.2 Kipuun vaikuttavat geenit	14
	3.3 Yhteenveto katsauksen teoreettisesta viitekehystä	16
4	TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYS 17	
5	TUTKIMUSMENETELMÄ JA TUTKIMUKSEN TOTEUTUS	18
	5.1 Integroitu kirjallisuuskatsaus	18
	5.2 Hakustrategia ja hakusanat	19
	5.3 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit	22
	5.4 Aineiston valinta	23
	5.5 Aineiston laadunarviointi	26
	5.6 Aineiston analysointi	27
6	TULOKSET	28
	6.1 Aineiston kuvaus	28
	6.1.1 Genomitutkimus postoperatiivisessa kivunhoidossa	30
	6.1.2 Geenitiedon yhteys potilaan tuntemaan kivun voimakkuuteen	30
	6.1.3 Geenitiedon vaikutus kipulääkkeen tarpeeseen	31
	6.1.4 Geenitiedon vaikutus potilaan tuntemaan kipulääkityksen tehoon	32
	6.1.5 Kivunhoidon suunnittelu geenitiedon pohjalta	32
7	POHDINTA	33
	7.1 Tulosten tarkastelu	33
	7.2 Eettiset näkökulmat	34
	7.3 Luotettavuuden arviointi	36
	7.4 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet	39
	LÄHTEET	42
	LIITTEET	49
	Liite 1. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset.	49
	Liite 2. PRISMA-tarkistuslista	52
	Liite 3. JBI-kriteerit kohorttitutkimukselle	53

Liite 4. JBI-kriteerit poikkileikkaustutkimukselle	54
Liite 5. Kohorttitutkimusten laadunarviointitaulukko	55
Liite 6. Poikkileikkaustutkimusten laadunarviointitaulukko	56

1 JOHDANTO

Genomilääketiede muokkaa tulevaisuuden lääketiedettä. Se edistyy nopeasti ja terveydenhuollossa tarvitaan enemmän ymmärrystä genomilääketieteen eettisistä, oikeudellisista tai sosiaalista seurauksista, jotka voivat vaikuttaa lääketieteen harjoittamiseen ja tiedon jakamiseen potilaiden kanssa. Kuten kaikilla nopeasti muuttuvilla lääketieteen aloilla, genomilääketieteessä tarvitaan enemmän näyttöön perustuvia tutkimuksia, koska kliininen näyttö on jäljessä tieteellisestä näytöstä. (Roth 2019.)

DNA:n teorian kehitys huipentui yli 60-vuotta sitten julkaistuun DNA:n molekyyli-rakenteeseen. Yhdysvaltalainen lääketieteen tutkija Oswald Avery havaitsi vuonna 1944 että DNA on geneettinen materiaali ja hieman myöhemmin biokeemisti Erwin Chargaff osoitti, että DNA:n rakenteeseen sisältyvät emäkset noudattivat tiettyä lakia. Nämä havainnot johtivat tutkijayhteisön DNA:n kaksoiskierrerakenteen löytämiseen vuonna 1953. (Portin 2014.)

Geenitietoa voidaan hyödyntää potilaiden hoidossa. Geenitiedon avulla yksilöllisten valintojen tekeminen, sairauksien hoidon kohdentaminen, diagnostiikan tarkentuminen sekä parhaimman hoidon valinta on mahdollista. Ihmisen perimän tuntemus auttaa henkilölle tehokkaan ja sopivan lääkkeen valinnassa. (Genomikeskus N.d.; Borry, Bentzen, Budin-Ljøsne, Cornel, Howard, Feeney, Jackson, Mascalzoni, Mendes, Peterlin, Riso, Shabani, Skirton, Sterckx, Vears, Wjst & Felzmann 2018.)

Postoperatiivinen kipu on merkittävä terveyshaitta, johtuen lisääntyvistä toimenpiteistä sekä hoitojen tehottomuudesta. Kaikilla leikkauksesta toipuvilla potilailla on akuuttia postoperatiivista kipua, joka yleensä vähenee toipumispäivien lisääntyessä. Genomitutkimus on auttanut tunnistamaan perinnöllisiä tekijöitä, jotka saattavat altistaa potilasta postoperatiiviselle kivulle. (Palada 2018.) Uusia genomitutkimukseen pohjautuvia hoitomuotoja harkittaessa tulee muistaa laki potilaan asemasta ja oikeuksista (1992/785), joka määrittelee, että potilaalla on oikeus saada terveydentilastaan selvitys, tietoa hoidon merkityksestä, erilaisista

hoitovaihtoehdoista sekä näiden vaikutuksesta. Myös hoidosta päättämiseen vaikuttavista asioista on annettava selvitys hoitopäätöksen tueksi (Finlex. 17.8.1992 /785).

Yksilöllistetty lääkehoito tarkoittaa, että oikea lääke tavoittaa oikean potilaan oikea-aikaisesti sekä oikealla annostuksella. Yksilöllistetystä lääkehoidosta tähdätään yhdellä tai useammalla lääkkeellä taudin syihin molekyylitasolla, huomioiden potilaan ikä, elämäntilanne, elintoiminnot sekä geneettiset ominaisuudet. Kehitteillä on järjestelmiä genomitiedon tarjoamiseksi lääkäreille, joka helpottaisi päätöksentekoa yksilöllistetyn lääkehoidon toteuttamiseksi. Jokainen potilas omaa yksilölliset geneettiset muutokset, joiden perusteella lääkehoitoa voitaisiin kohdentaa oikein. Yksilöllistettyt hoidot ovat kalliita, sekä niihin liittyy eettisiä kysymyksiä, joiden ratkaisu vaatii yhteisiä pelisääntöjä. (Kallio & Pylkkänen 2019.)

Tämän integroidun kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kuvata, minkälaista tietoa genomitutkimus voi tuottaa postoperatiiviseen kivunhoitoon. Opinnäytetyön tavoitteena on tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää genomitiedon mahdollisuuksien jalkauttamisesta hoitotyöhön ja näin tuoda ajankohtaista ja uutta tietoa potilashoitoa toteuttaville hoitajille. Opinnäytetyö on osa Profitu-hanketta, joka on Tampereen ammattikorkeakoulun ja opetus- ja kulttuuriministeriön yhteisesti rahoittama hanke.

2 POSTOPERATIIVINEN KIPU

2.1 Kipu

Akuuttia kipua esiintyy kolmea eri tyyppiä, joita emme normaalisti erittele. Ensiksi on kipua, jota esiintyy suojaavana reaktiona, kun koskemme kuumaan, kylmään tai terävään. Tämän kivun tarkoituksena on suojata elimistöä vaurioilta ja sitä kutsutaan myös nosiseptiiviseksi kivuksi. Toisena kiputyypinä voidaan eritellä myös toinen suojaava kipuaistimus, joka syntyy kudonvaurion seurauksena. Tätä kiputyyppeä kutsutaan tulehduskivuksi ja se estää kudonvaurion lisääntymistä aiheuttamalla kipua vaurioalueelle, jolloin varomme sitä. Kolmas kipuaistimus johtuu hermoston poikkeavasta toiminnasta ja on patologinen eli epänormaali, sairautta aiheuttava. Tällaista kipua kutsutaan myös neuropaattiseksi eli hermoston toiminnan häiriöstä johtuvaksi kivuksi tai toiminnalliseksi eli dysfunctionaaliseksi kivuksi kuten esimerkiksi ärtyvän suolen oireyhtymän aiheuttama kipu. (Woolf 2010.)

Kipu välittyy hermojärjestelmässä. Sen välittyminen jaetaan kipuärsyksen syntymiseen, kiputuntemuksen välittymiseen, sen muunteluun sekä kivun kokemiseen. Kipujärjestelmä on kokonaisuus, jossa yksittäinen hermosolu tai välittäjäaine ei itsessään kerro järjestelmän toiminnasta. (Kalso & Kontinen 2018.)

Kipua voidaan luokitella monin tavoin. Mekanismin perustuva luokittelu on apuna hoitokeinon valinnassa. Nosiseptinen kipu jakautuu somaattiseen kipuun sekä viskeraaliseen nosiseptiiviseen kipuun. Somaattinen kipu johtuu nosiseptoreiden aktivoitumisesta mekaanisen, kemiallisen tai lämmön aiheuttaman ärsyksen vaikutuksesta. Kipua välittävä ja sen aistiva järjestelmä on kuitenkin terve. Esimerkki tällaisesta kivusta on esimerkiksi tulehduskipu. Viskeraalinen kipu taas syntyy sisäelimiä hermottavien autonomisen hermoston hermosäikeiden aktivoitumisesta, esimerkiksi sappitietukoksesta johtuva kipu on tämänkaltaista. Neuropaattinen kipu taas on kipua, jossa kipua välittävässä hermojärjestelmässä on vikaa. Neuropaattisen kivun tyyppiä ovat pistely, polttava tunne, puutuneisuus ja tuntohäiriöt. Idiopaattisen kivun mekanismi on toistaiseksi tuntematon ja kipu on osa

laajaa oirekuvaa ja siihen liittyy myös psykososiaaliset tekijät. Esimerkiksi fibromyalgian aiheuttama kipu on idiopaattista. (Hamunen, Karlsson & Vainio 2018.)

2.2 Leikkaus ja sen jälkeinen kipu

Leikkaus tässä opinnäytetyössä tarkoittaa kirurgista toimenpidettä, jossa esimerkiksi poistetaan sairasta kudosta tai korjataan vaurioita, joita tapaturma on aiheuttanut (Suomisanakirja. N.d.). Leikkaukseen tulevat potilaat luokitellaan ASA-luokkiin (American Society for Anesthesiologists), jotta leikkauspäätöksen tekeminen on helpompaa. ASA-luokka määrittää karkeasti kuinka sairas potilas on ennen toimenpidettä. Asteikko tässä on yhdestä kuuteen, jossa ensimmäiseen luokkaan kuuluvat perusterveet potilaat, luokka viisi on ilman leikkausta todennäköisesti menehtyvät potilaat ja ASA 6-luokkaan kuuluvat elintenluovuttajat. (Doyle, Goyal, Bansal & Garmon 2017.)

Postoperatiivisen kivun hoidossa on ollut haasteita jo vuosia. Leikkauksista suurimman osan jälkeen esiintyy kipua, torakotomian tai mastektomian jälkeen noin puolet potilaista kokevat postoperatiivista kipua. Nykyiset ohjeet postoperatiivisen kivun hoitoon ovat yleisiä, eikä niitä personoida potilaiden mukaisesti, vaikka tiedetään, että kivun tyyppi, sijainti, voimakkuus sekä kesto vaihtelevat paljon erilaisten leikkausten jälkeen. Toimenpidekohtaiset postoperatiivisen kivunhoidon ohjeet ovat näyttöön perustuvia sekä niissä otetaan huomioon anestesiaumuoto sekä leikkaustekniikat. (Rawal 2016.)

Postoperatiivisen kivun laatu riippuu leikkauksessa aiheutuneesta kudonvauriosta, sen laadusta ja määrästä. Voimakkuus ja ominaisuudet taas riippuvat siitä, minkälaisen kudoksen vauriosta kipu johtuu. Myös potilaskohtaisilla tekijöillä on merkitystä, kivun voimakkuus sekä kesto ovat yksilöllisiä. Leikkauksen aiheuttama kipu on akuuttia, jonka hoitamisen tavoitteena on kärsimyksen lieventäminen, kivusta johtuvien komplikaatioiden estäminen tai vähentäminen sekä kivun aiheuttamien komplikaatioiden estäminen tai vähentäminen ja kuntoutuksen tehostaminen. Tärkeintä akuutin kivun hoitamisen kehityksessä on tunnistaa tavallista voimakkaampaa kipua tai kroonista kipua aiheuttavat tekijät. Kun tällaiset

tekijät tunnistetaan, potilaiden yksilöllinen, tehokas ja turvallinen kivunhoito on taattu. (Kontinen & Hamunen 2015.)

Kipua voidaan mitata erilaisilla asteikoilla. Yleisimmin käytetty mittari on VRS (verbal rating scale), jossa kipua kuvataan sanallisesti sekä NRS (numerical rating scale), jossa kivun voimakkuutta arvioidaan numeroasteikolla nolasta kymmeneen. Leikkauksenjälkeisessä kivun arvioinnissa oleellista on myös arvioida kivun voimakkuutta paikallaan tai liikuttaessa. (Kontinen & Hamunen 2015.) OBAS-asteikkoa (The overall benefit of analgesic score) voidaan käyttää myös potilaan kokonaisvaltaisen kivunhoidon arvioinnissa. Siihen sisältyy seitsemän eri kysymystä, joiden avulla arvioidaan kivun voimakkuutta, sen vaikutuksia ja potilaan omaa tyytyväisyyttä kivunlievityksen tehoon. (Lehmann, Joshi, Dirkmann, Weiss, Gulur, Peters & Eikermann 2010.)

2.3 Kivunhoidossa käytetty lääkitys

Akuuttia kipua hoidetaan kipulääkityksellä. Useimpien suurten leikkausten aiheuttaman kivun hoidossa käytetään opioideja. Tulehduskipulääkkeitä tai parasetamolia käytetään kivunhoidossa ns. peruslääkkeenä. Näillä voidaan vähentää opioidin tarvetta 20–40 %. Kortikosteroideja voidaan käyttää osana multimodaalista kivunhoitoa. Gabapentinoideja taas käytetään kivunhoidon tehostamiseen ja opioidin tarpeen vähentämiseen. NMDA-antagonisteja, pääosin ketamii-nia voidaan käyttää kivun hoidon tehostamiseen. Myös monenlaiset puudutukset auttavat akuutin kivun hoidossa. (Kontinen & Hamunen 2015.)

Fentanyyli on tehokas opioidi. Fentanyyli on nopea- ja lyhytvaikutteinen. Suoneen annosteltuna sen vaikutus alkaa miltei heti ja vaikutus on huipussaan muutamassa minuutissa. Kipua lievittävä vaikutus kestää puolesta tunnista tuntiin. Fentanyyli metaboloituu maksassa eikä sillä ole aktiivisia metaboliitteja. Lyhytvaikutteisuuksiensa takia sitä voidaan annostella toistuvasti. (Nikkola 2003.)

Hydromorfonin on semisynteettinen opioidiagonisti. Sitä käytetään postoperatiivisen kivun hoidossa. Sitä voidaan annostella suun kautta, parenteraalisesti laski-

moon, lihakseen tai ihon alle ja epiduraalisesti. Suun kautta annosteltuna vaikutus alkaa noin 30 minuutin kuluessa ja vaikutus kestää neljä tuntia. Suonensisäisesti annosteltuna vaikutus alkaa viidessä minuutissa ja maksimivaikutus saavutetaan kahdenkymmenen minuutin kuluttua. Hydromorfoni on lyhytvaikutteinen kipulääke. (Saari 2016.)

Meperidiini, tunnetummalta nimeltään petidiini on vanha opioidi. Sen vaikutus alkaa muutamassa minuutissa suonensisäisen annostelun jälkeen. Vaikutuksen kesto on noin 2–3 tuntia. Petidiini lamaa sydänlihasta ja vapauttaa histamiinia. Sillä on myös sykettä nostava, verenpainetta alentava ja sydämen pumppausvoimaa heikentävä vaikutus. Sitä ei suositella sydänpotilaiden kipulääkkeeksi. (Mildh 2000.)

Morfiini on opiaatteihin kuuluva analgeetti. Sitä annostellaan suun kautta, suonensisäisesti, ihonalaiskudokseen, spinaalisesti tai paikallisesti. Se vaikuttaa keskushermoston kautta ja on yksi voimakkaimpia tunnettuja kipulääkkeitä. (Kalso 2016.)

Oksikodonia käytetään akuutin postoperatiivisen kivun hoitoon. Se on puolisyn-teettinen opioidi. Se sitoutuu μ -opioidireseptoreihin ja aktivoi niitä. Suun kautta annosteltuna oksikodoni imeytyy hyvin, sen puhdistuma on 0,7–1 l/min ja jakautumistilavuus 3–5 l/kg. Sen puoliintumisaika on 3–5 tuntia. (Hagelberg & Olkkola 2010.)

Sufentaniili on opiaatteihin kuuluva analgeetti, eli kipulääke. Sitä käytetään anestesian induktioon eli aloitukseen, anestesian ylläpitoon sekä postoperatiiviseen kivunhoitoon. Sitä voidaan annostella suonensisäisesti tai epiduraalisesti. Postoperatiivinen annostelu on usein 30–50 mikrogrammaa ja annos toistetaan tarvittaessa. (Monk, Beresford & Ward 1988.)

Tramadoli on synteettinen kipulääke. Suun kautta annosteltuna sen vaikutus alkaa nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuutensa noin puolessatoista tunnissa. (Scott & Perry 2012.) Tramadoli soveltuu kohtalaisen voimakkaan akuutin kivun hoitoon. Se aiheuttaa vähemmän hengityslamaa kuin morfiini ja oksikodoni. Siinä

on heikko opioidivaikutus. Tramadolia annostellaan parenteraalisesti tai suun kautta. (Kalso 1999.)

3 GENOMITIETO POSTOPERATIIVISESSA KIVUNHOIDOSSA

3.1 Genomi ja genomitieto

Genomi eli perimä on kokonaisen perimätiedon sisältävää informaatiota (James 2013.) Ihmisen geenit ovat kromosomeissa, joita on jokaisessa solussa 46. Kromosomeista puolet periytyy äidiltä, puolet isältä (Kere & Knuutila 2016). Genomi sisältää kullekin eliölle tyypilliset ja eliön olemuksen määrittävät nukleiinihapot. Nukleiinihappoja käytetään tiedon siirtoon yksilöltä toiselle ja siirto voi olla pystysuuntaista eli vanhemmalta jälkeläiselle tai vaakasuuntaista eli mikrobilta toiselle. Nukleiinihappoja on pääsääntöisesti kahta eri tyyppiä, joille yhteistä on pitkäketjuinen sokerifosfaattirunko ja siihen kiinnittyvät emäksiset sivuhaarat. Nämä kaksi nukleiinihapon päätyyppiä eroavat sokeri-fosfaattirungon rakenteen osalta niin, että toisessa sokerina on deoksiriboosinukleiinihapo ja toisessa ribonukleiinihapo. Deoksiriboosinukleiinihaposta muodostuu DNA ja ribonukleiinihaposta muodostuu RNA. (Aittomäki, Moilanen & Perola 2016.) Perimän geneettinen monimuotoisuus eli polymorfismi tarkoittaa perintöaineuksen vaihtelua populaatiossa (James 2013).

DNA:n rakenteessa on neljää emästä. Ne ovat adeniini (A), tymiini (T), guaniini (G) ja sytosiini (C). RNA:ssa tymiinin tilalla on urasiili (U). Nukleiinihappojen emäsjärjestys ilmaistaan käyttämällä kirjainlyhenteitä. Emäsjärjestystä kutsutaan myös DNA:n sekvenssiksi ja emäsjärjestyksen määrittämistä sekvenssoinniksi. (Aittomäki 2016.) Yhden emäksen muutokset ovat yleisimpiä mutaatioita, yhden emäksen vaihdokset eli substituuotit voidaan luokitella kahteen ryhmään, transisioihin ja transversioihin. Transisiossa vaihtuu pyridimiiniemäs toiseen ($C \leftrightarrow T$) tai puriiniemäs ($A \leftrightarrow G$). Transversiossa pyridimiiniemäs vaihtuu puriiniemäkseen tai toisinpäin. DNA jakso voi näiden lisäksi vielä mutatoitua myös lisäämällä (insertio) tai poistamalla (deleetio) emäksiä.

Kuva 1. Yhden emäksen muutokset



Aittomäki ym. 2016 Lääketieteellinen genetiikka

3.2 Kipuun vaikuttavat geenit

Lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien toiminnassa tiedetään olevan vaihtelua johtuen perimästä. Entsyymien erilainen toiminta voi aiheuttaa jopa monikymmenkertaisia eroja lääkeainepitoisuuksiin (Paile-Hyvärinen & Niemi 2015.)

COMT-geeni tuottaa katekoli-O-metyylitransferaasia, joka puolestaan hajottaa tiettyjä keskushermoston välittäjäaineita kuten dopamiinia, adrenaliinia ja noradrenaliinia. COMT-geenin emäsjärjestyksen tietyn polymorfoosin johdosta, katekoli-O-metyylitransferaasin erityksen vähennettyä, kipulääkkeiden tarve vähenee. Suurentunut katekoli-O-metyylitransferaasin erityks COMT-geenistä, saa aikaan lisääntyneitä opioidien tarvetta. (Edwards 2006.)

OPRM1-geenin toiminta vaikuttaa μ -opioidireseptorin rakenteeseen ja toimintaan. μ -opioidireseptori on opiaattien vaikutuspaikka, ja OPRM1-geenin mutaatioilla on raportoitu vähäisempää oksikodonin kipua lievittävää vaikutusta. OPRM1-geenin yleisimmän yhden nukleotidin polymorfismin A118G yleisyys vaihtelee, ja on länsimaisessa väestössä 10–15 % tasoa ja 20–30 % maailmanlaajuisesti. (Hagelberg 2010; Edwards 2006.)

CYP2D6-geeni ohjaa sytokromi P450-entsyymien tuotantoa. Monet lääkeaineet eliminoituvat P450-entsyymien välityksellä. CYP2D6-geeni on monimuotoinen väestössä ja se voi aiheuttaa metaboliakapasiteetin vaihtelua. Lääkeaineen pitoisuus voi vaihdella 10–20 kertaisesti, kun lääkeaineen metabolia tapahtuu tämän entsyymien välityksellä. CYP2D6-geenin erilaiset fenotyypit voivat johtaa siis korostuneeseen lääkevasteeseen ja lääkehaittoihin, tai toisaalta ilmentyä riittä-

mättömänä lääkevasteena (Pelkonen 2008.) Esimerkiksi oksikodoni metaboloituu ja poistuu elimistöstä. Pääasiallinen reitti metabolialle on sytokromi P450 (CYP) 3A:n välittämä oksikodonin N-demetylaatio noroksikodoniksi. Osa oksikodonista O-demetyloituu oksimorfoniksi CYP2D6-geenin välittämänä. Noroksikodoni ja oksimorfoni metaboloituvat noroksimorfoniksi CYP3A:n ja CYP2D6:n välittämänä. Oksikodonin farmakokinetiikkaa ja vaikutuksia säätelee ihmisen perimä. Perimä vaikuttaa muun muassa μ -opioidireseptorin rakenteeseen ja toimintaan. CYP2D6-geeniä koodaavan entsyymin moninaisuus taas vaikuttaa oksikodonin farmakokinetiikkaan. Jos ihminen on CYP2D6-fenotyyppiltään hidaskas metaboloija, muodostuu vähemmän oksimorfonia kuin nopeilla metaboloijilla. Näin ollen hitailla metaboloijilla on kuvattu oksikodonin vaikutuksen heikentymistä. Hitaisten ja nopeiden metaboloijien välillä ei kuitenkaan ole todettu eroja oksikodonin kulutuksessa. (Hagelberg & Olkkola 2010.)

MC1R -geeni koodaa melanokorttiini-1-reseptorin toimintaa. MC1R-geenin polymorfoosin tiedetään aiheuttavan punatukkaisuutta, pisamaista ja vaaleaihoista fenotyyppiä. Tutkimuksissa MC1R-geeni on yhdistetty muuttuneeseen kiputunteeseen, sekä muuttuneeseen lääkeainevasteeseen joidenkin kipulääkkeiden ja puudutteen kohdalla. (Zorina-Lichtenwalter 2020.)

TRPV1 -reseptori, ionikanava, on mukana nosiseptiivisen kivun välittäjänä. Tätä reseptoria koodaava geeni on kromosomissa 17. Myös kudonvaurion aiheuttamat proteiinit ja lämpötilan nousu saavat tämän reseptorin aktivoitumaan. Nobelin lääketieteen palkinnon vuonna 2021 saanut David Juliusen tutkimusten johdosta pystyttiin tunnistamaan geeni, jonka ilmentyminen soluissa tuottaa kapasiteetille ja kuumuudelle herkän reseptorin, joka sai nimekseen TRPV1. Julius osoitti tutkimuksissaan, että TRPV1-reseptorin olevan kuumakivulle aistimisessa keskeisessä roolissa ja lisäksi että kudonvaurion yhteydessä elimistössä muodostuu TRPV1-kanavia aktivoivia yhdisteitä ja reseptorien määrä lisääntyy hermosolukalvolla, mikä puolestaan selittää kudonvaurioon liittyvän kuumakivulle herkistymisen (Reeh 2022). Taulukossa 1 tiivistelmä geneistä, jotka vaikuttavat kipuun tai kivunhoitoon

TAULUKKO 1. Kipuun vaikuttavat geenit

Geenit, jotka lievittävät/voimistavat kipua	Geenit, jotka suojaavat kivulta/vähentävät kipua	Geenit, jotka osallistuvat analgeettisen tehon säätelyyn
KCNS1	COMT	COMT
SCN9A	OPRM1	MC1R
ADRB2	TRPV1*	OPRM1
H2TRA	MC1R	CYP2D6
CACNG2	GCH1	ABCB1
IL16	CACNA2D3	

Mukaillen, James 2013.

3.3 Yhteenveto katsauksen teoreettisesta viitekehystä

Genomi tarkoittaa siis ihmisen koko perimätietoa (James 2013). Genomitietoa voidaan hyödyntää monin tavoin potilaiden hoidon suunnittelussa. Kipua voidaan luokitella akuuttiin ja krooniseen kipuun (Hamunen, Karlsson & Vainio 2018). Postoperatiivinen kipu on akuuttia kipua, jonka hoitoon on useita erilaisia kipulääkkeitä, yleisimpiä niistä ovat oksikodoni, morfiini, fentanyl sekä tramadoli. Potilaan leikkauksen jälkeisen kivun hoitamiseen liittyy kivun tuntemiseen vaikuttavia tekijöitä, kipulääkkeiden teho eri potilailla voi olla vaihtelevaa. Erilaisia kipuun vaikuttavia geenejä on monia. Niitä voidaan luokitella sen mukaan, vaikuttavatko ne potilaan kiputuntemukseen vai kipulääkkeen tehoon. (James 2013). Näiden geenien erilaiset muunnokset voivat aiheuttaa kivulle herkistymistä, kipulääkkeen vaillinaista tehoa tai tihentynyttä kipulääkkeen tarvetta leikkauksen jälkeen.

4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYS

Tämän integroidun kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kuvata, minkälaista tietoa genomitutkimus voi tuottaa postoperatiiviseen kivunhoitoon. Tämän integroidun kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää postoperatiivisen kivun hoidossa ja sen suunnittelussa. Tämän opinnäytetyön tuotoksen avulla voidaan jalkauttaa genomitietoa nykypäivän hoitotyöntekijöille sekä näin voidaan tuoda aihetta lähemmäksi käytännön työtä.

Kirjallisuuskatsauksen tehtävänä on vastata kysymykseen:

Minkälaista tietoa genomitutkimus tuottaa postoperatiiviseen kivunhoitoon?

5 TUTKIMUSMENETELMÄ JA TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

5.1 Integroitu kirjallisuuskatsaus

Tutkimusmenetelmä opinnäytetyössä on integroitu kirjallisuuskatsaus. Kirjallisuuskatsauksessa tavoite on saada koottua yhteen olemassa olevaa tietoa esimerkiksi jonkin terveysongelman hoidosta. Työtapaan kuuluu, että koko tutkimuksen prosessi on suunniteltu ja kuvattu, niin kuin tieteellisessä työssä kuuluu. Integroidussa katsauksessa oleellista on se, että tutkimus on toistettavissa työssä kuvatun prosessin mukaisesti. (Mäkelä, Varonen & Teperi 1996.)

”Kirjallisuuskatsaus on metodi ja tutkimustekniikka, jossa tutkitaan tehtyä tutkimusta (Salminen 2011).” Se on tieteellinen tutkimusmenetelmä, jonka avulla koetaan, jäsennetään ja arvioidaan olemassa olevaa tutkimustietoa (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Integroitu kirjallisuuskatsaus on laaja katsauksen muoto, koska siihen voidaan ottaa mukaan eri menetelmin tehtyjä tutkimuksia. Integroidun katsauksen tarkoituksena on teorian kehittäminen, saadun tiedon soveltaminen hallintoon ja käytäntöön sekä sen hetkisen tilan kuvaaminen. Yhdistelemällä monipuolisesti tuotettua tietoa saadaan kokonaisvaltaista ymmärrystä kiinnostavasta aiheesta. Näyttöön perustuvassa hoitotyössä integroidun kirjallisuuskatsauksen rooli saattaa olla merkitsevä. (Whittemore & Knalf 2005.)

Integroitua kirjallisuuskatsausta käytetään, kun halutaan kuvata tutkittavaa ilmiötä monipuolisesti. Sen avulla voidaan tuottaa uutta tietoa sellaisesta aiheesta, jota on jo tutkittu. Integroidun kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan tarkastella kirjallisuutta sekä arvioida ja syntetisoida sitä. Verrattuna systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen, integroiva kirjallisuuskatsaus tuottaa laajemman kuvan käsiteltävän aiheen kirjallisuudesta, eikä ole niin valikoiva, eikä seulo tutkimusainestoa yhtä tarkasti. Integroiva katsaus sallii erilaisin metodisin lähtökohdin tehdyt tutkimuksen analyysin pohjaksi. (Salminen 2019.)

Integroidun kirjallisuuskatsauksen laatuun vaikuttaa se, miten se toteutetaan menetelmällisesti. Menetelmän harkinta on tärkeää, jotta vältetään virheen ja harhan

mahdollisuus. Integroidun kirjallisuuskatsauksen yksi oleellisista askelista on katsauksen protokollan laatiminen. Se määrittää tavoitteet ja käytettävät menetelmät sekä mahdollistaa koko integroidun systemaattisen kirjallisuuskatsauksen prosessin läpinäkyvyyden. Protokollan raportointi tulee olla erillinen dokumentti eikä osa itse systemaattista katsausta. (Aromataris & Munn 2020.)

Stolt, Axelin ja Suhonen määrittävät, että kaikissa kirjallisuuskatsauksissa on viisi vaihetta. Nämä vaiheet auttavat lukijaa arvioimaan katsauksen toteuttamista ja luotettavuutta. Katsauksen vaiheissa määritetään tutkimusongelma sekä katsauksen tarkoitus, tehdään kirjallisuushaku sekä valitaan aineisto. Katsauksessa myös arvioidaan tutkimukset, analysoidaan aineisto sekä tehdään synteesi ja raportoidaan tulokset. (Stolt, Axelin & Suhonen 2016, 23–33.) Ennen katsauksen tekemistä tulee miettiä, miksi katsaus tehdään ja mikä on katsauksen kohdeyleisö. Seuraavaksi tulee rajata aihe ja tehdä koehakuja eri tietokannoista. Muistakin lähteistä kannattaa hakea tietoa, esimerkiksi löydettyjen artikkeleiden lähdeluettelosta löydettäviä tutkimuksia sekä käsin haku fyysisistä tieteellisistä julkaisuista. ”Harmaaksi kirjallisuudeksi” sanotaan esimerkiksi viranomaisten julkaisuita ja julkaisemattomia tutkimuksia, joita ei tietokantahaussa löydy. (Mäkelä ym. 1996.)

Julkaisemisharhalla käsitetään kirjallisuuden edustavuuden vääristymää. Se johtuu kirjallisuuden julkaisutavasta, eikä kerro heikkoudesta tieteellisessä pätevyudessa. Yleisesti julkaistaan helpommin tutkimus, joka osoittaa hoidon vaikuttavaksi kuin taas tutkimus, jossa se todistetaan tehottomaksi. Julkaisemisharha voi aiheuttaa sen, että systemaattinen kirjallisuuskatsaus tuottaa vääriä positiivisia tuloksia. (Mäkelä ym. 1996.)

5.2 Hakustrategia ja hakusanat

Testihaut aloitettiin helmikuussa 2021, kun opinnäytetyön aihe rajautui postoperatiiviseen kipuun. Testihakuja tehtiin eri tietokannoissa; Google scholar, Medline, Medic, Pubmed ja Cinahl. Hakusanoja mietittiin tarkasti, mutta esimerkiksi postoperatiiviselle kivulle ei ole paljoakaan synonyymejä. Testihauissa käytettiin kipua kuvaavana sanana pain, ache, agony, discomfort ja hurt. Postoperatiivisen

näkökulman kipuun ja sen hoitoon saatiin lisäämällä hakuun postoperativ*, postoperativ*, post surgery, post surgical ja postsurgical. Genomia kuvaamaan käytettiin käsitettä genome, gene, genes, genetic*, hereditary, inherit*, familial ja genotype. Testihauissa todettiin, että hereditary ja inherit* eivät sovellu haettuun aiheeseen. Suomenkieliseltä Medic-sivustolta tehtiin testihakuja sanoilla genom*, postoperatiiv* ja kipu. Yhtään kirjallisuuskatsaukseen sopivaa tulosta ei löytynyt suomen kielellä. Näin ollen lopulliseen työhön ei ole otettu mukaan suomenkielistä tietokantaa.

Tiedonhakuun ja sopivien hakusanojen löytämiseen käytettiin toukokuussa 2021 apuna myös Tampereen yliopiston kirjaston informaattikkoa. Informaatikon tapoamisen myötä tultiin myös siihen lopputulemaan, että pidetään haussa mukana mieluummin enemmän hakusanoja, jotta mahdollisuus löytää rajatusta aiheesta sopivia tuloksia kirjallisuuskatsaukseen on parempi.

Tutkimuskysymys muodostettiin PICO - menetelmällä, jota käytetään kartoittavan haun tutkimuskysymykseen. PICO- menetelmässä määritellään tutkittava potilasryhmä, kiinnostuksen kohde, mahdolliset vertailut sekä kiinnostavat tulokset (Holly, Salmond & Saimbert. 2016, 21). JBI:n määritelmä PICO-menetelmälle on tehty vuonna 2014, jossa "P"-kirjain tarkoittaa potilasryhmää (Population), "I"-kirjain tarkoittaa mielenkiinnon kohdetta (Phenomenon of Interest) ja kirjaimet "Co" tarkoittavat kontekstia (Context). (Aromataris, Fernandez, Godfrey, Holly, Khalil & Tungpunkom 2020.)

Tietokantoina lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen käytettiin PubMediä, Cinahlia ja Scopusta. Näillä saavutetaan mahdollisimman laaja otanta tuoreimpia tutkimusartikkeleita. Manuaalista hakua suoritettiin toukokuussa 2021, jolloin tutkittiin genetiikan alan lehtien verkkojulkaisuja sekä käytiin läpi tutkimusaiheeseen liittyvien artikkelien lähdeluetteloissa olevia tutkimuksia. Manuaalisella tutkimushaulla ei löydetty sopivia tutkimuksia katsaukseen. Opinnäytetyöhön liittyvät hakusanat on esitetty seuraavalla sivulla olevassa taulukossa. Taulukossa tulee esiin myös PICO-menetelmällä muodostettu tutkimuskysymys (Taulukko 2). Hakulauseke muodostettiin käyttäen apuna Boolean operaattoreita. Lopullinen hakulauseke, jota käytettiin kaikkien kolmen tietokannan kirjallisuushaussa, oli (("post

operative" OR postoperative OR "post surgery") AND (pain OR ache OR agony))
AND (gene OR genome OR genomic* OR genes).

TAULUKKO 2. Hakusanat ja PICO-menetelmällä muodostettu tutkimuskysymys

	P (potilasryhmä)	I (mielenkiinnon kohde)	Co (konteksti)
Vapaasana englanniksi	Postoperative, post-operative, post operative, post surgery, post surgical, postsurgical	Genome, gene, genes, genetic*, hereditary, inherit*, familial, genotype	Pain, ache, agony, discomfort, hurt
MeSH	postoperative	Genome, "genome, human", genetics, genotype	Pain, postoperative pain
CINAHL, PubMed, Scopus	postoperative	Genome	Pain, pain management

5.3 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänotto- ja poissulkukriteereitä tutkimuksille harkittiin tarkasti. Genomitieto on niin tuore aihe, että vanhempia kuin kymmenen vuotta vanhoja tutkimuksia ei juuri löydykään, joten mukaan otettavien tutkimusten aikaisin julkaisuvuosi asetettiin vuodeksi 2011. Mukaan otettavien tutkimusten kielirajaukseksi asetettiin suomi ja englantia. Mukaan otettavien artikkeleiden tuli olla vertaisarvioituja tieteellisiä tutkimusartikkeleita, systemaattiset kirjallisuuskatsaukset rajattiin pois. Tutkimuksen kohteena tuli olla leikkauksen jälkeisen kivun hoito, muut kivunhoidon alalajit suljettiin katsauksen ulkopuolelle. Tutkimuksen piti myös käsitellä joko genomitietoon pohjautuvaa kivunhoitoa leikkauksen jälkeen. Tutkimusasetelmana mukaan otettavissa artikkeleissa sai olla pitkittäis-, poikittais- tai tapaustutkimus, kokeellinen, vertaileva tai toimintatutkimus. Tutkimusasetelmille ei asetettu siis rajausta, jotta saadaan mahdollisimman laaja näkemys tutkittavasta ilmiöstä. Mukaanotto- ja poissulkukriteerit tutkimuksille on esitetty taulukossa (taulukko 3).

TAULUKKO 3. Mukaanotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artikkelit käsittelee genomitietoon perustuvaa potilaiden leikkauksenjälkeistä kivunhoitoa ✓ Artikkelin näkökulma on sairaanhoidon ammattilaisen ✓ Tutkimusartikkelit ✓ Tutkimusasetelma pitkittäis-, poikittais- tai tapaustutkimus, kokeellinen, vertaileva tai toimintatutkimus ✓ Vertaisarvioitu tutkimus ✓ Suomenkielinen, englanninkielinen ✓ Tehty vuosina 2011–2021 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Käsittelee muuta kivun lajia kuin postoperatiivista kipua ✓ Artikkelin näkökulma on potilaslähtöinen ✓ Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ✓ Ei vertaisarvioitu ✓ Kieli muu kuin suomi tai englanti ✓ Tehty ennen vuotta 2011

5.4 Aineiston valinta

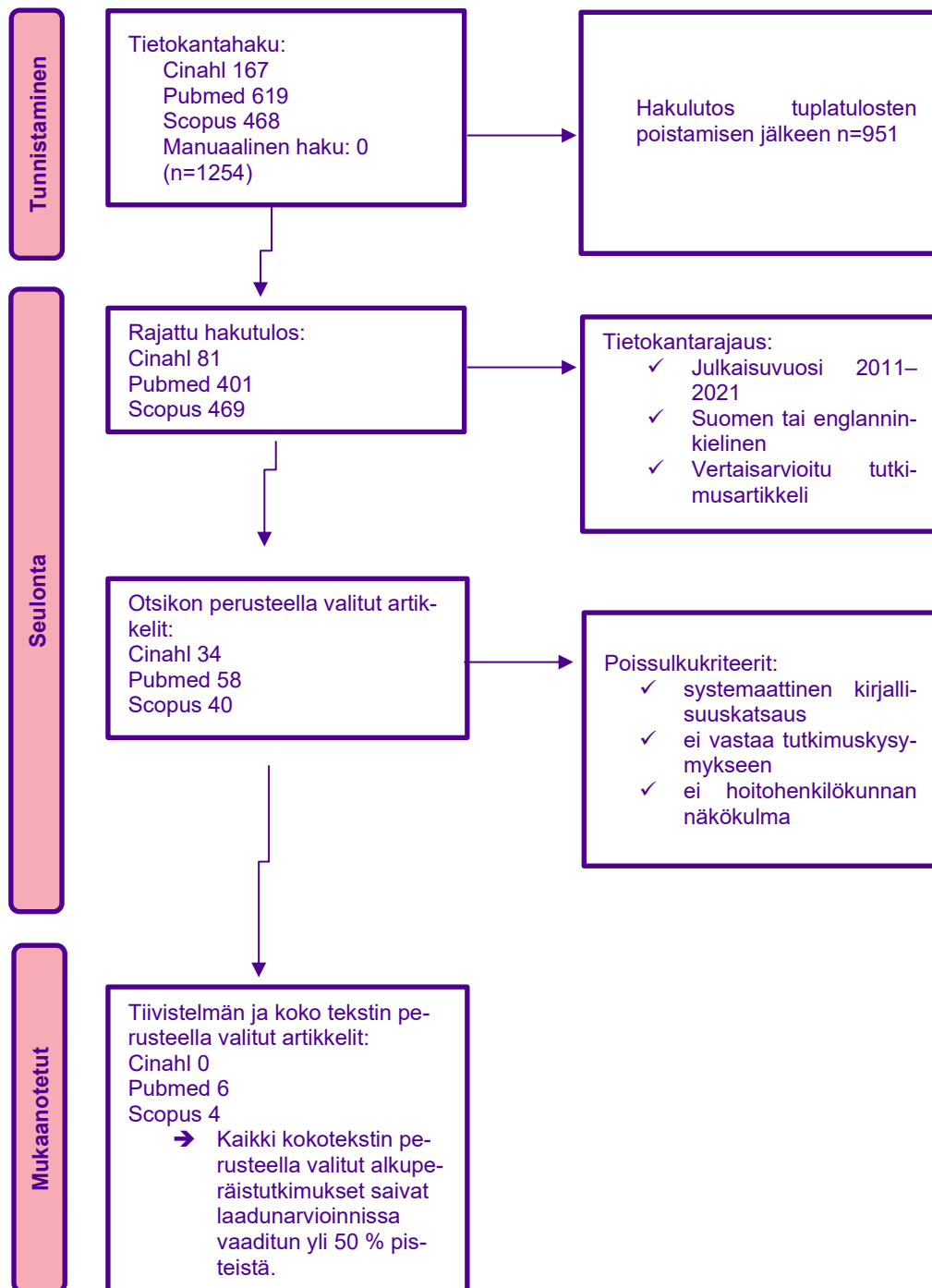
Systemaattinen kirjallisuushaku toteutettiin 17.8.2021. Haku toteutettiin kolmessa eri tietokannassa; Cinahlissa, Pubmedissa sekä Scopuksessa. Tuloksia saatiin Cinahlista 167 kappaletta, Pubmedista 619 ja Scopuksesta 468 kappaletta. Näin ollen kokonaistulos haulle oli 1254 artikkelia. Manuaalisen haun perusteella yhtään katsaukseen sopivaa tutkimusta ei löytynyt. Tulokset tallennettiin kummankin tutkijan toimesta kirjallisuuskatsauksien toteuttamista varten julkaistuu Rayyan ilmaissoftaan (www.rayyan.ai), jossa kaikki hauista tuloksiksi tulleet artikkelit saatiin samaan tuloslistaan. Tämän jälkeen softan avulla poistettiin tuplatulokset. Niiden poistamisen jälkeen läpi käytäviä artikkeleita oli 951. Kumpikin tutkija kävi tutkimuksia läpi ja tutkimusten sisällöstä ja katsaukseen sopivuudesta keskusteltiin etäyhteyksin koko tutkimusten valintaprosessin ajan. Softan avulla tuloksista erottui esimerkiksi sanoja, jotka voisivat olla syitä sulkea tutkimus pois tuloksista. Tällaisia sanoja olivat esimerkiksi rat, mice, review, animal, meta-analysis, intraoperative, perioperative, chronic, cancer pain ja case report. Tiivistelmän perusteella läpi käytäviä tutkimuksia jäi 132. Näistä jäljelle jääneistä tutkimuksista valittiin tiivistelmän ja kokotekstin perusteella työhön mukaan otettavat

artikkelit. Prosessin jokaisessa vaiheessa pohdittiin tutkimusten sopivuutta juuri tähän kirjallisuuskatsaukseen. Yhteistyön pohjalta työhön valikoitui kymmenen tutkimusta, joista tutkijat kokivat saatavan kattava ja monipuolinen katsaus postoperatiivisen kivunhoidon suunnittelusta genomitiedon avulla. Tutkimukset olivat saatavilla ilmaiseksi Tampereen korkeakoulu yhteisön käyttäjätunnusten kautta. Yksi tutkimus oli muuttunut maksulliseksi hakupäivän jälkeen, mutta se saatiin kokonaisuudessaan Tampereen yliopiston kirjaston kautta varausmaksulla.

Tutkimuksista etsittiin tutkimusmenetelmät, tutkimuksen kohde, kivun mittaamiseen käytetyt menetelmät, kivunhoidolliset menetelmät sekä keskeiset tulokset. Tämän jälkeen tutkimusten perustiedot ja tutkimustulokset tiivistettiin taulukkoon analyysivaiheen helpottamiseksi.

Seuraavassa kuviossa esitetään tutkimusten valintaprosessi PRISMA-kaaviona (kuvio 1).

KUVIO 1. Prisma-kaavio tutkimusten hakuprosessista



5.5 Aineiston laadunarviointi

Tutkimuksessa käytettyjen menetelmien selkeä ja tyhjentävä raportointi on tunnusmerkki hyvin suoritetulle systemaattiselle katsaukselle. Katsauksen laatuun vaikuttaa tekijöiden aineistonkeruumenetelmän valinta, sekä aineiston arviointi riippumattomien arvioitsijoiden toimesta. Katsauksen tekijöiden oma kriittinen arviointi sekä järjestelmällinen arviointiprosessi lisäävät luotettavuutta, näillä tavoin vähennetään tekijöiden subjektiivista tulkintaa ja epätarkkuuksien riskiä tuloksiin vaikuttavista satunnaisvirheistä. (Aromataris 2014). Katsauksen laadun arviointi on tärkeää jokaisessa vaiheessa. Katsaukseen valittavien tutkimusten valintaperusteiden matalin hyväksyttävä taso tulee kuvata ja valitut tutkimukset tulee arvioida käyttämällä laaduntarkistuslistoja ja käyttämällä yleisiä kriittisiä arviointiop-paita. (Khan 2003.).

Kirjallisuuskatsaukseen valittavien tutkimusten laatu arvioitiin JBI:n kriteeristön mukaisesti ja arviointi kuvataan lopullisessa työssä taulukkomuodossa jokaisen tutkimuksen kohdalta erikseen. JBI eli Joanna Briggs Institute on laatinut kriteerit systemaattisen kirjallisuuskatsauksen artikkeleille. Kriteerien perusteella on laadittu tarkistuslista, jonka avulla voidaan arvioida katsauksen metodologista laa-tua. (Hotus, 2018.) Kirjallisuuskatsauksen tutkimukset arvioidaan metodologian mukaisella arviointikriteeristöllä. Arviointikriteeristön kriteereistä tulee täytyä vä-hintään 50 %. Tarkistuslistoissa kriteereitä on kahdeksasta neljääntoista. (Silta-nen, Heikkilä, Parisod, Tuomikoski, Tuomisto & Holopainen 2019.) Tässä integ-roidussa kirjallisuuskatsauksessa käytettiin kohorttitutkimuksen laadunarviointi-kriteeristöä sekä poikkileikkaustutkimuksen laadunarviointikriteeristöjä. Kriteeris-töt liite 2 ja liite 3. Tehdyt laadunarvioinnit ovat taulukoissa liitteessä 4 ja 5. Tut-kimusten laadunarviointi tehtiin molempien tutkijoiden yhteistyönä Microsoft Teamsin välityksellä. Laadunarviointi oli yksimielinen ja kaikki tutkimukseen mu-kaan valitut artikkelit saivat vaadittavan määrän, eli yli 50 %, pisteitä laadunarvi-oinnista.

5.6 Aineiston analysointi

Sisällön analyysi on saavuttanut vahvan aseman hoitotieteen tutkimuksessa. Sisällön analyysiin kuuluu valmistautumisvaihe, jossa päätetään analyysin kohde sekä ymmärretään aineisto kokonaisuutena. Tämän jälkeen tulee järjestelyvaihe, jossa avataan artikkelien sisältöä, ryhmitellään, kategorisoidaan sekä tiivistetään niitä. Viimeisessä raportointivaiheessa voidaan jaotella tuloksia ylä- ja alaluokkiin. (Elo & Kyngäs 2008.)

Laadullinen sisällönanalyysi perustuu tutkijoiden suorittamalle koodaukselle. Siinä tutkijat tunnistavat ja nimeävät elementtejä, joita aineistosta löytyy. Se voi tapahtua aineistolähtöisesti, jolloin etsitään sellaisia kohtia aineistosta, jotka kertovat tutkittavasta asiasta jotakin kiinnostavaa. Koodauksessa kohdat voivat olla sanoja tai jopa pitkiä lauseita. Tavoitteena on luoda tutkittavasta ilmiöstä sanallinen ja selkeä kuva. (Tuomi & Sarajärvi 2018.)

Tutkimukset analysoitiin sisällöltään. Tätä prosessia ohjasi kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymys. Ensimmäiseksi tutkimuksista kuvattiin tutkimuksen kohde-ryhmä, tutkimusmenetelmä, -aihe sekä tutkimustulokset. Tutkimusten perustiedot kirjoitettiin auki taulukkoon, jossa mainitaan tutkimuksen tekijät, tekoma, tekovuosi, tutkimuksen tarkoitus, tutkimusmetodi sekä keskeiset tulokset.

Kun kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat tutkimukset saatiin valittua, alettiin tutkimuksia käymään läpi. Tulosten analysoinnissa oltiin huolellisia tekstin kääntämisessä englannista suomeksi, jotta asiayhteydet eivät muutu. Tutkimuksista poimittiin ne, jotka vastasivat tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymyksen. Aineistoa analysoitiin etsimällä samankaltaisuuksia ja ne luokiteltiin ryhmiin, jonka jälkeen niille annettiin niiden sisältöä kuvaava nimi. Liitteissä taulukko, jossa on perustiedot tutkimukseen mukaan otetuista tutkimuksista. Liite 1.

6 TULOKSET

6.1 Aineiston kuvaus

Tämän integroidun kirjallisuuskatsauksen aineisto koostuu kymmenestä alkupe-
räistutkimuksesta. Tutkimuksista neljä on tehty Kiinassa (Cheng ym. 2021,
Guangyou ym. 2016, Ma ym. 2019, Wei ym. 2015), kolme Yhdysvalloissa (Can-
diotti ym. 2013, Khalil ym. 2017, Senagore ym. 2017), yksi Makedoniassa (Dza-
mazovska ym. 2016), yksi Japanissa (Mieda ym. 2016) ja yksi Suomessa (Ca-
janus ym. 2014).

Kymmenestä tutkimuksesta yhdeksän (Cajanus ym. 2014; Candiotti ym. 2013;
Cheng ym. 2021; Dzambazovska-Trajkovska ym. 2016; Guangyou ym. 2016;
Khalil ym. 2017; Ma ym. 2019; Mieda ym. 2016; Wei ym. 2015) oli poikkileikkaus-
tutkimuksia ja yksi kohorttitutkimus (Senganore ym. 2017). Poikkileikkaustutki-
muksissa oli ilmoitettu erikseen missä sairaalassa, millä ajanjaksolla ja millaisille
potilaille tutkimus tehtiin. Kohorttitutkimuksessa Senganore ym. 2017 tutkimus-
ryhmän kivunhoitoon käytettiin laskennallista kaavaa, joka oli muodostettu poti-
laiden geeninäytteiden perusteella, kun taas verrokkiryhmää hoidettiin ERAS-
protokollan mukaisesti (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery, varhaisen
toipumisen protokolla). Poikkileikkaustutkimuksissa potilaiden geenitiedot kerät-
tiin verinäytteestä, Senganore ym. 2017 tutkimuksessa potilaiden geenitiedot
saatiin bukkaalisella vanupuikkonäytteellä.

Tämän katsauksen tutkimuksissa tarkasteltiin aikuisia, eri lääketieteellisistä
systä operoituja, genotyypitettyjä potilasryhmiä. Leikkaustoimenpiteet kohdis-
tuivat useaan eri elimeen. Tutkimuksessa mukana olevia potilasryhmiä olivat ko-
lorektaalikarsinooman vuoksi leikattavat potilaat (Dzambazovska-Trajkovska ym.
2016), gynekologiseen laparoskooppiseen leikkaukseen menevät (Duan ym.
2016), gastrektomiapotilaat (Cheng ym. 2021), täyhystämällä tehdyt keuhkon
osan poistoleikkaukspotilaat (Ma ym. 2019), nefrektomiapotilaat (Candiotti ym.
2013), laparoskopia-avusteiseen kolektomiaan menevät potilaat (Mieda ym.
2016), rintasyöpäleikkaukseen menevät potilaat (Cajanus ym. 2014), ortopedisen

trauman vuoksi leikattavat (Khalil ym. 2017), yleisesti syöpäleikkaukseen menevät potilaat (Wei ym. 2015) sekä kolorektaali- ja ventraalihernian vuoksi leikattavat potilaat (Senagore ym. 2017). Kaikissa tutkimuksissa kohderyhmänä olivat aikuiset. Yleisesti tutkimuksissa oli mukana potilaita, joiden ASA-luokka oli yhdestä kolmeen. Hylkäyskriteereitä tutkimukseen olivat esimerkiksi kipulääkkeiden käyttö tiettyä aikaa ennen leikkausta, psyykkiset sairaudet, sydän- ja verisuonisairaudet ja krooniset kiputilat.

Tutkimuksiin osallistuneille tehtiin kipuun tai kivun aistimukseen vaikuttavien geenien sekvensointi genotyyppin selvittämiseksi. Sekvensointi tehtiin verinäytteestä yhdeksässä tutkimuksessa ja yhdessä geenitieto kerättiin vanupuikkonäytteellä (Senagore 2017). Potilasryhmien kivun tuntemusta, kipulääkkeen vaikutusta ja annoksia mitattiin. Yhdeksässä tutkimuksessa toimenpiteen aikaista sekä postoperatiivista kipulääkkeen määrää ja annostelutiheyttä mitattiin. Kipua arvioitiin ennen leikkausta, sen aikana ja jälkeen (Senagore ym.2017). Leikkauksen jälkeisen kivuntuntemuksen voimakkuutta mitattiin kolmella eri kipumittarilla (VAS, NRS, OBAS). Senagore ym. 2017 tutkimuksessa kipua arvioitiin myös OBAS-asteikolla. Kaikissa tutkimuksissa kipua arvioitiin tietyin väliajoin toimenpiteen loppumisesta laskien. Candiotti ym. 2013 kipua arvioitiin VAS-asteikolla kuuden, 12, 24, 30, 36, 48 ja 72 tunnin kuluttua toimenpiteestä. Khalil ym. 2017 tutkimuksessa, jossa tutkittiin ortopedisen trauman jälkeistä kipua, kivun mittarina käytettiin NRS-asteikkoa ja kivun voimakkuutta arvioitiin kertaalleen ennen toimenpidettä sekä 45 minuutin kuluttua leikkaussalista heräämään siirtymisestä.

Kivunhoitoon käytettiin yhdeksässä tutkimuksessa PCA- pumppua, Khalil ym. 2017 tutkimuksessa kivunhoito toteutettiin suonensisäisillä kerta-annoksilla. Kivunhoidossa käytettiin tavanomaisia kipulääkeseoksia. Yleisemmin käytettiin fentanylä (Dzambazovska-Trajkovska ym. 2016; Ma ym. 2019; Mieda ym.2016; Wei ym. 2015) muita lääkeaineita olivat sufentaniili (Cheng ym. 2021) tarmadolin ja surfentaniilin yhdistelmä (Duan ym. 2016) sekä morfiini (Candiotti ym. 2013) ja morfiinin ja fentanylin yhdistelmä (Senagore ym. 2017; Khalil ym. 2017) sekä oksikodoni (Cajanus ym. 2014) Kipulääkkeiden taustainfuusiot, kerta -annokset, kokonaismäärät, lisäannokset sekä kipumittareiden tuottama informaatio tilastoi-

tiin. Potilaat luokiteltiin jokaisessa tutkimuksessa genotyypeittäin, ja niihin yhdistettiin kipulääkkeiden kulutus ja annostiheydet sekä kipumittareiden tuottama tieto.

6.1.1 Genomitutkimus postoperatiivisessa kivunhoidossa

Tässä kirjallisuuskatsauksessa genomitutkimus postoperatiivisessa kivunhoidossa tuotti tietoa genotyyppien yhteydestä kivun voimakkuuteen, kipulääkkeen tarpeeseen ja tehoon sekä genotyyppien hyödyntämistä kivunhoidon suunnittelussa.

6.1.2 Geenitiedon yhteys potilaan tunteman kivun voimakkuuteen

ORPM1 geenin genotyypeistä, jotka voidaan jakaa ryhmiin AA, AG ja GG, AA-ryhmän potilaiden todettiin arvioivan kiputuntemuksensa VAS-asteikolla korkeammalle kuin AG- tai GG-potilasryhmien potilaiden (Khalil ym. 2017). SCN9A geenin varianttien vaikutusta voidaan tutkia kivun tuntemiseen laparoskooppisen gynekologisen toimenpiteen jälkeen. Tutkimuksen mukaan genotyyppi rs4286289 voisi ennustaa potilaan kokevan voimakkaampaa kipua leikkauksen jälkeen. (Duan ym. 2016.)

Leikkauspotilaat voidaan jakaa kolmeen ryhmään geenin P2RX7 genotyyppien mukaisesti; GG-, GA- ja AA-ryhmiin. Potilaiden arvioiman kivun perusteella GA-ryhmän potilaat olivat kivuliaampia kuuden ja 24 tunnin kuluttua leikkauksesta kuin muiden ryhmien potilaat. AA-ryhmän potilaiden kivun arviot VAS-asteikolla olivat taas korkeampia kuin GG-ryhmän. (Ma ym. 2019.)

Geenin LAMB3 genotyypin rs2076222 AA-, AC- ja CC-ryhmien potilaista C-alleelin kantajilla potilaiden arvioimat NRS-pisteet olivat korkeampia laparoskopiaavusteisen kolektomian jälkeen kuin muilla tutkimuspotilailla, joka viittaa voimakkaampaan kivuntuntemiseen leikkauksen jälkeen. Kyseinen rs2076222 geeni on yleisempi japanilaisilla potilailla kuin kaukasialaisilla. (Mieda ym. 2016.)

6.1.3 Geenitiedon vaikutus kipulääkkeen tarpeeseen

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin ORPM1 genotyyppien mukaan jaoteltujen potilaiden kivunhoitoa (Cajanus ym. 2014; Khalil ym. 2017), tutkimuspotilaat jaoteltiin kolmeen eri ryhmään. Ryhmät olivat AA, AG ja GG. Näistä ryhmistä havainnointiin, että ryhmä GG tarvitsi hoitonsa aikana eniten oksikodonia kivun hoitoon, kun taas AA-ryhmä tarvitsi sitä vähiten. Kipulääkkeen tarpeen ero oli kuitenkin niin pieni, ettei sillä ole tilastollista merkitystä 20 tunnin aikana toimenpiteestä. ORPM1 geenin genotyypin 118A>G polymorfismilla oli viitteitä siihen, että sen kantajat tarvitsevat enemmän oksikodonia leikkauksen jälkeisessä hoidossa, mutta itse kivuntuntemiseen sillä ei ole suoraa yhteyttä (Cajanus ym. 2014).

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin ABCB1 geenin genotyyppijä ja niiden vaikutusta potilaiden kivunhoitoon (Candiotti ym. 2013; Dzambazovska-Trajkovska ym. 2016) tutkimuspotilaat jaoteltiin kolmeen eri ryhmään; CC, CT ja TT. CC- ja TT-ryhmien potilaiden välillä havaittiin merkittävä ero kipulääkityksen kulutuksessa leikkauksen jälkeen, kun toimenpiteestä oli kulunut 24 h. CC-ryhmän potilaat tarvitsivat enemmän kipulääkettä kuin TT-ryhmän potilaat (Candiotti ym. 2013; Dzambazovska-Trajkovska ym. 2016).

Geenin P2RX9 genotyyppien kantajista, jotka ryhmiteltiin ryhmiin GG, GA tai AA, mitattiin potilaiden tarvitsemää fentanyl-määrää keunkosyöpäleikkauksen jälkeen, huomattiin, että AA- ja GA-ryhmien potilaat tarvitsivat enemmän kipulääkitystä leikkauksen jälkeen kuin GG-ryhmän potilaat. (Ma ym. 2019.)

Potilaita voidaan ryhmitellä myös geenin LAMB3 genotyypin rs2076222 mukaisesti AA-, AC- ja CC-ryhmiin. C-alleelilla on todettu olevan yhteyttä suurempaan kipulääkkeen tarpeeseen leikkauksen jälkeen, kun kipulääkkeenä käytetään fentanyliä. (Mieda ym. 2016.)

6.1.4 Geenitiedon vaikutus potilaan tuntemaan kipulääkityksen tehoon

Kipulääkkeen kulutusta verrattiin leikkaustekniikkaan munuaisenpoistoleikkauksen läpikäyneiden potilaiden kesken. Tutkimuksessa tultiin tulokseen, jonka mukaan ABCB1 geenin genotyypiryhmän CC potilaat, joille oli tehty leikkaus tähtämällä, tarvitsivat merkittävästi enemmän kipulääkettä, kuin muut potilasryhmät (Candiotti ym. 2013). Näiden tulosten perusteella todettiin, että TT-ryhmän potilaat saavat hyvän vasteen kipulääkityksestä, CC huonon vasteen ja CT-ryhmän potilaat kohtuullisen vasteen (Dzambazovska-Trajkovska ym. 2016).

Geenin ADRB2 genotyypin rs1801253 kantajat voidaan luokitella kolmeen ryhmään, jotka ovat G/G, A/G sekä A/A. Syöpäleikkauspotilaille oli suoritettu ennen leikkausta kylmäpainetestti, jonka mukaan A/A-ryhmän potilaat saivat paremman kivunlievityksen fentanylistä kuin muiden ryhmien potilaat. Kahden tunnin kuluttua leikkauksesta A/A-ryhmä tarvitsi enemmän fentanyliä kuin muut potilasryhmät, joskaan ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. (Wei ym. 2015.)

6.1.5 Kivunhoidon suunnittelu geenitiedon pohjalta

Leikkauspotilaat voidaan jaotella eri genotyyppien mukaisesti neljään eri ryhmään; CYP3A4*1G, COMTVall58Met, OPRM1A118G ja ABCB1C3435T (Cheng ym. 2021). Ryhmille OPRM ja ABCB ennustettiin malli, jonka mukaan potilaat tulisivat todennäköisesti tarvitsemaan kipulääkettä sufentaniilia leikkauksen jälkeen. Näiden potilasryhmien kipulääkityksen tarve vastasi ennustettua mallia. Mallin mukaan voitiin laskea potilaiden tarvitseman kipulääkkeen määrä ja sitä verrattiin todelliseen sufentaniilin kulutukseen leikkauksen jälkeen. Ennusteen ja toteutuneen kipulääkkeen kulutuksen välillä ei ollut merkittävää eroa. (Cheng ym. 2021.)

7 POHDINTA

7.1 Tulosten tarkastelu

Tässä integroidussa kirjallisuuskatsauksessa vastataan tutkimuskysymykseen minkälaista tietoa genomitutkimus tuottaa postoperatiiviseen kivunhoitoon. Tavoitteena on tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää kivunhoidon suunnittelussa ja toteutuksessa. Yksilöllisesti kohdennetun lääkehoidon pyrkimyksenä on tarjota paras mahdollinen lääkehoito potilaan perimän, ympäristötekijöiden ja elämäntyylin perusteella. Kansallinen genomistrategia tukee geenitiedon hyödyntämistä terveydenhuollossa. (Pennanen, Laitinen & Ojala 2021)

Perimän arvioidaan selittävän 20–30 % lääkkeiden aiheuttamista poikkeavista vasteista. Geenimuutosten vaikutusta lääkevasteeseen on tarkasteltava lääkeainekohtaisesti. Parhaiten tunnettu on farmakokinetiikkaan eli lääkeaineiden imeytymiseen, jakautumiseen elimistöön, aineenvaihduntaan tai erittymiseen vaikuttavien geenimuutosten merkitys lääkevasteisiin. Farmakokinetiikkaan vaikuttavissa geeneissä on runsaasti vaihtelua, osittain siksi, että monilla näistä proteiineista ei ole elimistön toiminnalle välttämätöntä tehtävää. Yksilöllistetty lääketiede ja terveydenhuolto tulevat kasvamaan isoiksi painopistealueeksi tulevaisuudessa lääketieteessä ja hoitotyössä (Pennanen ym. 2021)

Kirjallisuuskatsauksen tuloksista ilmenee geenien ja eri genotyyppien vaikutus potilaan tuntemaan kivunvoimakkuuteen ja lisääntyneeseen kipulääkkeen tarpeeseen ja tehoon. Kipuun vaikuttavien geenien monimuotoisuudella on katsauksen tutkimusten mukaan kivun voimakkuutta vahvistavaa ja kipulääkkeen tehoa vähentävää vaikutusta. Samankaltaisia tuloksia ovat saaneet myös muun muassa Henker (Henker, Dai, Lari-viere, Meng, Gruen, Sereika, Pape, Tarkin, Gowda & Conley 2012) ja Gregori (Gregori, Diachenko, Ingelmo, Napolioni, Klepstad, Belfer, Molinaro, Garbin, Ranzani, Alberio, Normanno, Lovisari, Somaini, Govoni, Mura, Bugada, Niebel, Zorretto, Gregori, Molinaro & Allegri 2016) tutkiessaan ihmisten geenien variaatioiden vaikutusta kipulääkkeen kulutukseen ja Xie (Xie, Fan, Ma, Chen, Shu, Li & Ge 2020) tutkiessaan OPRM1-geeningenotyyppien vaikutusta postoperatiiviseen kivun aistimukseen- ja voimakkuuteen.

Tutkimuksessa tutkittiin potilaita, jotka olivat menossa selkäleikkaukseen. Potilailta testattiin geenin OPRM1-geenotyypit ja kipua arvioitiin leikkauksen jälkeen. Potilaiden tuntemaa kivun voimakkuutta sekä fentanylin ja petidiinin kulutusta mitattiin. Tutkimukseen osallistui 142 potilasta. Rs3745367 genotyypin kantajien todettiin aistivan kipua herkemmin leikkauksen jälkeen kuin kolmen muun genotyypin; rs1799971, rs2075572, and rs9322447 kantajat, jotka taas tutkimuksen mukaan kokivat kivun voimakkuuden kovempana kuin rs3745367 kantajat. (Xie, Fan, Ma, Chen, Shu, Li & Ge 2020.)

7.2 Eettiset näkökulmat

Tutkijan vastuulla on tietää tutkimuksen eettiset periaatteet sekä toimia niiden mukaisesti. Tieteellisesti hyvää käytäntöä tulee noudattaa ja niiden noudattaminen tekee tutkimuksesta myös eettisesti hyvän. (Hirsijärvi, Remes & Sajavaara 2009.) Hyvän tieteellisen käytännön noudattaminen on tärkeää, tekee tutkimuksen tuloksista uskottavia sekä eettisesti hyväksyttäviä ja luotettavia (Tutkimuseettinen neuvottelukunta. 2012).

Opinnäytetyötä tehdessä noudatettiin tutkimuseettisen neuvottelukunnan (TENK) ohjeita. Työtä tehdessä noudatettiin hyvän tieteellisen käytännön ohjeita (HTK). Työn teossa noudatettiin rehellisyyttä sekä tarkkuutta kaikissa työn vaiheissa. Muiden tutkijoiden työtä kunnioitettiin asianmukaisilla lähdeviittauksilla. Käytetyt tiedonhankinta, tutkimus- ja arviointimenetelmät olivat tieteellisen tutkimuksen kriteerit täyttäviä. Opinnäytetyön raportointi ja esittäminen tehtiin oppilaitoksen ohjeiden mukaisesti. Opinnäytetyöllä ei ollut rahallista sitoutumista. Tekevämmme opinnäytetyö oli osa Profitu-hanketta, joka on Tampereen ammattikorkeakoulun sekä kulttuuri- ja opetusministeriön yhteisesti rahoittama hanke.

Opinnäytetyön tarkastelussa olevat tutkimukset saivat tutkimusmaidensa eettisten toimielimien -ja lautakuntien luvat ennen tutkimusten aloittamista. Kaikissa tutkimuksissa osallistujat saivat kirjallisen suostumuslomakkeen, ja tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista.

Genomitestaukseen liittyy paljon eettisiä näkökulmia, joiden pohtiminen on tärkeää lähdettäessä tutkimaan ja analysoimaan potilaasta saatavaa genomitietoa. Eettiset kysymykset ovat monitahoisia ja hoitohenkilökunnan tulee tunnistaa mitä eettinen osaaminen tarkoittaa. (Rintala, Storvik-Sydänmaa, Markkanen & Halkoaho 2021.). Genomitestaus on osittain maksullista, joten kustannukset asettavat yhteiskunnan jäsenet eriarvoiseen asemaan. Sosioekonomisesti hyvin toimeentulevilla yksilöillä on varaa- ja kykyä maksaa genomitestaustensa ja näin ollen he voivat saada yksilöllistettyyn geenitietoon perustuvaa hoitoa. Voidaan myös ajatella, että kaikilla on oikeus tietää omat genomitietonsa, jos niin haluavat, mutta kaikkien testaamisen kustannukset yksityisessä tai julkisessa terveydenhuollossa asettaa sille rajoja. Myös yksilönsuoja on pohdittava hyvin. (Devon, Lerner-Ellis, Ganai & Angelos 2015.)

Genomitiedon eettisiä näkökulmia pohdittaessa korostuvat riskit ja väärinkäytökset. Geneettiset tiedot voivat testattavan yksilön lisäksi kiinnostaa vakuutusyhtiöitä sekä geneettinen syrjintä on mahdollista potilaan julkisten geenitietojen perusteella. Geenitietoa voidaan väärinkäyttää myös rikoksien yhteydessä. Suurempi riski etiikan näkökulmasta on kuitenkin genomitiedon käyttöön liittyvä kuin se että tieto päätyy väriin käsiin. Hedelmöittyneen munasolun geenitestauksen myötä voitaisiin seuloa perinnölliset sairaudet mutta myös esimerkiksi ei-lääketieteellisiä ominaisuuksia, kuten sukupuoli tai piirteiden valinta. (Brander 2019; Kääriäinen 2017.)

7.3 Luotettavuuden arviointi

Integroidun systemaattisen kirjallisuuskatsauksen luotettavuuteen vaikuttaa tutkimuskysymysten asettelu. Tekijöiden tulee pohtia, voiko tutkimuskysymykseen saada vastauksen erilaisilla metodologioilla tehdyistä tutkimuksista. Opinnäytetyön tutkimukseen liittyvä päätöksenteko tulee olla perusteltavissa ja ristiriitatilanteissa tulee käyttää kolmatta osapuolta apuna päätöksenteossa. (Lizarondo, ym. 2020.) Tämän opinnäytetyön metodiksi valikoitui integroitu kirjallisuuskatsaus, jotta saataisiin vastauksia tutkimuskysymykseen, jolla halutaan laaja näkemys tutkittavasta ilmiöstä. Integroitu kirjallisuuskatsaus on toistettavissa raportoinnin perusteella ja validi tapa yhdistellä aiemmin tutkittua tietoa. Se, että kirjallisuuskatsausta tekemässä on enemmän kuin yksi tutkija, parantaa tutkimuksen jokaisen vaiheen luotettavuutta ja vähentää potentiaalisten virheiden määrää (Butler, Hall & Copnell 2016).

Tutkimusta heikentäväksi tekijäksi nostamme opinnäytetyöntekijöiden kokemattomuuden kirjallisuuskatsauksen tekijöinä sekä tutkijoina. Tiedonhaku integroituun systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen tulee olla luotettavaa ja asianmukaista. Tekijät käyttivät apuna Tampereen yliopiston kirjaston informaattikkoa, hakulausekkeiden oikeaan muotoon saattamiseksi ja tietokantojen käytön opastukseen. Genomitieto on opinnäytetyöntekijöille uusi ja laaja aihe. Sen perusteiden ymmärtämiseen käytettiin runsaasti aikaa, mutta genomiikan laajuuden vuoksi, vain tyydyttävään tasoon oppimisessa päästiin, tämän opinnäytetyön suomassa ajassa. Opinnäytetyön luotettavuutta paransi se, että tutkijat ovat ammattinsa kautta toteuttaneet ja suunnitelleet kivunhoitoa ja se on kummallekin tutkijalle tuttu aihe. Molemmilla opinnäytetyöntekijöillä on kokemusta käytännössä postoperatiivisesta kivunhoidosta.

Kieli- ja julkaisuharha pidettiin tutkimushaussa mielessä, jotta työhön mukaan otettavat tutkimukset olivat tarkoituksenmukaisia. Aineisto kirjallisuuskatsausta varten oli englanniksi, joten myös englannin kääntäminen suomeksi saattoi vaikuttaa luotettavuuteen. Aineisto kuitenkin pyrittiin suomentamaan oikein ja niin, ettei asiayhteydet muutu. Julkaisuharhaa pyrittiin välttämään hakemalla aineistoa useammasta eri tietokannasta, jotta kirjallisuuskatsaus olisi mahdollisimman luotettava. Opinnäytetyöhön otettiin mukaan vain Tampereen yliopiston kirjaston

tunnuksilla ilmaiseksi saatavat artikkelit, joten aiheesta kertovia artikkeleja saattoi jäädä tutkimuksen ulkopuolelle maksullisuuden vuoksi.

Kirjallisuuskatsauksen sisällön analyysistä tutkijoilla on ristiriitaisia näkemyksiä. Kirjallisuuskatsauksessa puhutaan mieluummin kuvailevasta synteesisistä kuin sisällön analyysistä. Pyrkimyksenä on enemmän asioiden ryhmittely kuin pelkistäminen tai yleistäminen. Sisällön analyysi ei mahdollista käsitteiden välisten suhteiden tutkimista ja sillä pyritään kuvailemaan tutkittavaa ilmiötä. Jos menetelmää ei osata käyttää tai ei osata raportoida tuloksia luotettavasti, mikä vain tutkimusmenetelmä mahdollistaa yksinkertaisen näköisen tuloksen saamisen. (Kyngäs, Kääriäinen, Elo, Kanste & Pölkki 2011.)

Opinnäytetyöhön mukaan otetut tutkimukset analysoitiin ja sen pohjalta raportoitiin synteesiä käyttämällä. Synteessissä yhdistettiin aineistoa eri aihepiireittäin niin, ettei alkuperäisaineistoa vääristetä. Tutkimusten lähdeviitteet tarkistettiin työssä tarkasti, jotta plagioinnin mahdollisuutta ei ollut. Tutkimusten laatu arvioitiin vielä ennen työn tekemistä. Prisma tarkistuslistaa käytettiin laadun arvioinnissa, liite 2. Raportoinnissa käytetään PRISMA-vuokaaviota, liite 3. PRISMA lyhenne muodostuu englannin kielen sanoista: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Se on käytössä systemaattisen kirjallisuuskatsauksen raportoinnin työkaluna. (Page, McKenzie, Bossuyt, Boutron, Hoffmann, Mulrow, Shamseer, Tetzlaff, Akl, Brennan, Chou, Glanville, Grimshaw, Hróbjartsson, Lalu, Li, Loder, Mayo-Wilson, McDonald, McGuinness, Stewart, Thomas, Tricco, Welch, Whiting, & Moher 2020.)

Opinnäytetyö onnistui hyvin ottaen huomioon haastavan tutkimusaineiston aiheesta. Genomitieto aiheena oli tutkijoille uusi, joten uuden tiedon sisäistämistä on tarvittu koko prosessin ajan. Sopivia tutkimuksia, joiden tulokset tukevat toisiinsa löytyi katsaukseen kiitettävä määrä. Tutkijoille systemaattinen tiedonhaku oli uusi menetelmä, ja uuden tutkimusmenetelmän sisäistäminen oli osin haastavaa. Tulosten analysointia varten otimme käyttöön Rayyan -softan helpottaaksemme artikkelien valintaprosessia. Tutkijat olivat opinnäytetyön linjoista ja sisällöstä sitä tehdessä samaa mieltä ja päätöksenteko oli helppoa. Haasteena koronapandemian vuoksi se, että kaikki tapaamiset ja opinnäytetyön työstäminen on tehty etä-

menetelmin. Ohjaavalta opettajalta saatiin palautetta ja ohjausta. Kokonaisuudessaan katsaus saatiin kuitenkin tehtyä annetussa ajassa ja kumpaakin tutkijaa tyydyttävästi. Tutkimus antaa tekijöilleen, mutta myös sen lukijoille uutta ja tutkittua tietoa genomitiedon hyödyntämisessä kivunhoidon suunnittelussa postoperatiivisessa vaiheessa oleville leikkauspotilaille. Tämän katsauksen myötä ymmärrys genomitietoon sekä sen mahdollisuuksiin avartuivat.

7.4 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet

Tämän opinnäytetyön perusteella voidaan todeta:

1. kipua aistivien reseptorien toimintaan vaikuttavien geenien monimuotoisuus vaikuttaa kiputunteen muuttumiseen
2. lääkeainemetaboliaan vaikuttavien geenien toiminta vaikuttaa kipulääkekulutukseen ja/tai sen tehoon
3. genomitutkimus postoperatiivisessa kivunhoidossa ja sen suunnittelussa tarvitsee vielä jatkotutkimuksia
4. hoitotyön sekä potilasohjauksen näkökulmasta tarvitaan jatkotutkimuksia

Yksilöllistetyn terveydenhoidon toteuttaminen edellyttää moniammatillista yhteistyötä, toiminnan edistämistä ja hoidon koordinoitua. Sairaanhoidajilla on merkittävä rooli yksilöllistetyn hoidon toteuttajina ja edistäjinä ympäri maailmaa. Potilasohjauksen näkökulman tutkiminen saattaisi tuottaa lisätietoa hoitotieteellisestä näkökulmasta ja koulutustarpeesta. Hoitajien genomiikan tietojen ja ymmärtämyksen lisääminen edesauttaa potilasta valitsemaan tietoisia päätöksiä hoitoonsa liittyen. (Mei 2020).

Suomessa ei tiettävästi ole julkaisuja siitä, miten farmakogeneettisiä testejä hyödynnetään käytännössä, vaikka geenitiedon hyödyntämiseen on edellytyksiä. Farmakogeneettisen vaihtelun vuoksi osa potilaista kuuluu riskiryhmään tiettyjen lääkehoitojen osalta. Merkittävien kliinisten varianttien määrittäminen voi auttaa potilaalle soveltuvien lääkkeiden valinnassa, lääkeannosten määrittämisessä tai lääkehaittojen välttämässä. Mutta vain tehdyllä farmakogeneettisellä testillä voidaan hyötyä saavuttaa. Rutiinimaisen, ennakoivan määrityksen kustannusvaikuttavuus lääkkeiden haittavaikutusten vähentämisessä on vielä tutkimuksilla vahvistamatta. Farmakogeneettiset testit ovat kuitenkin selvästi edullisemmat, kuin lääkkeiden aiheuttamien sairaalahoitoa vaativien haittavaikutusten kustannukset. Usean lääkevasteeseen vaikuttavan genotyypin määrittäminen todennäköisesti vähentäisi käyntejä terveydenhuoltoon, kun merkittävät testitulokset olisivat jo tiedossa lääkettä määrättäessä. (Pennanen, Laitinen & Ojala 2021).

Genomilääketiede on tavallisen kuluttajan saatavilla, erilaiset geenitestit lisääntyvät jatkuvasti. Terveystieteiden ammattilaisten tulee olla ajan tasalla genomilääketieteestä, jotta voimme hoitaa potilaita hyvin ja tutkittuun tietoon perustuen. Genomitiedon opetus sairaanhoitajille olisi äärimmäisen tärkeää ja syytä ottaa osaksi kansallista sairaanhoitajakoulutusta. Perinnöllisyysneuvonta olisi tärkeä osa-alue, jonka jokaisen hoitajan pitäisi ainakin jollain tasolla osata. Calzone ym. 2012 tehdyn tutkimuksen mukaan suurin osa tutkimukseen osallistuneista hoitajista eivät osanneet kerätä, dokumentoida sekä käyttää hyödyksi potilaiden sukuhistoriaa osana potilaan saamaa hoitoa. Monien hoitajien mielestä vain ensimmäisen asteen sukulaisten sairaushistoria oli tärkeä tieto potilaan hoidon kannalta. (Calzone, Jenkins, Yates, Cusack, Wallen, Liewehr, Steinberg & McBride 2012.) Suomessa Tampereen Ammattikorkeakoulu aloitti vuonna 2021 ylemmän ammattikorkeakoulututkinnon, jossa painotetaan kliinistä geeni- ja genomitiedon osaamista. Genomitiedon ennustetaan olevan suuri kehitysalue hoitotyössä, potilaiden ja asiakkaiden ohjaaminen vaatii uudenlaista osaamista hoitajilta. Genetic and Genomic Counselling -tutkinto-ohjelma aloitettiin Tampereella elokuussa 2021 ensimmäisenä suomessa. (Hautala, 2021.) Terveystieteiden tulee myös pystyä vastaamaan suureen tietomäärään mitä genomilääketiede tuottaa yksittäisestä potilaasta. Tämä asettaa tietojärjestelmiin ja ohjelmiin sekä niiden yhteensovittamiseen valtavasti kehitystarvetta. Geneettisen tiedon käyttämiseen ja päätöksenteon tueksi on kehitetty ohjelmistoja, jotka tuovat genomitiedon helposti lähestyttäväksi ja käytännölliseksi (Voipio-Pulkki, Aittomäki, Luotola & Hassinen 2017.)

Jatkotutkimuksia aiheesta tarvitaan. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että tietyillä genotyypeillä on merkitystä leikkauksen jälkeisen kivuntuntemuksen ja kipulääkkeen kulutukseen. Leikkauksen jälkeisen kivuntuntemuksen aistimuksesta, kipulääkkeen kulutuksesta ja genotyypeistä tulisi tehdä tutkimusta useissa eri rodullisissa populaatioissa erojen löytämiseksi. Näihin kohdentuvien tutkimusten tuloksia voitaisiin hyödyntää paremmin kohdennetuissa populaatioissa. Lisätutkimuksia tarvitaan myös perioperatiivisen sekä postoperatiivisen hoidon vaiheeseen. Tutkimusten tulokset voivat edistää yksilöllisen lääkehoidon kehittämistä, sekä lisätä leikkauksen jälkeisen kivunhoidon optimointia ja hyötyä yksittäiselle potilaalle. Tutkimusten perusteella tiedetään, että varsinkin vanhusten ki-

vunhoito ja kipulääkeannokset tulisi suunnitella yksilöllisesti, jotta välttyttäisiin sivuvaikutuksilta. Yksilölliset erot potilaiden kipulääkkeiden farmakokinetiikassa -ja vaikutuksessa ovat suuria. Liian suuret opioidiannokset voivat hidastaa postoperatiivista toipumista. (Pesonen 2011.) Kustannusvaikutuksista tarvitaan huolellisesti suunniteltu ja toteutettu tutkimus, jossa myös terveyteen liittyvä elämänlaatu huomioidaan. Tulevaisuudessa ja jo nyt, kustannustehokkuudella tulee olemaan enenevässä määrin merkitystä yhteiskunnallisesti ja yksilöllisesti.

LÄHTEET

Lähdeluettelossa olevat lihavoidut lähteet ovat kirjallisuuskatsaukseen kuuluvat artikkelit.

Aittomäki, K., Moilanen, J., & Perola, M. (2016). Lääketieteellinen genetiikka.

Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C., Holly, C., Khalil, H., Tungpunkom, P. Chapter 10: Umbrella Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-11>

Aromataris, E. & Munn, Z. Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-02>

Aromataris, E. & Pearson, A. The systematic review: An overview. Synthesizing research evidence to inform nursing practice. 2014. The American Journal of Nursing. 3/2014 vol 114. No.3. s. 53- 58.

Borry, P., Bentzen, HP., Budin-Ljøsne, I., Cornel, MC., Howard, HC., Feeney, O., Jackson, L., Mascalonzi, D., Mendes, A., Peterlin, B., Riso, B., Shabani, M., Skirton, H., Sterckx, S., Vears, D., Wjst, M. & Felzmann H. The challenges of the expanded availability of genomic information: an agenda-setting paper. J Community Genet 9, 103–116 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12687-017-0331-7>.

Brander, O. 2019. Geenitestit nykygenomiikassa. Luonnontieteellinen tiedekunta. Biologia. Oulun yliopisto. LuK-tutkielma. Viitattu 3.3.2022. <http://urn.fi/URN:NBN:fi:oulu-201910223004>

Butler, A., Hall, H., & Copnell, B. 2016. A guide to writing a qualitative systematic review protocol to enhance evidence-based practice in nursing and health care. Worldviews on Evidence-Based Nursing, 13(3), 241-249.

Cajanus, K., Kaunisto, MA., Tallgren, M., Jokela, R. & Kalso, E. How much oxycodone is needed for adequate analgesia after breast cancer surgery: effect of the OPRM1 118A>G polymorphism. J Pain. 2014 Dec;15(12):1248-56. doi: 10.1016/j.jpain.2014.09.002

Calzone, KA., Jenkins, J., Yates, J., Cusack, G., Wallen, GR., Liewehr, DJ., Steinberg, SM. & McBride, C. 2012. Survey of nursing integration of genomics into nursing practice. Journal of Nursing Scholarship, 44(4), 428-436.

Candiotti, K., Yang, Z., Xue, L., Zhang, Y., Rodriguez, Y., Wang, L., Hao, S. & Gitlin M. Single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene is associated with opioid consumption in postoperative pain. Pain Med. 2013 Dec;14(12):1977-84. doi: 10.1111/pme.12226. Epub 2013 Aug 19. PMID: 24034787.

Cheng, H., Zeng, R., Kong, L., Ding, C., He, Y., Zhuang, W. & Sun, Y. Establishment of predicting equation for individual sufentanil dosage postoperatively based on gene polymorphisms. *Pain Pract.* 2021 May 12. doi: 10.1111/papr.13030. Epub ahead of print. PMID: 33977649.

Devon, K. M., Lerner-Ellis, J. P., Ganai, S., & Angelos, P. 2015. Ethics and genomic medicine, how to navigate decisions in surgical oncology. *Journal of surgical oncology*, 111(1), 18-23.

Doyle, D. J., & Garmon, E. H. 2017. American Society of Anesthesiologists classification (ASA class).

Dzambazovska-Trajkovska, V., Nojkov, J., Kartalov, A., Kuzmanovska, B., Spiroska, T., Seljmani, R., Trajkovski, G., Matevska-Geshkovska, N. & Dimovski, A. (2016). Association of single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene with opioid sensitivity in treatment of postoperative pain. *Prilozi*, 37(2-3), 73-80.

Duan, G., Xiang, G., Guo, S., Zhang, Y., Ying, Y., Huang, P., Zheng, H., Zhang, M., Li, N. & Zhang, X. Genotypic Analysis of SCN9A for Prediction of Postoperative Pain in Female Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery. *Pain Physician.* 2016 Jan;19(1):E151-62. PMID: 26752484.

Edwards, R. R. 2006. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Current Rheumatology Reports*, 8(6), 411-417.

Elo, H. & Kyngäs, H. 2008. The qualitative content analysis process. *Advanced Nursing* 62 (1), 107–115.

Fu, M., Kurnat-Thoma, E., Starkweather, A., Henderson, W., Cashion, A., Williams, J., Katapodi, M., Reuter-Rice, K., Hickey, K., Barcelona de Mendoza, V., Calzone, K., Conley, Y., Anderson, C., Lyon, D., Weaver, M., Shiao, P., Constantino, R., Wung, S., Hammer, M., Voss, J. & Coleman, B. 2020. Precision health: A nursing perspective. *International Journal of nursing sciences* 7 (2020) 5–12.

Genomikeskus. Tiedosta terveyttä. Mikä on genomi? Luettu 10.2.2021. <https://www.genomikeskus.fi/etusivu>.

Gregori, M., Diachenko, L. Ingelmo, P., Napolioni, V., Klepstad, P., Belfer, I., Molinaro, V., Garbin, G., Ranzani, G., Alberio, G., Normanno, M., Lovisari, F., Somaini, M., Govoni, S., Mura, E., Bugada, D., Niebel, T., Zorzetto, M., Gregori, S., Molinaro, G. & Allegri, M. 2016. Human genetic variability contributes to postoperative morphine consumption. *The Journal of Pain*, Vol. 17, nro 5, s. 628-636.

Hagelberg, N., & Olkkola, K. 2010. Oksikodoni-jotain uutta, jotain vanhaa. *Finanest.*, 43(3), 195–198.

Halkoaho, A., Kajula, O., Keiski, P. 2021. Geeni- ja genomitieto haastaa terveydenhuollon ammattilaisten koulutuksen ja osaamisen. Tutkiva Hoitotyö. Vol 19. 2021. Iss.2. s. 38–40. Helsinki.

Hamunen, K., Karlsson, H. & Vainio, A. 2018. Luokitteluperusteista. Kipu. Duodecim.

Hautala, A. 2021. TAMK aloittaa kliiniseen geeni- ja genomitietoon painottuvan ylemmän AMK-tutkinto-ohjelman ensimmäisenä Suomessa. Luettu 25.3.2022. <https://www.tuni.fi/fi/ajankohtaista/tamk-aloittaa-kliiniseen-geeni-ja-genomitietoon-painottuvan-ylemman-amk-tutkinto>

Henker, R., Lewis, A., Dai, F., Lariviere, W., Meng, L., Gruen, S., Sereika, S., Pape, H., Tarkin, I., Gowda, I. & Conley, Y. 2012. The associations between OPRM1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use and opioid-induced-sadation. Biological Research for Nursing 15(3) 309-317

Hirsijärvi, S., Remes, P. & Sajavaara, P. 2009. Tutki ja kirjoita. S.23

Holly, C., Salmond, S. & Saimbert, M. 2016. Comprehensive Systematic Review for Advanced Nursing Practise. New York: Springer Publishing Company.

JBI: Arviointikriteerit poikkileikkaustutkimukselle. Hotus. 2019. Luettu 18.11.2021. <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/04/jbi-kriteerit-ja-se-losteosa-poikkileikkaustutkimus-final.pdf>

JBI: Kriittisen arvioinnin tarkistuslista kohorttitutkimukselle. Hotus. 2018. Luettu 18.11.2021. <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-ja-se-losteosa-kohorttitutkimus.pdf>

JBI kriteerit ja selosteosa, järjestelmällinen katsaus. Hotus. 2018. Luettu 22.3.2021. <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-ja-se-losteosajarjestelmallinen-katsaus-final.pdf>

James, S. 2013 Human pain and genetics: some basics. British Journal of Pain, 7(4), 171-178. Viitattu 16.11.2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590159/>

Kallio, P. & Pylkkänen, L. 2019. Yksilöllistetty lääkehoito-tässä ollaan, minne mennään? Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 10 / 2019.

Kalso, E. 1999. Uudet opioidivalmisteet kivun hoidossa. Duodecim. 1999; 115(20):2211–2214. Luettu 2.12.2021. <https://www.duodecimlehti.fi/duo91068>

Kalso, E. 2016. Syöpäkivun lääkehoito. Duodecim. 2016;132(22):2125–8. Luettu 2.12.2021. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13419>

Kalso, E. & Kontinen, V. 2018. Kivun fysiologia ja mekanismit. Kipu (pp. 56–84). Duodecim.

Kere, J. & Knuutila, S. 2016. Mitä lääkärin tulisi tietää kromosomeista, DNA: sta ja geenisäätelystä. Kirjassa: Aittomäki K, Moilanen J, Perola M. Lääketieteellinen genetiikka, 1, 978-9516564671.

Khalil, H., Sereika, S.M., Dai, F., Alexander, S., Conley, Y., Gruen, G., Meng, L., Siska, P., Tarkin, I. & Henker, R. 2017. OPRM1 and COMT gene–gene interaction is associated with postoperative pain and opioid consumption after orthopedic trauma. Biological research for nursing, 19(2), 170-179.

Khan, K., Kunz, R., Kleijnen, J. & Antes, G. 2003. Five steps to conducting a systematic review. Journal of the Royal Society of Medicine. 3/2003 vol. 96. s. 118- 121

Kontinen, V. & Hamunen, K. 2015. Leikkauksenjälkeinen kivun hoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2015; 131:1921–8

Kyngäs, H., Kääriäinen, M., Elo, S., Kanste, O. & Pölkki, T. 2011. Sisällönanalyysi suomalaisessa hoitotieteellisessä tutkimuksessa. Hoitotiede 2011, 23 (2), 138–148

Kääriäinen, H. 2017. Genomitiedon käytön eettiset näkökohdat

Kääriäinen, M. & Lahtinen, M. 2006. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus tutkimustiedon jäsentäjänä. Hoitotiede 18 (1) 37–45

Laki potilaan asemasta ja oikeudesta. 17.8.1992. (1992/785). Finlex.

Lehmann, N., Joshi, G.P., Dirkmann, M., Weiss, M., Gulur, Peters, J. & Eikermann, M. 2010. Development and longitudinal validation of the overall benefit of analgesia score: a simple multi-dimensional quality assessment instrument, British Journal of Anaesthesia, 105(4), 511-518.
<https://doi.org/10.1093/bja/aeq186>

Lizarondo, L., Stern, C., Carrier, J., Godfrey, C., Rieger, K., Salmond, S., Apostolo, J., Kirkpatrick, P. & Loveday, H. Chapter 8: Mixed methods systematic reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-09>

Luostarinen, P., Meretoja, R. & Niemi, A. 2019. Tutkiva Hoitotyö vol.17. No 2, s.30 39.

Ma, J., Li, W., Chai, Q., Tan, X., & Zhang, K. 2019. Correlation of P2RX7 gene rs1718125 polymorphism with postoperative fentanyl analgesia in patients with lung cancer. Medicine, 98(7).

Mieda, T., Nishizawa, D., Nakagawa, H., Tsujita, M., Imanishi, H., Terao, K., Yoshikawa, H., Itoh, K., Amano, K., Tashiro, J., Ishii, T., Ariyama, J., Yamaguchi, S., Kasai, S., Hasegawa, J., Ikeda, K., Kitamura, A. & Hayashida, M. Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy. Pharmacogenomics. 2016;17(2):133-45. doi: 10.2217/pgs.15.151

Mildh, L. 2000. Kipulääkkeet ensihoidossa. *Duodecim*. 2000; 116(10):1121-1126. Luettu 2.12.2021. <https://www.duodecimlehti.fi/duo91539>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. & The PRISMA Group. 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* 6 (7), 1—6.

Monk, J.P., Beresford, R. & Ward, A. 1988. Sufentanil. *Drugs* 36, 286–313 <https://doi.org/10.2165/00003495-198836030-00003>

Mäkelä, M., Varonen, H. & Teperi, J., 1996. Systemoitu kirjallisuuskatsaus tiedon tiivistäjänä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 1996;112(21):1999-

Nikkola, E. 2003. Suonensisäinen fentanyyli synnytysanalgesiassa. *Duodecim*. 2003;119(21):2063–2068. Luettu 1.12.2021. <https://www.duodecimlehti.fi/duo93873>

Paile-Hyvärinen, M. & Niemi, M. 2015. Voiko lääkehoitojen hyötyjä lisätä ja haittoja vähentää farmakogeneettisen tiedon avulla? *SIC! Lääketietoa Fimeasta* 2/2015.

Palada, V., Kaunisto, M. & Kalso, E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Current opinion in anesthesiology*.n 2018, 31: 569-574.

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P. & Moher D. 2020. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Pelkonen, O. & Turpeinen, M. 2008. Lääkeaineenvaihdunnan perinnölliset erot. *Duodecim* 124: 1275–1282.

Pennanen, E., Laitinen, K. & Ojala, R. Farmakogeneettiset testit lääkehoidon tukena. 2021. *Duodecim* 137: 525–532.

Pesonen, A. 2011. Kivun mittauksen ja kivun hoidon kliinisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla pitkäaikaishoidossa ja sydänkirurgian jälkeen. *Väitöskirja*. *Finnanest*. 2012; 45 (2).

Portin, P. 2014. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *Journal of Genetics*, Vol. 93, No.1, Huhtikuu 2014.

Rintala, T-M., Storvik-Sydänmaa, S., Markkanen, U. & Halkoaho, A. 2021. Genomitieto haastaa hoidonohjaajat. *Diabetes ja lääkäri* 2/2021. s. 24–26

Rawal, N. 2016. Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 33(3), 160–171.

Reeh, P. & Ficher, M. 2022. Nobel somatosensations and pain. *European Journal of Physiology*.

Roth, S. What is genomic medicine? *JMLA* 107 (3) 7/2019.

Saari, T. 2016. Olisiko hydromorfonista oksikodonin haastajaksi? *Finnanest*. 2016; 49 (5). Luettu 2.12.2021. http://www.finnanest.fi/files/saari_olisiko_hydromorfonista.pdf

Scott, L.J. & Perry, CM. 2000. Tramadol. *Drugs* 60, 139–176 (2000). Luettu 2.12.2021. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060010-00008>

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsaustyyppihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopisto.

Senagore, A.J., Champagne, B.J., Dosokey, E., Brady, J., Steele, S.R., Reynolds, H.L., Stein, S.L. & Delaney CP. 2017. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: Further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am J Surg*. 2017 Mar;213(3):467–472. doi: 10.1016/j.amsurg.2016.11.008

Siltanen, H., Heikkilä, K., Parisod, H., Tuomikoski, A., Tuomisto, S. & Holopainen, A. 2019. Hoitosuosituksen laadinta – käsikirja suositustyöryhmille. Versio 1.1. Hotus.

Stolt, M., Axelin, A. & Suhonen, R. (toim.) 2016. Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, Tutkimuksia ja raportteja A: 73/2016. 2. korjattu painos. Turun yliopisto, Turku.

Suomisanakirja. Luettu 8.4.2021. <https://www.suomisanakirja.fi/leikkaus>

TENK, tutkimuseettinen neuvottelukunta. 2012. HTK- opas. S.6

Tuomi, J. & Sarajärvi, A. 2018. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi (uud. laitos). Helsinki: Tammi.

Voipio-Pulkki, L-M., Aittomäki, K., Luotola, J. & Hassinen, S. 2017, Genomistrategiasta koulutukseen ja käytäntöön. *Duodecim*.

Wei, W., Tian, Y., Zhao, C., Sui, Z., Liu, C., Wang, C., & Yang, R. (2015). Correlation of ADRB1 rs1801253 polymorphism with analgesic effect of fentanyl after cancer surgeries. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 4000.

Whittemore, R. & Knalf, K. 2005. The intergrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing* 52 (5) 546-553

Woolf, C.J. 2010. What is this thing called pain? *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 120 No.11. Marraskuu 2010. s. 3742-3744

Xie, H., Fan, Q. Ma, Z., Chen, Z., Shu, Q., Li, D. & Ge, W. 2020. Resistin gene polymorphism is an influencing factor of postoperative pain for chinese patients. *Pain Physician*, 23, E695-E702.

Zorina-Lichtenwalter, K., Maixner, W. & Diatchenko, L. 2020. Detangling red hair from pain: phenotype-specific contributions from different genetic variants in melanocortin -1-reseptor. *Pain* 2020 May;161(5): 938-948

LIITTEET

Liite 1. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset.

NRO	Tekijät, vuosi, tekoma	Tutkimus	Menetelmät, tutkittavien määrä (n)	Keskeiset tulokset	Laadun-arviointi
1	Cajanus, K., Kauristo, MA., Tallgren, M., Jokela, R. & Kalso, E. 2014, Helsinki	How much oxycodone is needed for adequate analgesia after breast cancer surgery: effect of the OPRM1 118A>G polymorphism.	Poikkileikkaustutkimus, n=1000	OPRM1 geenin 118A>G monimuotoisuus voidaan liittää liittämään suurempaan opioidikulutukseen, kipuherkkyydestä ei saatu eroja esiin.	7/8
2	Candiotti, K., Yang, Z., Xue, L., Zhang, Y., Rodriguez, Y., Wang, L., Hao, S. & Gitlin, M. 2013, USA	Single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene is associated with opioid consumption in postoperative pain.	Poikkileikkaustutkimus, n= 177	ABCB1 sisältää kolme geenityyppiä, CC, TT ja CT. Opioidien kulutuksessa oli selviä eroja eri tyyppien välillä 0–6 tunnin, 6–12 tunnin, 12–24 tunnin ja 24–48 tunnin kuluttua leikkauksesta.	8/8
3	Cheng, H., Zeng, R., Kong, L., Ding, C., He, Y., Zhuang, W. & Sun Y. 2021, Kiina	Establishment of predicting equation for individual sufentanil dosage postoperatively based on gene polymorphisms.	Poikkileikkaustutkimus, n=140	Geenitestauksien perusteella tehtiin ennusteyhtälö siitä, millainen leikkauksen jälkeinen sufentanil-annos on sopiva potilaalle genomitiedon perusteella.	7/8
4	Dzambazovska-Trajkovska, V., Nojkov, J., Kartalov, A., Kuzmanovska, B., Spiroska, T., Seljmani, R., Trajkovski, G., Matevska-Geshkovska, N. & Dimovski A. 2016, Makedonia.	Association of Single-Nucleotide Polymorphism C3435T in the ABCB1 Gene with Opioid Sensitivity in Treatment of Postoperative Pain	Poikkileikkaustutkimus, n= 100	ABCB1 sisältää kolme geenityyppiä CC, TT ja CT. CC geenityypin potilaat kuluttivat selkeästi enemmän fentanyliä kuin muut geenityypit. TT-ryhmän potilaat arvioivat kipuaan matalammaksi 6h, 12h, 18h ja 24h toimenpiteestä kuin muiden ryhmien potilaat.	8/8

5	Duan, G., Xiang, G., Guo S., Zhang Y., Ying Y., Huang P., Zheng H., Zhang M, Li N. & Zhang X. 2016, Kiina.	Genotypic Analysis of SCN9A for Prediction of Postoperative Pain in Female Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery	Poikkileikkaustutkimus, n=1025	Tutkimuksen mukaan SCN9A geenin rs6746030 mutaatiota kantavat olivat leikkauksen jälkeen kivuliaampia.	8/8
6	Khalil, H., Sereika, S.M., Dai, F., Alexander, S., Conley, Y., Gruen, G., Meng, L., Siska, P., Tarkin, I. & Henker, R. 2017, USA.	OPRM1 and COMT Gene-Gene Interaction Is Associated With Postoperative Pain and Opioid Consumption After Orthopedic Trauma	Poikkileikkaustutkimus, n=153	OPRM1 geenin ja COMT eli katekoli-o-metyylitransferaasin yhteisvaikutuksella voi olla vaikutusta postoperatiivissa kivussa ja opioidin kulutuksessa. Lisätutkimusta tarvitaan.	8/8
7	Ma, J., Li, W., Chai, Q., Tan, X. & Zhang K. 2019, Kiina.	Correlation of P2RX7 gene rs1718125 polymorphism with postoperative fentanyl analgesia in patients with lung cancer	Poikkileikkaustutkimus, n=238	P2RX7 geenin rs1718125 monimuotoisuus liitetään kipuherkkyyteen ja lisääntyneeseen fentanyylin kulutukseen Kiinan Hanhmisryhmän parissa. GA ja AA genotyypit tarvitsevat mahdollisesti enemmän kipulääkettä ja saavat korkeammat VAS pisteet kuin kontrolliryhmä.	8/8
8	Mieda, T., Nishizawa, D., Nakagawa, H., Tsujita, M., Imanishi, H., Terao, K., Yoshikawa, H., Itoh, K., Amano, K., Tashiro, J., Ishii, T., Ariyama, J., Yamaguchi, S., Kasai, S., Hasegawa, J., Ikeda, K., Kitamura, A. & Hayashida M. 2016, Japani.	Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy.	Poikkileikkaustutkimus, n=351	Kokoverinäytteestä eroteltiin kolme genotyyppiä, noin 926 000 monimuotoisuutta löydettiin. Yhden nukleotidin monimuotoisuuden todettiin aiheuttavan alentunutta opioidiherkkyyttä, erityisesti yhdessä genotyypissä.	6/8

9	Senagore, AJ., Champagne, BJ., Dosokey, E., Brady, J., Steele, SR., Reynolds, HL., Stein, SL. & Delaney CP. 2017, USA.	Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: Further benefits within an enhanced recovery protocol.	Kohorttitutkimus, geenitestatut potilaat n=50 ja kontrolliryhmä n=47	Geenitestatut potilaat tarvitsivat merkittävästi vähemmän huumausaineiksi luokiteltavia kipulääkkeitä leikkauksen jälkeen kuin kontrolliryhmä.	9/11
10	Wei, W., Tian, Y., Zhao, C., Sui, Z., Liu, C., Wang, C. & Yang R. 2015, Kiina.	Correlation of ADRB1 rs1801253 polymorphism with analgesic effect of fentanyl after cancer surgeries	Poikkileikkaustutkimus, n=120	ADRB1 geenin rs1801253 monimuotoisuus saattaa olla yhteydessä kipulääkkeen alentuneeseen tehoon kiinan han-ihmisryhmään kuuluvilla potilailla heti postoperatiivisesti. Ero ei enää ollut selvä yli 4 h operaatiosta.	6/8

Liite 2. PRISMA-tarkistuslista (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & The PRISMA Group 2009.)

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Liite 3. JBI-kriteerit kohorttitutkimukselle

**JBI: Kriittisen arvioinnin tarkistuslista kohorttitutkimukselle**

21.1.2019

Tätä tarkistuslistaa käytetään kohorttitutkimuksen metodologisen laadun arviointiin ja tutkimuksen tuloksiin vaikuttavan harhan riskin tunnistamiseen. Arvioinnin tarkistuslistaan sisältyy yhteensä 11 arviointikriteeriä, joiden yksityiskohtaiset sisällöt on lyhyesti kuvattu alla. Arvioijan on hyvä tutustua myös Joanna Briggs Instituutin julkaisemaan katsauksen tekijöiden [käsikirjaan](#) arviointia tehdessään. Tarkistuslistan alkuperäinen englanninkielinen versio löytyy tästä [linkistä](#). Kunkin kriteerin toteutuminen arvioidaan asteikoilla: Kyllä (K), Ei (E), Epäselvä (?), Ei sovellettavissa (NA). (Moola ym. 2017.)

Arvioija _____ Päiväys _____

Tekijä(t) _____ Vuosi _____ Nro _____

Arviointikriteeri	K	E	?	NA
1. Olivatko molemmat ryhmät samankaltaisia ja rekrytoitinko ne samasta kohderyhmästä?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mitattiinko altistuminen samalla tavalla jaettaessa tutkittavia altistuneiden ja altistumattomien ryhmiin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mitattiinko altistuminen pätevällä ja luotettavalla tavalla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tunnistettiin tutkimuksen sekoittavat tekijät?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kuvattiinko tutkimuksessa miten sekoittavia tekijöitä on käsitelty?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Olivatko ryhmät/tutkittavat terveitä (eli heillä ei ollut tutkimuksen kohteena olutta sairautta) tutkimuksen alussa tai altistumisen hetkellä?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Mitattiinko tulokset pätevällä ja luotettavalla tavalla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Kuvattiinko seuranta-ajan pituus ja oliko seuranta riittävän pitkä, jotta tuloksia voidaan saada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Pysyivätkö tutkittavat mukana tutkimuksessa seurannan aikana, ja elleivät pysyneet, niin tutkittiinko ja kuvattiinko kadon syyt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Käytettiin puutteellisen seurannan käsittelemiseksi asianmukaisia strategioita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Käytettiin soveltuvia tilastollisia menetelmiä?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kokonaisarviointi: Hyväksy Hylkää Lisätietoja tarvitaan

Kommenteja (mukaan lukien syy hylkäykseen):

Liite 4. JBI-kriteerit poikkileikkaustutkimukselle



16.4.2019

JBI: Arviointikriteerit poikkileikkaustutkimukselle

Tätä tarkistuslistaa käytetään poikkileikkaustutkimuksen metodologisen laadun arviointiin ja tutkimuksen tuloksiin vaikuttavan mahdollisen harhan tunnistamiseen. Tarkistuslistaan sisältyy yhteensä 8 arviointikriteeriä, joiden yksityiskohtaiset sisällöt on kuvattu alhaalla. Arvioijan on hyvä tutustua myös Joanna Briggs Instituutin julkaisemaan katsauksen tekijöiden [käsikirjaan](#) arviointia tehdessään. Tarkistuslistan alkuperäinen englanninkielinen versio löytyy tästä [linkistä](#). Kunkin kriteerin toteutuminen arvioidaan asteikolla: Kyllä (K), Ei (E), Epäselvä (?), Ei sovellettavissa (NA). (Moola ym. 2017.)

Arvioija _____ Päiväys _____

Tekijä(t) _____ Vuosi _____ Nro _____

Arviointikriteeri	K	E	?	NA
1. Onko otoksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit määritelty selvästi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Onko kohderyhmä ja tutkimusolosuhteet kuvattu riittävän tarkasti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mitattiinko altistus pätevästi ja luotettavasti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Käyttiinkö objektiivisia, standardoituja kriteereitä osallistujien valintakriteerinä toimineen tilan/tilanteen mitaamiseen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Onko sekoittavat tekijät tunnistettu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mainitaanko menetelmät, joita käytettiin sekoittavien tekijöiden huomioimisessa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Onko tulomuuttujat mitattu pätevästi ja luotettavasti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Käyttiinkö soveltuvia tilastollisia menetelmiä?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kokonaisarviointi: Hyväksy Hylkää Lisätietoja tarvitaan

Kommentteja (mukaan lukien syy hylkäykseen):

Liite 5. Kohorttitutkimusten laadunarviointitaulukko

Kunakin kriteerin toteutuminen arvioidaan asteikolla: Kyllä (K), Ei (E), Epäselvä (?), Ei sovellettavissa (NA). (Moola ym. 2017.)

Tutkimus	9.
1. Olivatko molemmat ryhmät samankaltaisia ja rekrytoitiinko ne samasta kohderyhmästä?	K
2. Mitattiinko altistuminen samalla tavalla jaettaessa tutkittavia altistuneiden ja altistumattomien ryhmiin?	K
3. Mitattiinko altistuminen pätevällä ja luotettavalla tavalla?	K
4. Tunnistettiin tutkimuksen sekoittavat tekijät?	K
5. Kuvattiinko tutkimuksessa miten sekoittavia tekijöitä on käsitelty?	K
6. Olivatko ryhmät/tutkittavat terveitä (eli heillä ei ollut tutkimuksen kohteena ollutta sairautta) tutkimuksen alussa tai altistumisen hetkellä?	NA
7. Mitattiinko tulokset pätevällä ja luotettavalla tavalla?	K
8. Kuvattiinko seuranta-ajan pituus ja oliko seuranta riittävän pitkä, jotta tuloksia voidaan saada?	K
9. Pysyivätkö tutkittavat mukana tutkimuksessa seurannan aikana, ja elleivät pysyneet, niin tutkittiinko ja kuvattiinko kadon syyt?	K
10. Käytettiin puutteellisen seurannan käsittelemiseksi asianmukaisia strategioita?	NA
11. Käytettiin soveltuvia tilastollisia menetelmiä?	K

