

Senja Hostikka & Mari Väänänen

FARMAKOLOGISET JA TOKSIKOLOGISET LABORATORIOTUTKIMUKSET

Verkko-oppimateriaali bioanalytikko-opiskelijoille

FARMAKOLOGISET JA TOKSIKOLOGISET LABORATORIOTUTKIMUKSET

Verkko-oppimateriaali bioanalyttikko-opiskelijoille

Senja Hostikka & Mari Väänänen
Opinnäytetyö
Syksy 2022
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Tekijät: Senja Hostikka & Mari Väänänen

Opinnäytetyön nimi: Farmakologiset ja toksikologiset laboratoriotutkimukset: Verkko-oppimateriaali bioanalytiikko-opiskelijoille

Työn ohjaajat: Paula Reponen ja Jaana Holappa-Girginkaya

Työn valmistuslukukausi ja -vuosi: Syksy 2022

Sivumäärä: 48 + 1

Suomessa tehdään vuositasolla noin 10 kliinistä laboratoriotutkimusta asukasta kohti. Kliinisessä työssä noin 70 % kriittisistä päätöksistä hyödynnetään laboratoriotutkimuksista saatua informaatiota. Tämän toiminnallisen opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa verkko-oppimateriaali farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista Oulun ammattikorkeakoulun bioanalytiikko-opiskelijoiden käyttöön. Farmakologiset ja toksikologiset laboratoriotutkimukset ovat osa kliinisen kemian opintojaksoa. Kliinisen kemian opintojaksolla farmakologisiin ja toksikologisiin laboratoriotutkimuksiin tutustutaan pääpiirteittäin, joten lisätieto aiheesta oli sekä opettajien, että opiskelijoiden mielestä tarpeellista. Tavoitteena oli luoda kliinisen kemian opintojakson tueksi selkeä ja laadukas verkko-oppimateriaali, jossa yhdistyvät mielekkäät tehtävät sekä luotettava ja ajantasaiseen tietoon perustava sisältö toimivana kokonaisuutena. Opinnäytetyön toimeksiantajana toimi Oulun ammattikorkeakoulu.

Verkko-oppimateriaali tuotettiin Moodle-alustalle, jossa se on helposti opiskelijoiden saatavilla. Materiaali koottiin käyttämällä ajantasaista ja luotettavista lähteistä peräisin olevaa tietoa. Verkko-oppimateriaalin suunnittelussa, palautekyselyn laatimisessa ja vastausten analysoinnissa käytettiin apuna verkko-oppimateriaalin laatukriteereitä. Verkko-oppimateriaali sisältää teoretietoaa lääkeaineiden pitoisuusmittauksista, myrkytysten laboratoriodiagnostiikasta ja niissä käytettävistä määrittämenetelmistä. Oppimisen tueksi alustalta löytyy kertauskysymyksiä.

Oppimateriaali valmistui ja otettiin käyttöön syksyllä 2022. Palaute oppimateriaalin toimivuudesta kerättiin alustaan tutustuneilta bioanalytiikko-opiskelijoilta Webropol-kyselyn avulla. Kyselyyn vastasi 15 opiskelijaa. Saamamme palaute oli pääsääntöisesti positiivista. Verkko-oppimateriaali koettiin selkeäksi ja hyödylliseksi.

Asiasanat: farmakologia, toksikologia, myrkytykset, verkko-oppimateriaali, kliininen kemia

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

Authors: Senja Hostikka & Mari Väänänen

Title of thesis: Pharmacological and Toxicological Laboratory Tests: E-learning Material for the Students of Biomedical Laboratory Science

Supervisors: Paula Reponen and Jaana Holappa-Girginkaya

Term and year when the thesis was submitted: Autumn 2022

Number of pages: 48 + 1 appendix

In Finland, approximately ten clinical laboratory tests per inhabitant are performed annually. In clinical work, about 70% of critical decisions use information obtained from laboratory tests. The purpose of this project-based thesis was to produce an e-learning material about pharmacological and toxicological laboratory tests for Biomedical Laboratory Science students at Oulu University of Applied Sciences. Pharmacological and toxicological laboratory tests are part of the course of Clinical chemistry. In the Clinical chemistry course pharmacological and toxicological test are introduced only in broad outline so both teachers and students thought that additional information on this topic was necessary. This thesis was commissioned by Oulu University of Applied Sciences.

The aim was to create a clear and high-quality e-learning material which includes exercises and reliable information. The e-learning material was created on Moodle platform. The e-learning material was collected from up-to-date and reliable literary and online sources. Quality criteria was used when planning the content of e-material, evaluating the Moodle platform and receiving feedback. The e-material is consisted of concentration determination of medicinal substance, laboratory diagnostics on poisonings and determination methods used in these laboratory tests. In addition, on Moodle platform there are two tests which support learning.

The e-learning material was completed and implemented in autumn 2022. The feedback on the functionality of the e-learning material was collected from Biomedical Laboratory Science students via a Webropol survey. 15 students answered the survey and the received feedback was mostly positive. The e-learning material was perceived as clear and useful.

Keywords: pharmacology, toxicology, poisonings, e-learning, clinical chemistry

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	LÄÄKEAINEIDEN PITOISUUSMITTAUSTEN PERIAATTEITA	8
2.1	Milloin lääkeaineiden pitoisuuksia kannattaa mitata?	8
2.2	Lääkeainepitoisuuksien mittaaminen käytännössä	9
3	LÄÄKEAINEIDEN PITOISUUSMITTAUKSET	10
3.1	Mikrobilääkkeet	10
3.2	Sydänlääkkeet	11
3.3	Epilepsialääkkeet	13
3.4	Syöpälääkkeet	16
3.5	Astmalääkkeet	16
3.6	Hyljinnäestolääkkeet	17
3.7	Psykenlääkkeet	18
4	MYRKYTYKSET JA NIIDEN LABORATORIODIAGNOSTIIKKA	21
4.1	Kipulääkkeet	21
4.2	Korvikealkoholit	22
4.3	Hiilimonoksidi eli häkä	24
4.4	Rauta	25
4.5	Huumeseulonta	26
4.6	Intoksikaationäytteet	26
5	MÄÄRITYSMENETELMÄT	27
5.1	Homogeeninen entsyymi-immunomääritys	27
5.2	Nestekromatografia-massaspektrometria	28
5.3	Immunokemiluminometria	29
5.4	Kaasukromatografia	30
5.5	Fotometria	31
6	TARKOITUS JA TAVOITTEET	33
7	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS JA ARVIOINTI	34
7.1	Verkko-oppimateriaali	34
7.2	Toteutus	35
7.3	Arviointi	36
8	POHDINTA	38

LÄHTEET.....	40
LIITTEET	49

1 JOHDANTO

Suomessa tehdään vuositasolla noin 10 kliinistä laboratoriotutkimusta asukasta kohti. Kliinisessä työssä noin 70 % kriittisistä päätöksistä hyödynnetään laboratoriotutkimuksista saatua informaatiota. (Lehtonen, Lipponen & Pätilä 2017, 5.) Tulevan laboratoriohoitajan työn kannalta on tärkeä hallita tavallisimpien kliinis-kemiallisten tutkimusten preanalyttiset vaatimukset, kliininen merkitys ja menetelmien yleiset periaatteet.

Toiminnallisena opinnäytetyönämme teimme verkko-oppimateriaalin Oulun ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Meille tarjoutui mahdollisuus päästä tutustumaan opintokokonaisuuksien luomiseen ja tartuimme siihen. Myös aihe oli meistä todella mielenkiintoinen. Laitimamme oppimateriaali käsittelee farmakologisia ja toksikologisia laboratoriotutkimuksia, jotka ovat osa kliinisen kemian opintojaksoa (Oulun ammattikorkeakoulu 2022). Opinnäytetyömme toimeksiantajana toimi Oulun ammattikorkeakoulu.

Lääkeaineiden pitoisuusmittauksia käytetään arvioitaessa hoidon tehokkuutta ja haittariskejä sekä poissuljettaessa ja varmennettaessa myrkytyksiä. Lääkeaineiden pitoisuuksia mitataan sekä lääkettä potilaskohtaisista syistä. (Haapala, Niemelä & Pulkki 2010, luku 30.1.)

Opinnäytetyömme tarkoituksena oli tuottaa selkeä ja laadukas verkko-oppimateriaali farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista Oulun ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoiden käyttöön. Verkko-oppimateriaali tuotettiin Moodle-alustalle, jossa se on helposti opiskelijoiden käytettävissä. Verkko-oppimateriaalin avulla opiskelijat voivat kliinisen kemian opintojakson ohella syventää tietouttaan farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista. Verkko-oppimateriaaliin on koottu teoretietoaa lääkeaineiden pitoisuusmittauksista, myrkytysten laboratoriodiagnostiikasta ja niissä käytettävistä määrittämenetelmistä. Oppimisen tueksi alustalta löytyy kertauskysymyksiä.

2 LÄÄKEAINEIDEN PITOISUUSMITTAUSTEN PERIAATTEITA

Lääkeaineiden pitoisuusmittauksia käytetään arvioitaessa hoidon tehokkuutta ja haittariskejä sekä poissuljetaessa tai varmennettaessa akuutteja ja kroonisia myrkytyksiä. Mittausten avulla selvitetään, onko seerumin tai veren lääkeainepitoisuus sopiva toivotun hoitovasteen saavuttamiseen ilman, että potilaalle aiheutuu hoidosta merkittäviä haittoja. Lääkeainepitoisuusmittaukset ovat keskeisessä roolissa lääkehoidon yksilöllistämisen. Seerumin lääkeainepitoisuudet vaihtelevat eri henkilöillä samasta lääkannoksesta huolimatta. Annoksen yksilöllistämällä parannetaan hoidon osuvuutta ja vähennetään haittoja. Yleisemmin lääkeainepitoisuuksia mitataan seerumista tai plasmaplasta. Joskus määrityksiä voidaan tehdä myös kokoverestä, virtsasta, syljestä tai mahan sisällöstä. (Haapala ym. 2010, luku 30.1.)

2.1 Milloin lääkeaineiden pitoisuuksia kannattaa mitata?

Lääkeainepitoisuuksia kannattaa mitata lääkeaineen terapeuttisen alueen ollessa kapea (esim. digoksiini ja litium), lääkeaineen kliinisen vasteen ollessa vaikeasti mitattavissa (esim. masennuslääkkeet) ja lääkeaineen käytön ollessa ennaltaehkäisevää (esim. epilepsia- ja rytmihäiriölääkkeet). Terapeuttisen vasteen ja/tai toksisuuden tulee korreloida mitattuun pitoisuuteen, hoidollisen pitoisuusalueen tulee olla tiedossa ja on mitattava lääkeaineen aktiivia komponenttia. Pitoisuusmääritykset ovat entistä hyödyllisempiä, mikäli lääkeaineen kinetiikka on annoksesta riippuvaa tai lääkeaineella on polymorfinen metabolia eli lääkeaineen metabolia voi vaihdella yksilöiden välillä. (Haapala ym. 2010, luku 30.1.)

Lääkeainepitoisuuksia mitataan myös potilaskohtaisista syistä, kuten potilaan ollessa erityisen herkkä lääkevasteelle, mikäli lääkehaittojen erottaminen hoidettavan sairauden oireista on vaikeaa tai lääkkeen osuus niiden aiheuttajana voidaan vahvistaa tai poissulkea mittausten avulla. (Haapala ym. 2010, luku 30.1.)

Lääkeainepitoisuuksien mittaaminen on turhaa lääkeaineen turvallisuusmarginaalin ollessa suuri. Tällöin potilaalle voidaan antaa varmasti tehoava annos ilman erityisiä riskejä. Pitoisuuksia ei kannata mitata lääkeaineen kliinisen vaikutuksen ollessa luotettavasti mitattavissa farmakodynaami-

sen vaikutuksen perusteella (esim. diureetit ja verenpainelääkkeet) eikä myöskään silloin, kun toksiset oireet ovat helposti tunnistettavissa. Lääkeainepitoisuusmittaukset eivät ole tarpeen, mikäli lääkeaine ei luotettavasti korreloi mainittuun lääkeainepitoisuuteen, samanaikaisesti ei mitata kliinisesti merkittäviä metaboliitteja tai näytteen käsittely ja mittausmenetelmät ovat epäluotettavia. (Haapala ym. 2010, luku 30.1.)

2.2 Lääkeainepitoisuuksien mittaaminen käytännössä

Lääkeainepitoisuuden mittaamisesta saadaan suurin hyöty, kun näytteenotto ajoitetaan oikein. Näyte otetaan, kun on saavutettu vakaa tila kinetiikassa. Tähän kuluu noin viisi puoliintumisaikaa hoidon aloituksesta tai annoksen muutoksesta. Yleisemmin lääkeaineista mitataan ns. jäännöspitoisuus eli näyte otetaan juuri ennen seuraavaa lääkeannosta. Tällöin edellinen lääkeannos on ehtinyt imeytyä ja jakautua kokonaisuudessaan. Mikäli lääkeaineella on lyhyt puoliintumisaika ja/tai annosväli on pitkä, voi haittavaikutusten arvioimiseksi olla tarpeellista määrittää huippupitoisuus. Tätä varten näyte otetaan vastakkaisesta käsivarresta 15 min infuusion päättymisen jälkeen (van-komysiini). Peroraalisella annostuksella huippupitoisuus saavutetaan yleensä 1–2 tunnissa. Huippupitoisuuksien mittaaminen on aiheellista, mikäli lääkeaineen terapeuttinen alue on kapea ja haittavaikutukset ilmenevät nopeasti lääkkeenoton jälkeen. (Haapala ym. 2010, luku 30.1.)

3 LÄÄKEAINEIDEN PITOISUUSMITTAUKSET

Yleisimmin mitattavia lääkeaineryhmiä ovat mikrobilääkkeet, sydänlääkkeet, epilepsialääkkeet, syöpälääkkeet, astmalääkkeet, hyljinnäestölääkkeet ja psyykenlääkkeet.

3.1 Mikrobilääkkeet

Mikrobilääkkeiden pitoisuuksia määritetään lähinnä vankomysiinille ja aminoglykosideille (amikasiini, gentamysiini, netilmysiini ja tobramysiini). Pitoisuusmittaukset ovat lääkeshoidon yhteydessä aiheellisia, sillä pitoisuuksien noustessa liian suuriksi ovat ne munuais- ja sisäkorvatoksisia. Liian matalat pitoisuudet voivat puolestaan olla tehottomia. Mikrobilääkkeistä mitataan sekä jäännös- että huippupitoisuuksia. Jäännöspitoisuuden mittaamista varten näyte otetaan juuri ennen seuraavaa lääkeannosta. Huippupitoisuutta mitattaessa näyte otetaan 15 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.)

Vankomysiini on glykopeptidi-ryhmään kuuluva antibiootti, jolla hoidetaan vakavia grampositiivisten bakteerien (mm. stafylokokkien ja streptokokkien) aiheuttamia infektioita (Ilmavirta, Hämäläinen, Kokki & Ranta 2020, 1301; Nordlab 2021a). **Tobramysiini, gentamysiini, amikasiini ja netilmysiini** kuuluvat aminoglykosidiantibiootteihin ja niitä käytetään pääsääntöisesti gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoidossa (Nordlab 2021b).

Vankomysiinin puoliintumisaika on 4–6 tuntia ja aminoglykosidien keskimäärin 2 tuntia. Sekä vankomysiinin, että aminoglykosidien puoliintumisajat pidentyvät munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Ne erittyvät muuttumattomana virtsaan ja kumuloituvat herkästi munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.) Vankomysiinin annostelu tapahtuu tyypillisesti laskimonsisäisesti. Se ei imeydy mainittavasti ruoansulatuskanavasta. (Nordlab 2021a.) Aminoglykosidit annostellaan tavallisesti lihakseen, josta ne imeytyvät nopeasti ja tehokkaasti (Nordlab 2021b).

S-VAN-tutkimuksen indikaationa on vankomysiinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan 5 ml seerumi-geeliputkeen. Jäännöspitoisuuden tavoitealue on 5–18 mg/l. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomääritys. (Nordlab 2021a.) **S-TOB-, S-GEN-, S-AMI- ja**

S-NETIL- tutkimusten indikaatioina on lääkehoidon seuranta ja oikean annostuksen määrittäminen (Nordlab 2021b).

3.2 Sydänlääkkeet

Digoksiini on digitalisglykosideihin kuuluva lääke, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan ja rytmihäiriöiden hoidossa. Se lisää sydänlihaksen supistuvuutta auttaen sydäntä pumppaamaan sekä hidastaa kammiorytmiä ja parantaa kammio toimintaa. Digoksiinin terapeuttinen alue on kapea ja hoitoon liittyy digoksiinimyrkytyksen vaara. Hoidon turvallisuus varmistetaan mittaamalla veren digoksiinipitoisuuksia. (Viljakainen 2012, 20.)

Suun kautta otetusta digoksiinista 60–80 % imeytyy ruoansulatuskanavasta (Nordlab 2021c). Huippupitoisuus saavutetaan tyypillisesti 30–120 minuutin kuluttua suun kautta annosteltaessa (Huslab 2022a). Eliminaation puoliintumisaika on 30–40 tuntia, mutta munuaisten vajaatoiminta voi pidentää puoliintumisajan jopa 150 tuntiin. Pitkän puoliintumisajan vuoksi vakaa tila kinetiikassa saavutetaan 1–2 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.) Suurin osa digoksiinista erittyy munuaisten kautta muuttumattomana virtsaan, metabolian osuus on noin 10 % (Nordlab 2021c).

S-Digoks-tutkimuksen indikaationa on digoksiinihoidon seuranta ja digoksiinimyrkytyksen epäily. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta 5 ml seerumi-geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 0.64–1.15 nmol/l. Munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttihäiriöt sekä kinidiini- ja verapamiililääkitys nostavat seerumin digoksiinipitoisuuksia ja lisäävät alttiutta myrkytysoireille. Määritysmenetelmä on immunokemiluminometrinen. (Nordlab 2021c.)

Flekainidi on natriumkanavia salpaava IC-luokan rytmihäiriölääke, jota käytetään tyypillisesti kammioperäisten rytmihäiriöiden hoidossa. Se estää natriumin nopean virtauksen solun sisään ja hidastaa sydämen johtumisnopeutta. (Synlab 2018.) Flekainidipitoisuuksilla on selkeä yhteys hoitovasteeseen ja haittavaikutuksiin (Haapala ym. 2010, luku 30.2).

Suun kautta otettu flekainidi imeytyy hyvin. Huippupitoisuus saavutetaan 2–3 tunnin kuluessa suun kautta annosteltuna. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 11 tuntia, mutta pitenee mm.

munuaisten- ja sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan 3–5 vuorokaudessa. Suurin osa flekainidista metaboloituu maksassa ja noin 30 % erittyy muuttumattomana virtsaan. (Synlab 2018.)

S-Flekain-tutkimuksen indikaationa on flekainidihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan ennen seuraavaa lääkeannosta. Näytteeksi tarvitaan 0,5 ml seerumia. Näytettä ei saa ottaa geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 0.4–2.1 $\mu\text{mol/l}$. Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät pitoisuuden ollessa yli 1.5 $\mu\text{mol/l}$. Määritysmenetelmä on massaspektrometrinen. (Synlab 2018.)

Kinidiini on IA-luokan rytmihäiriölääke (Synlab 2019). Suun kautta otettu kinidiini imeytyy lähes kokonaan ruoansulatuskanavasta (Vitali Serdoz, Rittger, Furlanello & Bastian 2019, 258). Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua suun kautta annosteltaessa. Eliminaation puoliintumisaika on 4–7 tuntia. (Synlab 2019.) Kinidiini eliminoituu pääasiassa maksassa tapahtuvan metabolian kautta mm. 3-hydroksikinidiiniksi, joka on aktiivinen (Vitali Serdoz ym. 2019, 258; Huslab 2022b). Kinetiikka muuttuu mm. sydämen, maksan ja munuaisten toiminnan häiriöissä, mistä voi seurata lääkainepitoisuuksien epänormaaleja vaihteluita. Toksiset annokset kinidiiniä voivat aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka on hankala erottaa sairauden aiheuttamista rytmihäiriöistä. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.)

S-Kinid-tutkimuksen indikaationa on kinidiinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan ennen seuraavaa lääkeannosta. Näytteeksi tarvitaan 1 ml seerumia. Näytettä ei saa ottaa geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 6.2–15.4 $\mu\text{mol/l}$. Toksisia vaikutuksia voi esiintyä yli 18.5 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksilla. (Synlab 2019.) Määritysmenetelmä on massaspektrometrinen. (Synlab 2019.)

Disopyramidi on kinidiinin tapaan IA-luokan rytmihäiriölääke (Synlab 2021a). Disopyramidilla on kapea terapeuttinen alue, joten pitoisuusmittaukset ovat suositeltavia (Haapala ym. 2010, luku 30.2).

Disopyramidi imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 0.5–3 tunnin kuluessa lääkkeenotosta (Siddoway & Woosley 2012). Eliminaation puoliintumisaika on 6–8 tuntia, mutta se voi pidentyä huomattavasti mm. munuaisten vajaatoiminnassa ja sydäninfarktin yhteydessä. Puolet lääkaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja puolet metaboloituu maksassa. (Siddoway & Woosley 2012; Huslab 2022c.)

S-Disop-tutkimuksen indikaationa on disopyramidihoidon seuranta. Näyte otetaan ennen seuraavaa lääkeannosta. Näytteeksi tarvitaan 1 ml seerumia. Näytettä ei saa ottaa geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 6–15 µmol/l. Toksisia vaikutuksia voi esiintyä yli 21 µmol/l pitoisuuksilla. Määrittymenetelmä on massaspektrometrinen. (Synlab 2021a.)

3.3 Epilepsialääkkeet

Epilepsialääkkeitä käytetään tavallisesti ehkäisemään kohtauksia. Niiden kinetiikka on usein annoksesta riippuvaa. Pitoisuusmittauksia tarvitaan, mikäli kohtaukset jatkuvat lääkityksestä huolimatta, hallinnassa ollut epilepsia pahenee, epäillään intoksikaatiota tai lääkityksen aikana ilmenee neuropsykiatrisia oireita. Pitoisuusmääritykset ovat hyödyllisiä lapsilla ja raskaana olevilla sekä hoidon alussa riittävän hoitopitoisuuden varmentamiseksi. Pitoisuusmittauksista on hyötyä mm. fenytolaiiniin, karbamatsipiiniin ja valproaatin käytön yhteydessä. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.)

Fenytolaiinia käytetään yleistyneiden tajuttomuus-kouristuskohtausten, status epilepticuksen eli pitkittyneen epileptisen kohtauksen ja paikallisalkuisten kohtausten hoitoon (Mustonen & Saarelainen 2012, 10; Gupta & Tripp 2022). Paikallisalkuinen epileptinen kohtaus alkaa paikallisesti rajoittuen vain toisen aivopuoliskon hermoverkostoon. Myöhemmin purkaus voi kuitenkin levitä molempiin aivopuoliskoihin ja edetä tajuttomuus-kouristuskohtaukseksi. (Käypä hoito-suositus 2022.)

Fenytolaiinin ensisijainen vaikutusmekanismi on jänniteherkkien Na⁺-kanavien salpaus (Keränen 2014). Sen terapeuttinen alue on kapea (Haapala ym. 2010, luku 30.2). Fenytolaiinin metaboliassa on suurta yksilöllistä vaihtelua, se on saturoivaa sekä annoksesta riippuvaa (Nordlab 2021d). Fenytolaiini imeytyy lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta. (Fanta, Tapiola & Backman 2017, 1766; Synlab 2017a). Huippupitoisuus saavutetaan 1–6 tunnin kuluessa suun kautta annosteltaessa (Huslab 2022d). Eliminaation puoliintumisaika seerumissa on 10–40 tuntia (Nordlab 2021d). Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan noin 2–3 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (Fimlab 2022a). Metabolia tapahtuu pääosin maksassa ja muuttumattomana virtsaan erittyy alle 5 % (Huslab 2022d).

S-Fenyt-tutkimuksen indikaationa on fenytolaiinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta 5 ml seerumi-geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 40–80 µmol/l. Myrkytysoireita esiintyy yli 100 µmol/l pitoisuuksilla. Monet lääkeaineet voivat

vaikuttaa seerumin fenytoiinipitoisuuksiin. Metaboliala nopeuttavat ja siten seerumipitoisuuksia pienentävät mm. fenobarbitaali ja karbamatsepiini. Metaboliala estävät ja siten pitoisuuksia nostavat mm. kumariiniantikoagulantit. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomääritys. (Nordlab 2021d.)

Karbamatsepiini on antiepileptinen lääkeaine, jota käytetään epilepsian hoidossa (Fimlab 2022b). Se on fenytoiinin ohella yksi tärkeimmistä lääkeryhmistä paikallisalkuisten ja yleistyneiden tajuttomuus-kouristuskohtausten hoidossa. Fenytoiinin tapaan karbamatsepiinin ensisijainen vaikutusmekanismi on jänniteherkkien Na⁺-kanavien salpaus. (Keränen 2014.) Karbamatsepiini on epilepsialääkkeistä eniten määritetyin. (Haapala ym. 2010, luku 30.2). Pitoisuusmääritykset ovat hyödyllisiä oikean lääkeannostuksen määrittämisen yhteydessä (Fanta ym. 2017, 1764).

Karbamatsepiini imeytyy ruoansulatuskanavasta hitaasti. Huippupitoisuus todetaan vasta useiden tuntien kuluttua. Eliminaation puoliintumisaika on jatkuvalla annostuksella noin 10–20 tuntia. Muutoin se vaihtelee 20–55 tunnin välillä. Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan 3–4 päivän kuluessa. Suurin osa karbamatsepiinista metaboloituu ja noin 2 % erittyy muuttumattomana virtsaan. (Nordlab 2017a.)

S-Karba-tutkimuksen indikaationa on karbamatsepiinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta 5 ml seerumi-geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 20–40 µmol/l. Yli 80 µmol/l pitoisuutta ei tulisi ylittää. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomääritys. (Nordlab 2017a.)

Valproaattia käytetään pääasiassa epilepsian hoitoon, mutta myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa mielialaa tasaavana lääkkeenä (Kalliokoski & Vallius 2015, 13). Sen metaboliala on monimutkainen. Se imeytyy täydellisesti ruoansulatuskanavasta. (Nordlab 2022a.) Huippupitoisuus saavutetaan 3–7 tunnissa, jos käytetään lääkeainetta hitaasti vapauttavaa valmistetta. Eliminaation puoliintumisaika on 7–15 tuntia. (Huslab 2022e.) Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan noin kolmessa vuorokaudessa (Haapala ym. 2010, luku 30.2). Suurin osa valproaatista metaboloituu maksassa (Huslab 2022e). Muuttumattomana munuaisten kautta erittyy vain 5 %. Osa metaboliiteista erittyy munuaisten kautta ketohappoina. (Nordlab 2022a.)

S-Valpr-tutkimuksen indikaationa on valproaattihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta 5 ml seerumi-geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue

on 347–693 µmol/l. Haittavaikutusten riski kasvaa yli 693 µmol/l pitoisuuksilla. Seerumin valproaattipitoisuuksia voi nostaa vapaitten rasvahappojen pitoisuuksien suureneminen (esim. paaston aikana) sekä mm. salisylaatit. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomääritys. (Nordlab 2022a.)

Fenobarbitaali on pitkävaikutteinen barbituraatti (Duodecim terveyskirjasto 2016). Sitä käytetään toisinaan status epilepticuksen hoidossa. Se imeytyy melko hitaasti, mutta täydellisesti ruoansulatuskanavasta. (Nordlab 2021e.) Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa (Synlab 2017b). Puoliintumisaika plasmassa on 3–6 vuorokautta. Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan 2–3 viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Virtsaan erittyy muuttumattomana noin puolet fenobarbitaalista. Loppu fenobarbitaalista metaboloituu maksassa hydroksyloitumalla. (Nordlab 2021e.)

S-Fenob-tutkimuksen indikaationa on epilepsiahoidon seuranta ja myrkytysepäily. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta 5 ml seerumi-geeliputkeen. Epilepsian hoidossa terapeutinen pitoisuus on yleensä 40–120 µmol/l. Sivuvaikutuksia ilmaantuu yli 150 µmol/l pitoisuuksilla. Valproaatti estää fenobarbitaalin metaboliaa ja nostaa plasmapitoisuutta. Määritysmenetelmä on immunokemiluminometrinen. (Nordlab 2021e.)

Klonatsepaami on erilaisten epilepsiamuotojen hoidossa käytetty bentsodiatsepiinin johdos. Se imeytyy suun kautta annosteltuna lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 23 tuntia, mutta vaihtelee 19–60 tunnin välillä. Se metaboloituu täysin, pääasiallisesti 7-aminoklonatsepaamiksi. Inaktiivit metaboliitit erittyvät virtsaan joko glukuronihappoon konjugoituneina tai vapaina. (Synlab 2017c.)

S-Klona-tutkimuksen indikaationa on klonatsepaamihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta. Näytteeksi tarvitaan 0,5 ml seerumia. Näytettä ei saa ottaa geeliputkeen. Terapeutinen pitoisuusalue on 13–253 nmol/l. Toksisia vaikutuksia voi esiintyä yli 317 nmol/l pitoisuuksilla. Mm. karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini pienentävät klonatsepaamin seerumpitoisuuksia. Määritysmenetelmä on nestekromatografia-tandem-massaspektrometria. (Synlab 2017c.)

3.4 Syöpälääkkeet

Metotreksaatti on foolihapon antagonisti, jolla on sytostaattinen vaikutus. Se sitoutuu foolihappoa suuremmalla affiniteetilla dihydrofolaattireduktaasi-entsyymiin, joka estää foolihapon pelkistymisen tetrahydrofoolihapoksi saaden aikaan DNA-synteesin estymisen soluissa. Metotreksaattia käytetään mm. leukemioiden, reumaattisten sairauksien ja istukkasyövän hoidossa. Suuriannoksisessa hoidossa metotreksaattipitoisuuksien mittaaminen on tärkeää. (Nordlab 2019a.)

Normaalit hoitoannokset imeytyvät ruoansulatuskanavasta hyvin. Suuremmat annokset annetaan yleensä suonensisäisesti. (Huslab 2022f.) Huippupitoisuus saavutetaan noin tunnin kuluessa infuusion päättymisestä. Eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippuen aluksi noin 3 tuntia ja loppuvaiheessa keskimäärin 8–10 tuntia. (Nordlab 2019a.) Metotreksaatti eliminoituu munuaisten kautta (Tykslab 2020). Eliminaatiota heikentää mm. munuaisten vajaatoiminta sekä askites- tai pleuranesteeseen siirtyvä lääkeannoksen osa. (Nordlab 2019a.)

S-MTX- tutkimuksen indikaationa on metotreksaattihoidon seuranta. Jäännöspitoisuutta määritettäessä näyte otetaan lääkeinfuusiopäivän jälkeisenä aamuna. Myös välitön i.v. infuusion jälkeinen huippupitoisuus voidaan määrittää. Tutkimusta varten näyte otetaan 5 ml seerumi-geeliputkeen. Metotreksaatille ei ole olemassa yksiselitteisiä viitearvoja, vaan ne arvioidaan hoidettavan sairauden ja näytteenottoajankohdan perusteella. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomenetelmä. (Nordlab 2019a.)

3.5 Astmalääkkeet

Teofylliini on ksantiinijohdos, jota käytetään astman ja muiden obstruktiivisten keuhkosairauksien hoidossa. Teofylliinin terapeuttilinen alue on kapea ja sen pitoisuusvaihtelut seerumissa suuria. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.)

Teofylliini imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus saavutetaan kahdessa tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika on 3–10 tuntia, mutta siinä on yksilöllistä vaihtelua. (Nordlab 2021f.) Teofylliini metaboloituu maksassa CYP1A2-entsyymin kautta. Monet sairaudet (esim. maksan- ja sydämen vajaatoiminta) hidastavat eliminoitumista ja saavat aikaan kohonneita pitoisuuksia. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.)

S-Teofy-tutkimuksen indikaationa on teofylliinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkeannosta 5 ml seerumi-geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 55–110 $\mu\text{mol/l}$. Myrkytysoireita tavataan yli 110 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksilla. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomääritys. (Nordlab 2021f.)

3.6 Hyljinnäestolääkkeet

Hyljinnäestolääkitys perustuu kalsineuriini-entsyymien estäjien, syklosporiinin tai takrolimuusin käyttöön. Niiden solunsisäiset vaikutusmekanismit ovat samankaltaiset, ne estävät kalsineuriini-entsyymien toimintaa sitoutumalla T-lymfosyytteihin. (Sillanpää 2010, 9.) Syklosporiinin ja takrolimuusin terapeuttinen alue on kapea ja pitoisuusmittaukset tarpeellisia (Kahan, Keown, Levy & Johnston 2002, 340).

Syklosporiinit ovat sienistä peräisin olevia syklisiä peptidejä, joilla on immunosuppressiivinen vaikutus. Syklosporiinia käytetään yleisesti hylkimisreaktioiden ehkäisyyn luuydin- ja elinsiirroissa. Se on toksinen munuaisille sekä maksalle ja toksisuus on annoksesta riippuvaa. (Nordlab 2022b.)

Syklosporiini imeytyy vaihtelevasti, 20–50 %:sti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus veressä saavutetaan noin 1–4 tunnin kuluessa suun kautta annosteltaessa. Eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia, mutta siinä on suurta yksilöllistä vaihtelua. Syklosporiini metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien kautta ja suurin osa metaboliiteista erittyy sappeen. (Nordlab 2022b.)

B-CyA-MS-tutkimuksen indikaationa on syklosporiinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan 5 ml EDTA-putkeen. Kokoveren syklosporiinipitoisuuden tavoitetaso vaihtelee potilaskohtaisesti 50–500 $\mu\text{g/l}$ välillä. Hoitava lääkäri suhteuttaa tuloksen käytettyyn lääkeannokseen, näytteenottoajankohtaan sekä potilaan kliiniseen tilaan. (Nordlab 2022b.) CYP3A4-entsyymiä indusoivat ja estävät lääkkeineet voivat vaikuttaa voimakkaasti veren syklosporiinipitoisuuksiin (Huslab 2022g). Määritysmenetelmä on nestekromatografia-massaspektrometria. (Nordlab 2022b.)

Takrolimuusi on maabakteerista peräisin oleva makrolideihin kuuluva immunosuppressiivinen antibiootti (Nordlab 2022c). Sitä käytetään syklosporiinin tapaan hillitsemään immuunivastetta elinsiirtojen yhteydessä (Haapala ym. 2010, luku 30.2).

Takrolimuusi imeytyy vaihtelevasti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus veressä saavutetaan 1–3 tunnin kuluessa suun kautta annosteltaessa. Eliminaation puoliintumisaika on 11–16 tuntia, mutta siinä on suurta yksilöllistä vaihtelua. Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan keskimäärin kolmessa päivässä. (Vita laboratoriot 2021a.) Takrolimuusi metaboloituu syklosporiinin tapaan maksassa CYP3A4-entsyymien kautta (Sillanpää 2010, 10).

B-TacroMS-tutkimuksen indikaationa on tacrolimushoidon seuranta. Näyte otetaan 5 ml EDTA-putkeen. Kokoveren takrolimuspitoisuuden tavoitetaso vaihtelee potilaskohtaisesti 5–15 µg/l välillä. Hoitava lääkäri suhteuttaa tuloksen käytettyyn lääkeannokseen, näytteenottoajankohtaan sekä potilaan kliiniseen tilaan. (Nordlab 2022c.) CYP3A4-entsyymiä indusoivat ja estävät lääkkeaineet voivat vaikuttaa voimakkaasti veren takrolimuspitoisuuksiin (Sillanpää 2010, 10). Määrittymenetelmä on nestekromatografia-massaspektrometria (Nordlab 2022c).

3.7 Psyykenlääkkeet

Litiumia käytetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa (Nordlab 2021g). Se on psyykenlääkkeistä eniten määritetyin (Haapala ym. 2010, luku 30.2). Litiumin terapeuttinen alue on melko kapea ja liian suurina annoksina se voi aiheuttaa munuais- ja aivovaurioita (Nordlab 2021g).

Litium imeytyy ruoansulatuskanavasta täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua lääkkeenotosta. Litiumin puoliintumisaika on 15–30 tuntia. Vakaa tila kinetiikassa saavutetaan 5–6 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Eritys tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta muuttumattomana virtsaan. (Nordlab 2021g.)

S-Li-tutkimuksen indikaationa on hoidon seuranta ja myrkytys epäily. Tutkimusta varten näyte otetaan 12 tuntia edellisen lääkeannoksen jälkeen 5 ml seerumi-geeliputkeen. Seerumi tulisi erottaa mahdollisimman pian näytteenoton jälkeen, jotta litium ei ehdi kertyä punasoluihin. Terapeuttinen pitoisuusalue on 0.6–1.2 mmol/l. Toksisia vaikutuksia voi esiintyä yli 1.50 mmol/l pitoisuuksilla. Litiumin pitoisuutta ja eritystä seerumista muuttavat mm. neste- ja happoemästasapainon muutokset sekä diureetit. Määrittymenetelmä on fotometrinen. (Nordlab 2021g.)

Klotsapiini on ns. epätyypillinen eli toisen polven psykoosilääke. Rakenteeltaan se on bentsodiatsepiini johdos. Klotsapiinia käytetään pääasiassa skitsofrenian hoidossa. (Vita laboratoriot 2021b.)

Psykoosilääkkeistä klotsapiini on eniten määritetyin (Haapala ym. 2010, luku 30.2). Klotsapiinihoito edellyttää säännöllistä verenkuvan seuranta agranulosytoosiriskin vuoksi (Vita laboratoriot 2021b).

Klotsapiini imeytyy suun kautta annosteltuna hyvin. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan keskimäärin 2–3 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 12 tuntia, mutta vaihtelee 6–17 tunnin välillä. Metabolia tapahtuu pääosin maksassa CYP1A2-entsyymin kautta. (Vita laboratoriot 2021b.)

S-Klotsa-tutkimuksen indikaationa on klotsapiinihoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkennosta. Näytteeksi tarvitaan 1 ml seerumia. Näytettä ei saa ottaa geeliputkeen. Klotsapiinin terapeuttinen pitoisuusalue on 1100–1800 nmol/l. (Vita laboratoriot 2021b.) CYP1A2-entsyymiä estävät lääkkeet sekä tupakka voivat vaikuttaa merkittävästi seerumin klotsapiinipitoisuuksiin (Haapala ym. 2010, luku 30.2). Määritysmenetelmä on korkean erotuskyvyn nestekromatografia-tandem-massaspektrometria. (Vita laboratoriot 2021b.)

Trisykliset masennuslääkkeet ovat samanlaisia vaikutukseltaan, teholtaan ja haittavaikutuksiltaan. Ne vaikuttavat hermopäätteiden toimintaan estäen synapsin välitilaan vapautuneiden serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa presynaptiseen hermopäätteeseen. Niillä on voimakas antikolinerginen ja sedatiivinen vaikutus. (Hätälä, Kinnunen & Storlöpare 2017, 12–13.) Pitoisuusmitaukset ovat aiheellisia, mikäli tavanomaisella tai sitä suuremmalla annoksella ei saada haluttua vastetta tai mikäli potilaalla ilmenee jo pienellä annoksella toksisia oireita. Trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuudet seerumissa voivat vaihdella jopa 30-kertaisesti samasta annoksesta huolimatta johtuen metabolian eroista. (Haapala ym. 2010, luku 30.2.) Trisyklisillä masennuslääkkeillä on eniten haittavaikutuksia verrattuna muihin masennuslääkkeisiin ja huomattava toksisuus yliannostuksissa (Hätälä ym. 2017, 13).

Amitriptyliini on trisyklinen masennuslääke. Se imeytyy suun kautta annosteltuna hyvin. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan vaihtelevasti keskimäärin 4 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on 10–40 tuntia, mutta esim. yliannostustiloissa se voi pidentyä jopa 80 tuntiin. Amitriptyliini metaboloituu maksassa mm. CYP2D6-entsyymin kautta. Muuttumattomana virtsaan erittyy vain pieni osa lääkeaineesta. (Synlab 2021b.)

S-Amitrip-tutkimuksen indikaationa on amitriptyliinihoidon seuranta. S-Amitrip- tutkimuspyyntö sisältää S-Nortrip- ja S-AmiNorS-osatutkimukset. Tutkimusta varten näyte otetaan aamulla ennen seuraavaa lääkennosta. Näytteeksi tarvitaan 1 ml seerumia. Näytettä ei saa ottaa geeliputkeen. Seerumin terapeuttinen amitriptyliinipitoisuus vaihtelee yksilöllisesti. Monet lääkeaineet ja tupakointi vaikuttavat amitriptyliinin farmakokinetiikkaan. Määritysmenetelmä on nestekromatografia-tandem-massaspektrometria. (Synlab 2021b.)

4 MYRKYTYKSET JA NIIDEN LABORATORIODIAGNOSTIIKKA

Työikäisillä myrkytyksiä aiheuttavat useimmiten alkoholi, huumeet, lääkkeet ja niiden sekakäyttö (THL 2021). Lääkeaineista eniten myrkytyksiä aiheuttavat keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet sekä psyykenlääkkeet (mm. litium). Muita myrkytyksiä aiheuttavia lääkeaineita ovat mm. digoksiini, parasetamoli, salisylaatit, opiaatit ja epilepsialääkkeet (fenobarbitaali). (Haapala ym. 2010, luku 30.3.) Myös korvikealkoholit, hiilimonoksidi sekä rauta voivat aiheuttaa myrkytyksiä. Myrkytyspotilaiden hoidossa tarvitaan usein spesifisten myrkytystutkimusten rinnalla myös tavanomaisempia laboratoriotutkimuksia (mm. elektrolyytit, verikaasut sekä maksan ja munuaisten toimintaa ilmaisevat diagnostiset testit), joilla saadaan tietoa peruselintoimintojen tilasta. Myrkytystutkimuksiin kuuluvat osaltaan myös intoksikaationäytteet mahdollisen kuolemantapauksen tai rikoksen selvittämiseen liittyen. (Piltti 2022.)

4.1 Kipulääkkeet

Parasetamolia käytetään analgeettina eli kipulääkkeenä ja antipyreettinä eli kuumelääkkeenä. (Nurminen 2012). Parasetamolin hoidollinen kerta-annos on 0.5–1 g, toksinen annos on 6 g ja 15 g annos voi olla tappava (Fimlab 2022c). Suositelluilla annoksilla parasetamolin haittavaikutukset ovat vähäisiä (Nurminen 20120). Pitkäaikainen käyttö voi kuitenkin aiheuttaa maksavaurion. Pitoisuusmittaukset ovat tarpeellisia maksavaurion todennäköisyyttä ja N-asetyylikysteiinihoidon tarvetta arvioitaessa. (Nordlab 2020b).

Parasetamoli imeytyy nopeasti suun kautta annosteltaessa (Surakka 2015). Huippupitoisuus saavutetaan 0.5–4 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on 3 tuntia, mutta pidentyy myrkytysten yhteydessä jopa 8 tuntiin. Pieni osa parasetamolista metaboloituu maksassa reaktiiviseksi metaboliitiksi. Se konjugoituu glutationin kanssa ja erittyy munuaisten kautta virtsaan. Yliannostustiloissa konjugoituminen on epätäydellistä ja reaktiivinen metaboliitti voi aiheuttaa vakavia maksasoluvaurioita. (Huslab 2022h.) Parasetamolimyrkytyksen hoidossa käytettävä vastalääke eli antidootti on N-asetyylikysteiini (Nordlab 2020b).

S-Paras-tutkimuksen indikaationa on myrkytys epäily ja hoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan 5 ml seerumi-geeliputkeen. Asetyylikysteini voi aiheuttaa todellista matalamman mittaus-tuloksen. Määritysmenetelmä on homogeeninen entsyymi-immunomääritys. (Nordlab 2020b.)

Salisylaattit ovat anti-inflammatorisia analgeetteja eli tulehduskipulääkkeitä. Niitä käytetään lyhyt- ja pitkäaikaisten kiputilojen ja tulehdusten hoidossa. Salisylaattien yliannostukset aiheuttavat myrkytyksiä. (Nordlab 2017c.) Yleisimmin käytetty salisylaattiryhmän lääkeaine on asetyyლისalisyyli-happo (Fimlab 2021).

Asetyyლისalisylaattit imeytyvät nopeasti (Huslab 2022i). Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 0.5–2 tunnin kuluessa. Asetyyლისalisyylihapon eliminaation puoliintumisaika on 15–20 minuuttia. Elimistössä asetyyლისalisyyli-happo hydrolysoituu nopeasti salisylaatiksi. (Fimlab 2021.) Salisylaatin puoliintumisaika 3–6 tuntia, mutta myrkytysten yhteydessä se voi pidentyä 30 tuntiin. Se erittyy munuaisten kautta virtsaan sekä muuttumattomana että metaboliitteina. (Huslab 2022i.) Salisylaattimyrkytys aiheuttaa metabolisen asidoosin, jota hoidetaan virtsaa alkalisoidulla (Nordlab 2017c).

S-Salis-tutkimuksen indikaationa on myrkytys epäily ja hoidon seuranta. Tutkimusta varten näyte otetaan 5 ml seerumi-geeliputkeen. Terapeuttinen pitoisuusalue on 500–2500 $\mu\text{mol/l}$. Myrkytysoireita esiintyy yli 3500 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksilla. Määritysmenetelmä on fotometrinen, entsyymattinen (Nordlab 2017c.)

4.2 Korvikealkoholit

P-Aiko-tutkimuksen indikaationa on korvikealkoholien aiheuttama myrkytys. Tutkimukseen kuuluvat P-Etgly-, P-EtOH-, P-lpro-, P-MeOH- ja P-Progly-osatutkimukset. Tutkimusta varten näyte otetaan 5 ml EDTA-putkeen. Näytteenottokohdan puhdistukseen ei saa käyttää alkoholipitoisia puhdistusaineita. Määritysmenetelmä on kaasukromatografinen. (Nordlab 2020a.)

Metanolia (P-MeOH) käytetään liuotina neena mm. tuulilasipesunesteissä ja maaleissa. Se imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti jakautuen kudosten vesisisällön mukaisesti. Metanoli eliminoituu elimistöstä noin 1.5 g tuntinopeudella. Suurin osa metanolista metaboloituu ja vain pieni osa poistuu muuttumattomana munuaisten ja keuhkojen kautta. Metanoli hapettuu pääosin alkoholidehydrogenaasin katalysoimana formaldehydiksi, joka taas hapettuu edelleen muurahaishapoksi. Metanolin aiheuttamia myrkytysoireita voi ilmaantua yli 3 mmol/l pitoisuuksilla, vaikeita oireita voi

ilmaantua yli 6 mmol/l pitoisuuksilla ja 16–32 mmol/l pitoisuudet kertovat vakavasta myrkytyksestä. Hengenvaarallinen metanoliannos on 30–60 ml, mutta vakavan myrkytyksen voi aiheuttaa jo 5–10 ml annos. Yksilöllisessä herkkyydessä on vaihtelua. Myrkytysoireet ilmaantuvat tyypillisesti tunnin kuluessa metanolin nauttimisesta, mutta oireet voivat ilmetä vasta 12–24 tuntia altistuksen jälkeen. Ensimmäisinä tunteina potilaalla ilmenee humalatilaa, pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua. Latenssivaiheen jälkeen kehittyi metabolinen asidoosi, sokeus, kouristukset sekä tajunnan lasku. Metanolimyrkytyksen hoidossa voidaan käyttää etanolia ja fomepitsolia. (Kuitunen 2000, 1657; Nordlab 2020a.)

Etanoli (P-EtOH) eli alkoholi on kemiallinen yhdiste, joka syntyy käymisprosessista (Kastikainen & Takala 2021, 12). Etanolimyrkytys on yleisin akuutti myrkytys sekä yleisin kuolemaan johtava myrkytys. Se osallistuu useiden lääkeaineiden aiheuttamiin myrkytyksiin pahentaen niiden oireita ja vaikeuttaen diagnostiikkaa ja hoitoa. Myrkytystilan syntyyn vaikuttaa mm. juomisnopeus, ikä, sairaudet ja muut yksilölliset tekijät, jolloin tarkan myrkytykseen johtavan promillerajan määrittäminen ei ole mahdollista. Etanoli metaboloituu pääosin maksassa, n. 7–8 g tuntinopeudella asetaldehidiksi ja edelleen etikkahapoksi. Munuaiset ja keuhkot erittävät pienen osan etanolista muuttumattomana. Keskushermostoa lamaavat aineet lisäävät etanolin toksisuutta. Lievän tai kohtalaisen etanolimyrkytyksen löydöksiä ja oireita ovat mm. humalatila, psyykkisen ja fyysisen suorituskyvyn heikkeneminen sekä reaktiokyvyn ja tajunnantason asteittainen heikkeneminen. Vakavan myrkytyksen löydöksiä ja oireita ovat mm. hypotensio, hypoglykemia, hengityslama ja hypotermia. (Kuitunen 2000, 1655–1657; Nordlab 2020a.)

Isopropanolia (P-Ipro) käytetään mm. pesu- ja desinfektioaineena sekä jäänestoaineissa. Isopropanoli eliminoituu hapettumalla asetoniksi. Alle kymmenesosa eritetään muuttumattomana munuaisten ja hengitysilman kautta. Eliminaationopeus on noin 2–3 g tunnissa. Isopropanoli aiheuttaa ketonuriaa asetonin muodostumisen kautta ja virtsasta asetonia on osoitettavissa jo tunnin kuluessa isopropanolin nauttimisesta. Myrkytysoireita, tajunnanhäiriö, mahdollinen hengityslama ja verenkiertovajaus ilmenee yli 10 mmol/l pitoisuuksilla. Vakavassa myrkytyksessä veren isopropanolipitoisuus on usein noin 20 mmol/l. Aikuisen tappava isopropanoliannos on n. 250 ml. (Kuitunen 2000, 1660; Nordlab 2020a.)

Etyleeniglykolia (P-Etgly) käytetään yleisesti mm. pakkas-, jäähdytys- ja jarrunesteissä sekä jäänpoistoaineissa. Etyleeniglykoli ei itsessään ole myrkyllistä, mutta sen metaboliitit ovat toksisia. Ety-

leeniglykoli metaboloituu nopeasti maksassa alkoholidehydrogenaasin vaikutuksesta ensin glykoaldehydiksi, sen jälkeen glykolihapoksi ja edelleen glyoksyyli- ja oksaalihapoksi. Munuaisten kautta muuttumattomana erittyy alle 20 %. Etyleeniglykoli aiheuttaa myrkytysoireita pitoisuuksien ollessa yli 3–5 mmol/l. Tappava annos on aikuisilla keskimäärin 100 ml, mutta jo 30 ml annos voi johtaa kuolemaan. Jo puolen tunnin kuluttua etyleeniglykolin juomisesta ilmenee keskushermosto-oireita, jotka johtuvat metaboloitumattomasta etyleeniglykolista. Toksiset aineenvaihduntatuotteet kertyvät elimistöön aiheuttaen asidoosia, muita metabolisia häiriöitä, munuaisvaurioita, hengitys- ja verenkiertoelimistön oireita sekä pahenevia keskushermosto-oireita. Etyleeniglykolin metabolian estämiseksi on käytetty etanolia sekä fomepitsolia. (Kuitunen 2000, 1659; Nordlab 2020a.)

Propyleeniglykolia (P-Progly) käytetään mm. lentokoneiden jäänestoon, autojen jäähdytysnesteenä sekä nuuskan ja tupakan lisäaineena. Propyleeniglykolin toksisuus on vähäistä ja siksi sen erottaminen etyleeniglykolista on tärkeää. (Nordlab 2020a.)

Myrkytyspotilaiden hoito on oireenmukaista. Se käsittää myrkyllisen aineen imeytymisen ehkäisyn, antidootin antamisen ja eliminaation eli aineen poistumisen nopeuttamisen. Tärkeintä on potilaan peruselintoimintojen turvaaminen ja potilaan oireiden hoitaminen. (Kivimäki & Patvikko 2020, 6.)

4.3 Hiilimonoksidi eli häkä

Häkä eli hiilimonoksidi on väritön, hajuton ja mauton kaasu, jota muodostuu hengitysilmaan epätäydellisen palamisen seurauksena. Ilmasta häkä siirtyy keuhkojen kautta vereen. (Salomaa 2019.) Hiilimonoksidin myrkyllisyys johtuu hapen syrjäytymiseen hemoglobiinista. Happiaffiniteettiin verrattuna hemoglobiinin affiniteetti hiilimonoksidiin on 250-kertainen. Häkää sitonutta hemoglobiinia kutsutaan karboksihemoglobiiniksi. (Nordlab 2017b.)

Häkäkaasun puoliintumisaika elimistössä on keskimäärin viisi tuntia. Mikäli hengitysilman happipitoisuus nostetaan sataan prosenttiin, lyhenee puoliintumisaika huomattavasti, ollen tällöin 40–80 minuuttia. Häkä poistuu elimistöstä ainoastaan tuulettamalla keuhkojen kautta, tavallista ilmaa hengittäen noin 15 % tuntinopeudella. Häkämyrkytyksen oireita ovat mm. päänsärky, huimaus, heikotus, levottomuus, hengitystaajuuden kohoaminen ja sydämen nopea syke. Vaikeissa myrkytyksissä oireina voi olla mm. tajuttomuutta ja kouristuksia. (Väisänen 2010, 8–9.)

B-Hb-CO- tutkimuksen indikaationa on epäily häikämyrkytyksestä. Tutkimusta varten näyte otetaan 1,7 ml Ca-titrattuun litium-hepariiniruiskuun. Näyte säilytetään kylmässä ja määrittäminen tehdään mahdollisimman pian näytteenoton jälkeen. Karboksihemoglobiinin prosenttiosuus kokonaihemoglobiinista tupakoimattomalla henkilöllä on alle 3 %. Häikämyrkytyksen yhteydessä toksinen pitoisuus on yli 20 % ja tappava pitoisuus yli 50 %. Lievästi kohonneita pitoisuuksia tavataan mm. tupakoitsijoilla. Määrittäminen on spektrofotometrinen menetelmä, jossa määritetään hiilimonoksidi eli karboksihemoglobiinin prosenttiosuus kokonaihemoglobiinista. (Nordlab 2017b.) Häikämyrkytyksen tärkeimmät hoitomuodot ovat altistuksen lopettaminen, happihoito sekä riittävästä keuhko- tuuletuksesta huolehtiminen. (Väisänen 2010, 9.)

4.4 Rauta

Rauta on hivenaine, jota käytetään elimistössä hemoglobiinin valmistamiseen (Saarinen & Virtanen 2017, 6). Aikuisella on elimistössään rautaa 3.5–5 grammaa. Raudasta suurin osa on hemoglobiinissa ja myoglobiinissa. Varastorauta on luuytimessä, pernassa ja maksassa ferritiininä ja hemosideriininä. Tarvittava rauta saadaan ravinnosta. (Nordlab 2021h.)

Rautamyrkytys on melko harvinainen tila, sillä elimistö säätelee raudan imeytymistä ruoansulatuskanavassa. Tyypillisesti rautamyrkytyksiä tavataan lapsilla, jotka ovat ottaneet yliannostuksen rautatabletteja. (Saarinen & Virtanen 2017, 7.) Rautamyrkytyksen tyypillisiä oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut ja ripuli. Oireita voi esiintyä 20 mg/kg - 60 mg/kg rauta-annoksilla. (Yuen & Becker 2021.) Myrkytyksen hoidossa vasta-aineena käytetään deferoksamiinia. Se kelatoi rautaa ja muodostaa ferrioksamiinia, joka erittyy virtsaan. (Ellfolk & Malm 2012, 2153.)

fS-Fe- tutkimuksen indikaationa on rautamyrkytys. Myrkytystä epäiltäessä näyte otetaan ilman esivalmisteluja 5 ml seerumi-geeliputkeen. Tutkimuksen viitearvot aikuisilla normaalitilanteessa ovat 9–34 $\mu\text{mol/l}$. (Nordlab 2021h.) Rautamyrkytyksen raja saavutetaan yli 63 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksilla (Vitalaboratoriot 2021c). Määrittäminen on fotometrinen ferrotsiini-reaktio. (Nordlab 2021h.)

4.5 Huumeseulonta

U-Huum-O-tutkimuksen indikaationa on huumausaineen osoittaminen virtsasta. Useiden huumausaineiden metaboliitit erittyvät virtsaan, joten niiden tutkiminen virtsasta on käytännöllistä. Tutkimusta käytetään myrkytys epäilyn tai huumeiden käytön epäilyn yhteydessä sekä psykiatristen ja päihdeongelmaisten potilaiden seurannassa. Tutkimus sisältää kvalitatiiviset määritykset amfetamiinille, bentsodiatsepiineille, buprenorfiinille, kannabikselle, kokaiinille ja opiaateille. Lisäksi määritetään virtsan kreatiniinipitoisuus, jonka avulla voidaan arvioida virtsan manipulaatiota tai laimeutta. Virtsan kreatiniinipitoisuus on yleensä yli 1.5 mmol/l, mutta pitoisuuden ollessa alle 0.5 mmol/l voidaan epäillä näytteen olevan jotain muuta kuin virtsaa. (Nordlab 2019b.)

Näyte otetaan 11 ml säilöntäaineettomaan putkeen mieluiten aamuvirtsasta tai vähintään 4 tuntia rakossa olleesta virtsasta. Näytteeksi olisi saatava vähintään 50 ml virtsaa. Analysointia varten näyte jaetaan kahteen 10 ml putkeen. Näytteenajossa ja säilytyksessä on huolehdittava siitä, ettei näytettä päästä manipuloimaan. (Nordlab 2019b.)

Tuloksen ollessa positiivinen näytteessä on mitattava määrä kyseistä huumetta, sen metaboliittia tai sukulaisainetta. Positiivinen tulos varmistetaan kaasukromatografialla ja massaspektrometrialla. Positiivista seulontatulosta ei pidä ilman varmistusmäärittystä käyttää päätöksentekoon, jolla voi olla sosiaalisia, taloudellisia tai juridisia seuraamuksia potilaalle. Vääriä positiivisia tuloksia voi tulla, jos samankaltaiset sallitut aineet aiheuttavat ristireaktioita. Määrittäminen on immunokemiallinen. (Nordlab 2019b.)

4.6 Intoksikaationäytteet

Intoksikaationäytteet voidaan ottaa oikeuslääketieteellistä kuolemansyynselvitystä ja epäselviä hoitollisia tarpeita varten. Näytteet otetaan verestä, virtsasta sekä mahanesteestä tai oksennuksesta. Intoksikaationäytteitä säilytetään avaamattomana laboratorioissa -20 °C 6 kk ajan. Näytteistä tehdään tutkimuksia vain tarvittaessa ja niiden tekemisestä vastaa Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos. (Nordlab 2018.)

5 MÄÄRITYSMENETELMÄT

Lääkeaineiden pitoisuusmäärityksissä yleisimmin käytettyjä määrittymenetelmiä Nordlabissa ovat homogeeninen entsyymi-immunomääritys, nestekromatografia-massaspektrometria, immunokemiluminometria, kaasukromatografia ja fotometria.

5.1 Homogeeninen entsyymi-immunomääritys

Immunokemialliset menetelmät perustuvat immunologiaan, jossa on antigeeni ja siihen sitoutuva vasta-aine (Koivunen & Krogsrud 2006, 490). Määrittymenetelmässä voidaan käyttää analyytinä eli määritettävänä yhdisteenä joko antigeenia tai vasta-ainetta riippuen siitä, kumpi on mielekkäämpi määrittää (Heikkinen, Moilanen & Virén 2014). Immunokemiallisissa menetelmissä määrittäisiin käytetään eniten kaksoisvasta-ainetekniikkaa eli immunometristä menetelmää ja kilpailevan sitoutumisen tekniikkaa. Homogeenisissä menetelmissä sitoutumattomia ja sitoutuneita yhdisteitä ei eroteta toisistaan. (Halonen 2004a, 90, 93.)

Entsyymi-immunomäärityksessä voidaan mitata esimerkiksi entsyymiaktiivisuutta tai substraatin määrää (Halonen 2004b, 82, 88–89). Entsyymiaktiivisuuden mittauksessa voidaan käyttää yksikköä U/l. Se tarkoittaa entsyymimäärää, joka muuttaa yhden mikromoolin substraattia minuutissa. Mittauksessa voidaan käyttää myös yksikköä kataali eli kat, jossa yhden kataalin määrä entsyymiä muuttaa sekunnissa yhden moolin substraattia. Käytetystä entsyymileimasta riippuen entsyymiaktiivisuus entsyymi-immunokompleksissa vähenee tai lisääntyy sen sitoutuessa vasta-aineeseen. Immunokompleksin muodostuminen voi esimerkiksi muuttaa entsyymin molekyyliarakennetta, jolloin substraatti ei pääse sitoutumaan. (Heikkinen ym. 2014.)

Esimerkkinä voidaan käyttää entsyymiä, joka on liitetty havaittavaan vasta-aineeseen. Yleisimmin käytettyjä entsyymejä ovat piparjuuriperoksidaasi ja alkalinen fosfataasi. Entsyymileimattu vasta-aine sitoutuu antigeeni-vasta-ainekompleksiin, jonka määritettävä antigeeni ja vasta-aine ovat muodostaneet. Kun mukaan lisätään sopiva substraatti, entsyymi katalysoi reaktiota, jossa syntyy mitattava värillinen lopputuote. (Koivunen & Krogsrud 2006, 493.) Substraattina voi olla fluoresoiva, fotometrisesti mitattava tai kemiluminesenssiominaisuuksia hyväksikäyttävä yhdiste (Halonen 2004a, 94).

Ensimmäinen homogeeninen entsyymi-immunomenetelmä oli EMIT (enzyme-multiplied immunoassay). Siinä näyte, mitattavalle yhdisteelle spesifinen vasta-aine ja substraatti annostellaan mitauskyvetiin yhtä aikaa. Vasta-aine sitoutuu mitattavaan yhdisteeseen, kun reaktioseosta inkuboidaan. Inkuboinnin jälkeen lisätään entsyymileimattu yhdiste, joka sitoutuu ylimääräiseen vasta-aineeseen ja muodostuu antigeeni-vasta-ainekompleksi. Entsyymi menettää katalyyttisen aktiivisuutensa sitoutuessaan vasta-aineeseen. Tämä entsyymiaktiivisuuden muutos on näytteessä olevan mitattavan yhdisteen pitoisuuteen verrannollinen. Vakiokuvaajalta lasketaan mitattavan yhdisteen pitoisuus. (Halonen 2004a, 96.) Tällaista määrittystä voidaan verrata kilpailevaan sitoutumiseen, jossa entsyymileimattu yhdiste ja näytteessä oleva määritettävä yhdiste kilpailevat vasta-aineesta. (Workplace Testing 2022).

5.2 Nestekromatografia-massaspektrometria

Nestekromatografia-massaspektrometria on yhdistelmätekniikka, jossa näytteen komponentit erotellaan nestekromatografialla, minkä jälkeen ionisoidut komponentit analysoidaan massaspektrometrillä (Immonen 2020, 20). Nestekromatografiaosaan kuuluu ajoliuosastiat, pumppu, injektor, pylväs ja detektori (Halonen 2004c, 102). Liikkuvana faasina toimii neste ja stationääri faasi on kiinteä faasi (Bio-Rad 2022). Pumpun tehtävä on pumpata ajoliuosta eli liikkuvaa nestefaasia tasaisesti kohti pylvästä ja sen läpi. Injektorin kautta syötetään pieni määrä näytettä, joka kulkee liikkuvan faasin mukana pylväaseen, jossa stationääri faasi on. (Halonen 2004c, 103–104.) Pylväässä näytteet erottuvat sen perusteella, miten ne ovat vuorovaikutuksessa stationääri faasin kanssa. Vuorovaikutus voi perustua esimerkiksi komponentin kokoon, hydrofobisuuteen tai varaukseen. (Bio-Rad 2022.) Kun yhdisteet etenevät liikkuvan faasin kanssa, voimakkaasti stationääri faasiin tarttuvat yhdisteet liikkuvat hitaammin ja heikosti stationääri faasiin tarttuvat yhdisteet liikkuvat nopeammin liikkuvan faasin kanssa (Al-Mosawi 2019).

Pylvästä komponentit kulkevat detektoriin eli massaspektrometriin, jossa tutkittava näyte ensin höyrystetään. Massaspektrometria perustuu sähkö- ja magneettikentässä olevien varattujen hiukasten käyttäytymiseen. (Opetushallitus 2022a.) Massaspektrometriin kuuluvat ionilähde, massa-analysaattori ja detektori. Massaspektrometri ei pysty havaitsemaan neutraaleja molekyyliä, joten näyte täytyy ensin ionisoida. (Kämppi, Salminen & Sinikallio 2022.) Ionisaatiotekniikoita on erilaisia

esimerkiksi sähkösumutusionisaatio ja ilmanpaineen kemiallinen ionisaatio (Jaarinen & Niiranen 2008, 210).

Osa molekyyleistä hajoaa ionisoituessaan pienemmiksi massafragmenteiksi, joten ioneilla on erilainen massa-varaussuhde (m/z). Massa-analysaattori erottelee komponentit tämän massa-varaussuhteen perusteella. Yleisesti käytetty massa-analysaattori on kvadrupolianalysaattori. (Halonen 2004c, 110–111.) Sen neljän sauvan välille muodostuu värähtelevä sähkökenttä, joka ohjailee ionien kulkua detektorille. Tietyn massa-varaussuhteen omaavat ionit pääsevät detektorille ja muut törmäävät sauvoihin poiketen kulkusuunnastaan. (Halonen 2004c, 111; Thomas 2019.) Detektorina käytetään usein elektronimonistinta, joka muuttaa ionien energian sähköpulsiksi (Halonen 2004c, 111; Myllyviita 2022). Ionit osuvat detektorin eri kohtiin massa-varaussuhteensa perusteella ja näin ne voidaan tunnistaa. Detektorin data vietään tietokoneelle, joka piirtää massaspektrin eli kuvaajan. Massaspektrissä piikkien sijainti x-akselilla kertoo ionien molekyyliainetta kuvaavan massa-varaussuhteen arvon ja y-akseli kertoo ionien suhteellisen osuuden. (Reusch 2013; Kämppe, Salminen & Sinikallio 2022.)

5.3 Immunokemiluminometria

Immunokemiluminometrialla voidaan määrittää esimerkiksi hormoneja, vitamiineja ja lääkkeitä (Halonen 2004a, 98; Bizzaro, Cinquanta & Fontana 2017). Immunokemiluminometria hyödyntää kaksoisvasta-ainetekniikkaa, jossa käytetään kiinteässä faasissa olevaa vasta-ainetta sekä leimatua vasta-ainetta, jotka molemmat tunnistavat määritettävän antigeenin (Koskinen & Nevalampi 2019, 30).

Kaksoisvasta-ainemenetelmässä kiinteä faasi voi olla esimerkiksi mittauskyvetissä, kuoppalevyssä tai putkessa. Kiinteään faasiin sidotaan ylimäärin olevaa vasta-ainetta. Näytettä lisättäessä määritettävä antigeeni sitoutuu vasta-aineeseen. Ne yhdisteet, jotka eivät sitoudu, pestään pois. Tämän jälkeen lisättävä leimattu vasta-aine sitoutuu määritettävään yhdisteeseen eli antigeeniin, jolloin muodostuu vasta-ainekompleksi eli sandwich-rakenne. Ylimääräinen, sitoutumatta jäänyt leimattu vasta-aine pestään pois. Antigeeniin sitoutuneen leimatun vasta-aineen määrä määritetään, sillä se on mitattavan yhdisteen pitoisuuteen suoraan verrannollinen. (Halonen 2004a, 92.)

Kemiluminometriassa kemiallisen reaktion vaikutuksesta tapahtuu luminesenssia. Siinä molekyylin tai atomin viritystila purkautuu ja atomi palaa alemmalle energiatasolle. Kun yhdiste tai atomi emittoi

fotonin eli valokvantin, samalla ylimääräinen energia vapautuu valona. (Creative Biolabs 2022.) Merkkiaineena käytetään kemiluminisoivia molekyyliä esimerkiksi akridiumesteriä tai isoluminolia. Luminesenssi voidaan saada aikaan vaikkapa akridiumesterin hapettumisreaktiolla. Emittoitunut valo voidaan mitata esimerkiksi valomonistinputken avulla. (Halonen 2004a, 98.) Syntyneen valon määrä on suoraan verrannollinen määritettävän yhdisteen pitoisuuteen näytteessä (Creative Biolabs 2022).

5.4 Kaasukromatografia

Kaasukromatografia soveltuu orgaanisten, hajoamatta höyrystyvien yhdisteiden analytiikkaan. Siinä inertti kaasu eli kantajakaasu on liikkuvana faasina ja yleensä neste stationääri faasina. (Opetushallitus 2022b.) Kantajakaasuna toimii yleensä vety, helium, typpi tai argon (Sheffield Hallam University 2022).

Kaasukromatografiin kuuluu injektor, pylväs ja detektori. Näytteen komponentit liuotetaan liuottimeen ja ne höyrystyvät injektorissa noin 200–300 celsiusasteen lämpötilassa. Kaasun avulla molekyylit kulkevat injektorista pylvääseen. Yhdisteet kulkevat kantajakaasussa niille tunnusomaisella nopeudella ja erottuminen perustuu niiden haihtumiseen sekä vuorovaikutukseen stationääri faasin kanssa. (Opetushallitus 2022b.) Yhdisteet, jotka tarttuvat heikosti stationääri faasiin, kulkevat nopeammin (Jaarinen & Niiranen 2008, 140).

Pylvästä komponentit kulkevat detektorille. Detektori tuottaa havaitsemistaan komponenteista signaaleja. Signaalit muodostavat kromatogrammin, jossa ne näkyvät piikkeinä. (Opetushallitus 2022b.) Piikin koko on suoraan verrannollinen yhdisteen pitoisuuteen ja yhdisteet tunnistetaan niiden retentioaikojen perusteella. Retentioaika on aika, joka kuluu näytteen syöttämisestä mitattavan yhdisteen huippupitoisuuden havaitsemiseen detektorilla. (Halonen 2004c, 101, 106). Detektoreja on useita erilaisia ja ne vaihtelevat selektiivisyydeltään. Ei-selektiiviset havaitsevat kaikki komponentit paitsi kantajakaasun, selektiiviset detektorit havaitsevat yleiset fysikaalisesti tai kemikaalisesti samanlaiset komponentit ja spesifiset detektorit havaitsevat tietyn kemiallisen komponentin. (Sheffield Hallam University 2022.)

5.5 Fotometria

Fotometriassa mitataan valon aiheuttamaa säteilyenergiaa eri aallonpituuksilla. Valo on sähkömagneettista energiaa, joka etenee aaltomaisesti. Aallonpituus tarkoittaa valoaaltojen välistä etäisyyttä. Eri aallonpituuksilla valon väri muuttuu. (Halonen 2004d, 66.) Näkyvän valon aallonpituusalue on 380-750nm (Halonen 2004d, 66; Nummilinna 2019). Fotometriassa voidaan mitata läpäisevän eli transmittoituvan, säteilevän eli emittoituvan, siroutuvan, heijastuvan tai imeytyvän eli absorboituvan valon määrää (Halonen 2004d, 66).

Esimerkkinä fotometrian käytöstä on spektrofotometri, jolla voidaan määrittää halutun aineen pitoisuus. Siinä mitataan analysoitavan näytteen läpi kulkevan valon ja näytteeseen tulevan valon intensiteettien suhdetta aallonpituuden funktiona. Spektrofotometrillä voidaan mitata myös ultraviolettisäteilyn aallonpituudella olevaa valoa. (Jaarinen & Niiranen 2008, 54–55.) Muita fotometrian eri sovelluksia ovat nefelometria ja turbidimetria. Turbidimetriassa mitataan fotometrillä näytekyvetin läpi partikkeleista sironnutta valoa sekä heijastuneen ja absorboituneen valon kokonaismäärää. (Nummilinna 2019.) Nefelometriassa mitataan fotometrillä seoksen partikkeleista sironnutta valoa (Halonen 2004d, 70; Ullman 2013, 67).

6 TARKOITUS JA TAVOITTEET

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa selkeä ja laadukas verkko-oppimateriaali farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista. Verkko-oppimateriaali tuotettiin Moodle-oppimisympäristöön Oulun ammattikorkeakoulun bioanalytiikan tutkinto-ohjelman käyttöön.

Opinnäytetyömme lyhyen aikavälin tavoitteena oli luoda hyödyllinen ja korkeatasoinen oppimista tukeva verkko-oppimateriaali farmakologisista ja toksikologista laboratoriotutkimuksista, jossa yhdistyvät mielekkäät tehtävät sekä luotettava ja ajantasaiseen tietoon perustava oppimisen kannalta keskeinen sisältö toimivana kokonaisuutena.

Opintojemme aikana olemme liittyneet kymmenille eri Moodle-alustoille ja nähneet useita erilaisia toteutustapoja. Siksi oma visiomme Moodle-alustan laatimiselle oli selkeä. Halusimme toteuttaa alustan, jossa sisältö etenee johdonmukaisesti. Materiaalin toiminta on varmistettu ja se on helposti opiskelijan saatavilla. Halusimme kasata materiaalin tiiviiksi, ilman liiallista ylimääräistä tietoa, jotta opiskelijan on helppo hahmottaa oppimisen kannalta keskeinen sisältö.

Pitkän aikavälin tavoitteena oli tuottamamme oppimateriaalin jääminen Oulun ammattikorkeakoulun käyttöön, jotta se olisi myös tulevaisuudessa apuna bioanalyttikko-opiskelijoiden opinnoissa. Tavoitteena oli myös opitun tiedon soveltaminen ja hyödyntäminen tulevaisuudessa.

Omina oppimistavoitteinamme oli kehittää omaa ammatillista osaamistamme sekä syventyä lisää aiheeseen. Tavoitteenamme oli myös kehittää ajanhallinta- ja yhteistyötaitojamme sekä kehittyä tiedonhaussa, lähdekritiikissä ja asiatekstin kirjoittamisessa.

7 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS JA ARVIOINTI

Toiminnallinen opinnäytetyö on käytännön toiminnan ohjeistamista, opastamista, toiminnan järjestämistä tai järjeistämistä. Se voi olla muun muassa ammatilliseen käyttöön suunnattu ohje tai ohjeistus, esimerkiksi perehdyttämisosas. Toteutustapa voi olla esimerkiksi opas, portfolio, kotisivut, tai johonkin tilaan järjestetty näyttely tai tapahtuma. Ammattikorkeakoulun toiminnallisessa opinnäytetyössä tärkeää on, että käytännön toteutus ja raportointi yhdistyvät tutkimusviestinnän keinoin. (Vilkkä & Airaksinen 2003, 9.)

7.1 Verkko-oppimateriaali

E-oppimateriaaliksi eli verkko-oppimateriaaliksi tai digitaaliseksi oppimateriaaliksi katsotaan kuuluvaksi kaikki verkossa saatavilla oleva oppimateriaaliksi tarkoitettu sisältö. Mm. itsenäiset verkkokurssit, oppimiseen tarkoitettut kuvapankit ja oppikirjojen oheismateriaalit. (Opetushallitus 2022.)

Verkossa tapahtuva opetus korostuu lähiopetuksen määrän vähentyessä. Opiskelu on itsenäistä ja vaatii paljon opiskelijan omaa aktiivisuutta. Itsenäisen opiskelun tueksi opiskelija tarvitsee laadukkaita verkko-oppimateriaaleja.

Verkko-oppimateriaalin onnistumisen arviointia varten laadittiin Webropol-kysely, jonka perustana käytettiin Varosen ja Hohenthalin (2021) laatimia verkko-oppimateriaalin laatukriteerejä. Näiden laatukriteerien pohjalta laadimme farmakologiset ja toksikologiset laboratoriotutkimukset-verkko-oppimateriaalin laadun arviointiin sopivan laatukriteeristön.

Verkko-oppimateriaalia suunniteltaessa ja toteutettaessa otetaan huomioon kohderyhmä, heidän tarpeensa sekä lähtötasonsa. Opintojakson lähtötasovaatimukset ja osaamistavoitteet on määritetty opintojaksokuvauksessa. (Varonen & Hohenthal 2021.)

Sisältö ja aineistot kootaan tukemaan osaamistavoitteiden saavuttamista sekä auttamaan opiskelijaa uuden ja aiemmin oppimansa tiedon yhdistämisessä sekä soveltamisessa. Verkko-oppimateriaali kootaan selkeästi ja sen etenemisestä tehdään sujuvaa. Aineistot ovat ajantasaisia ja luotettavia. Lähdeviitteet ja tekijänoikeustiedot merkitään asianmukaisesti. Materiaali on tyyliltään yhtenäistä, tiedostot nimetään selkeästi ja niiden toiminta varmistetaan. (Varonen & Hohenthal 2021.)

Oppimistehtävät edistävät osaltaan osaamistavoitteiden saavuttamista ja ovat työelämäläheisiä. Tehtävänannoista tehdään opiskelijalle mahdollisimman selkeitä. (Varonen & Hohenthal 2021.)

Verkkoalustalla on kanava kysymyksiä ja palautteenantoa varten. Lisäksi verkkoalustalta löytyy vastuuhenkilöiden yhteystiedot. Arviointikriteerit perustuvat opintojakson osaamistavoitteisiin. Arviointia tapahtuu koko kurssin ajan mm. itsearviointina sekä verkkoalustalla olevien testien avulla. (Varonen & Hohenthal 2021.)

7.2 Toteutus

Toiminnallisen opinnäytetyömme tuotoksena syntyi verkko-oppimateriaali Moodle-oppimisympäristöön. Ensimmäisenä Moodle-alustalta löytyy johdanto, jossa kuvataan oppimateriaalin sisältö. Seuraavaksi käsittelemme lääkeaineiden pitoisuusmittausten periaatteita ja yleisimmin mitattavia lääkeaineryhmiä. Päädyimme tekemään Moodle-alustalle omat osiot kaikille yleisimmin mitattaville lääkeaineryhmille. Kun lääkeaineryhmä on esitelty jo otsikossa, on lääkeaineiden erottaminen toisistaan selkeämpää. Ne eivät sekoitu keskenään ja jäävät opiskelijalle paremmin mieleen. Jakamalla lääkeaineryhmät omiksi osioikseen saatiin materiaalit pidettyinä lyhyempinä, joka tuntui opiskelijan näkökulmasta miellyttävämmältä vaihtoehdolta. Alustalle tehtiin useampia lyhyempiä Powerpoint-esityksiä yhden todella pitkän sijaan, jonka osaltaan koimme parantavan opiskelumotiivaatiota. Näiden osioiden jälkeen alustalta löytyy ensimmäiset kertauskysymykset, jotka käsittelevät lääkeaineiden pitoisuusmittausten periaatteita ja yleisimmin mitattavia lääkeaineryhmiä. Kertauskysymykset auttavat opiskelijaa hahmottamaan olennaisimman tiedon ja niiden avulla opiskelijat voivat testata oppimaansa.

Tämän jälkeen alustalta löytyy osio myrkytyksistä ja niiden laboratoriodiagnostiikasta. Päädyimme kokoamaan myrkytyksiin ja niiden laboratoriodiagnostiikkaan liittyvän tiedon yhteen Powerpoint-esitykseen. Powerpoint-esitys saatiin silti pysymään maltillisen mittaisena ja alustan osioiden määrä ei kasvanut liian suureksi. Alustalta löytyy omat kertauskysymykset myrkytyksiin ja niiden laboratoriodiagnostiikkaan liittyen, joita opiskelija voi käyttää oppimisensa tukena.

Toiseksi viimeisestä osiossa kävimme pääpiirteittäin läpi lääkeainemäärityksissä ja myrkytysdiagnostiikassa käytettäviä määritysmenetelmiä. Viimeisestä osiosta löytyy linkki laatimaamme Webro-

pol-palautekyselyyn, jonka avulla keräsimme opiskelijoilta palautetta tekemästämme verkko-oppimateriaalista. Moodle-alusta valmistui syyskuussa 2022 ja se otettiin heti kohderyhmän, bio21sp-ryhmän opiskelijoiden käyttöön.

7.3 Arviointi

Arvioimme verkko-oppimateriaalin laatua ja toimivuutta Webropol-kyselyn avulla (liite 1). Sähköinen kysely oli helpommin toteutettavissa ja sopi mielestämme verkko-oppimateriaalin rinnalle hyvin. Palautekyselystä tehtiin tiivis, jotta sen täyttäminen ei veisi liikaa aikaa. Kysymykset laadittiin verkko-oppimateriaalin laatuksiteereihin perustuen. Linkki Webropol-kyselyyn löytyy Moodle-alustan palauteosiosta.

Verkko-oppimateriaali tehtiin toisen vuoden bioanalyttikko-opiskelijoille osaksi klinisen kemian pintojaksoa. Linkki Moodle-alustalle toimitettiin kuitenkin vielä myöhemmin myös bio19sp ryhmälle, sillä emme saaneet palautekyselyyn toivomaamme määrää vastauksia bio21sp-ryhmän opiskelijoilta.

Moodle-alustalle liittyi 16 opiskelijaa ja palautekyselyyn vastasi 15 opiskelijaa. Palautekyselyyn oli aikaa vastata noin 4 viikkoa. Palautekyselyssä opiskelijoita pyydettiin arvioimaan verkko-oppimateriaalin hyödyllisyyttä, sisältöä, laajuutta sekä kertauskysymyksiä. Kyselyn lopussa oli mahdollisuus antaa vapaata palautetta.

Palautekyselyn ensimmäisessä osiossa opiskelijoita pyydettiin arvioimaan tukiko verkko-oppimateriaali heidän oppimistaan farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista. Valitsimme kysymykseen liukukytin-toiminnon, jossa 0 tarkoitti verkko-oppimateriaalin tukeneen oppimista heikosti ja 10 tarkoitti verkko-oppimateriaalin tukeneen oppimista erittäin hyvin. Kaikkien vastausten keskiarvoksi saatiin 9,0. Minimiarvoksi saatiin 6,0 ja maksimiarvoksi 10,0.

Kyselyn toisessa osiossa pyysimme opiskelijoita arvioimaan verkko-oppimateriaalin sisältöä. Opiskelijoilta kysyttiin verkko-oppimateriaalin selkeydestä, johdonmukaisuudesta ja ymmärrettävyydestä. Valitsimme tähän monivalinta-toiminnon, jossa vastausvaihtoehtona oli "täysin eri mieltä", "jokseenkin eri mieltä", "en osaa sanoa", "jokseenkin samaa mieltä" ja "täysin samaa mieltä". Vas-

taajista 93,3 % oli täysin samaa mieltä siitä, että oppimateriaali oli koottu selkeästi. 86,7 % vastaajista oli täysin samaa mieltä siitä, että oppimateriaali eteni johdonmukaisesti ja teksti oli helposti ymmärrettävää.

Kyselyn kolmannessa osiossa pyysimme opiskelijoita arvioimaan oppimateriaalin laajuutta. Käytimme liukukytkin-toimintoa, jossa 0 tarkoitti liian suppeaa ja 10 liian laajaa oppimateriaalia. Kaikkien vastausten keskiarvoksi saatiin 6,1. Minimiarvoksi saatiin 4,0 ja maksimiarvoksi 10,0. Vastaajista suurin osa oli tyytyväisiä oppimateriaalin laajuuteen. Yksi vastaajista oli sitä mieltä, että oppimateriaali oli liian laaja.

Kyselyn neljännessä osiossa pyysimme opiskelijoita arvioimaan kertauskysymysten vaikutusta oppimiseen. Kysymyksen vastausvaihtoehdot olivat ”täysin samaa mieltä”, ”jokseenkin samaa mieltä”, ”en osaa sanoa”, ”jokseenkin eri mieltä” ja ”täysin eri mieltä”. Vastaajista 73,3 % oli täysin samaa mieltä, 20,0 % jokseenkin samaa mieltä ja 6,7 % täysin eri mieltä.

Kyselyn viidennessä osiossa oli vapaamuotoisen palautteen osio, jonka otsikoimme ”kehitysehdoituksia”. Saimme tähän osioon neljä vastausta. Oppimateriaali koettiin onnistuneeksi ja selkeäksi. Joidenkin termien osalta jäätettiin kaipaamaan tarkempaa avaamista ja selittämistä. Eräs vastaajista myös pohti, oliko tietoa bioanalyytikon näkökulmasta liikaa.

”Hyvä ja selkeä oppimateriaali.”

”Joitakin termejä ei oltu selitetty auki, niin tekstin sisältö ei avautunut ihan täysin. Jos aihe ja termistö on entuudestaan tuttu ja hyvin muistissa, tämä ei aiheuta ongelmaa, mutta ensi kertaa lukevalle tai pitkän ajan jälkeen asiaan palaavalle se tuotti hiukan hankaluutta.”

”Mietityttämään jäi, tarviiko bioanalyytikko ihan näin tarkkaan tietää näitä juttuja.”

8 POHDINTA

Tiedustellessamme mahdollista opinnäytetyön aihetta meille tarjottiin mahdollisuus tuottaa verkko-oppimateriaali farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista. Farmakologisiin ja toksikologisiin laboratoriotutkimuksiin syventyminen sekä verkko-oppimateriaalin suunnittelu ja toteutus vaikuttivat mielenkiintoiselta ja monipuoliselta mahdollisuudelta. Ennen opinnäytetyöprosessia olimme käyttäneet Moodlea vain opiskelijan näkökulmasta, joten oli mielenkiintoista päästä rakentamaan oppimateriaalia ja hahmottamaan kokonaisuutta ensimmäistä kertaa myös opettajan näkökulmasta.

Opinnäytetyöprosessi eteni enimmäkseen suunnitellussa aikataulussa. Laadimme ensimmäistä kertaa näin suurta kokonaisuutta, joten suunnittelutyötä oli paljon. Alan kirjallisuuden tutkimiseen ja sieltä olennaisen tiedon löytämiseen kului odotettua kauemmin aikaa. Myös Moodle-alustan laatiminen oli odotettua haastavampaa, sillä meillä oli kokemusta sen käytöstä vain opiskelijan näkökulmasta. Alustan työkaluihin tutustuminen vei oman aikansa.

Moodle-oppimateriaali julkaistiin opiskelijoille syyskuun loppupuolella. Kliinisen kemian opintojen kannalta se olisi ollut opiskelijalle hyödyllisempi, mikäli se olisi julkaistu hieman aiemmin. Kurssin aikataulu ei ollut meille tarpeeksi selkeä. Kun saimme Moodle-alustan julkaistua opiskelijoille, oli lähes kaikki kurssiin kuuluvat teoritunnit jo pidetty. Meidän olisi pitänyt siis olla tiiviimmissä yhteistyössä kurssia opettavan opettajan kanssa.

Verkko-oppimateriaali toimi lisämateriaalina kliinisen kemian opintojaksolla. Alustaan tutustuminen ei ollut pakollinen osa kurssia. Ammattikorkeakouluopiskelijan työmäärä on jo muutenkin suuri, joten vapaaehtoiisiin oppimateriaaleihin tutustuminen saattaa jäädä tekemättä. Olsimme saavuttaneet paremman hyödyn verkko-oppimateriaalillamme, mikäli yhteistyömme kurssia opettavan opettajan kanssa olisi ollut tiiviimpää ja verkko-oppimateriaaliimme tutustuminen olisi ollut pakollinen osa kliinisen kemian opintojaksoa.

Olsimme halunneet panostaa enemmän verkko-oppimateriaalin visuaaliseen ulkoasuun, mutta aiheeseen liittyviä kuvia ei juuri ollut laillisesti saatavilla.

Opinnäytetyöprosessi on ollut opettavainen ja kehittävä. Olemme syventyneet paitsi farmakologisiin ja toksikologisiin laboratoriotutkimuksiin myös verkko-oppimateriaalin laatukriteereihin ja -toeuttamiseen. Opinnäytetyöprosessin jälkeen osaamme arvostaa myös opettajan työtä enemmän, sillä oppimateriaalin laatiminen on iso kokonaisuus ja vaatii paljon työtä.

Koemme onnistuneemme opinnäytetyöprosessissa ja olemme tyytyväisiä laatimaamme verkko-oppimateriaaliin ja siitä saatuun palautteeseen. Verkko-oppimateriaali koettiin selkeäksi ja hyödylliseksi. Vastaukset olivat pientä hajontaa lukuun ottamatta yhtenäisiä. Saamamme positiivinen palaute tuki verkko-oppimateriaalin onnistumista.

Verkko-oppimateriaalia koskevassa palautekyselyssä eräs vastaaja pohti, oliko tietoa bioanalyytikon näkökulmasta liikaa. Eri lääkeaineryhmiä esitellessämme päädyimme koostamaan oppimateriaalin siten, että alkuun esittelimme pääpiirteittäin lääkeaineen ja sen käyttötarkoituksen. Bioanalyytikon työtä helpottaa, kun osaa yhdistää oikean lääkeaineen oikeaan tutkimuspyyntöön. Tällöin esimerkiksi asiakkaan esivalmistelujen tarkistaminen on helpompaa. Seuraavaksi esittelimme lääkeaineen farmakokineettisiä ominaisuuksia. Lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien tunteminen ei varmasti ole bioanalyytikon työn kannalta keskeistä osaamista, mutta meistä se toi mielenkiintoisen lisän tietoperustaan. Lopuksi esittelimme kyseistä lääkeainetta vastaavan tutkimuspyynnön. Näitäkään tietoja ei tarvitse opetella ulkoa, sillä ne löytyvät kätevästi tutkimusohjekirjasta, joka on keskeinen työkalu bioanalyytikon työssä.

Verkko-oppimateriaalia laadittaessa kiinnitettiin huomiota tietoperustan luotettavuuteen. Vertasimme eri lähteiden tietoa toisiinsa ja käytimme ainoastaan luotettavilta tahoilta peräisin olevia suomen- ja englanninkielisiä julkaisuja. Verkko-oppimateriaalia ja opinnäytetyön raporttia laatiessa huomioitiin tutkimuseettisen neuvottelukunnan laatimat hyvän tieteellisen käytännön ohjeet (TENK 2021). Muiden tutkijoiden työtä kunnioitettiin viittamalla heidän julkaisuihinsa asianmukaisesti. Myös tietosuojaan liittyvät asiat huomioitiin.

LÄHTEET

Al-Mosawi Ahmed 2019. DNA-polymeraasin karakterisointi, tuotantoprosessin tutkiminen ja LC-MS-menetelmän kehitys. Metropolia ammattikorkeakoulu. Laboratorioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 15.8.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2019120223931>.

Bio-Rad 2022. Liquid Chromatography Principles. Hakupäivä 15.8.2022. <https://www.bio-rad.com/en-fi/applications-technologies/liquid-chromatography-principles?ID=MWHAS7E8Z>.

Bizzaro, Nicola, Cinquanta Luigi & Fontana, Desré 2017. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? *Autoimmunity Highlights* (8). Hakupäivä 27.8.2022. <https://autoimmunehighlights.biomedcentral.com/articles/10.1007/s13317-017-0097-2>.

Creative Biolabs 2022. CLIA Based Kits Development. Hakupäivä 27.8.2022. https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/diagnostics/clia-based-kits-development.htm?mscl-kid=40f32a5849431174e17e48a6c541662d&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=LYJ-IVD-2A%20Kit%20Development-20200731&utm_term=chemiluminescence%20immunoassay&utm_content=13-3-1-2%20CLIA%20Based%20Kits%20Development.

Duodecim terveyskirjasto 2016. Lääketieteen sanasto. Fenobarbitaali. Hakupäivä 20.5.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00833>.

Ellfolk, Maria & Malm, Heli 2012. Raskaudenaikaiset myrkytykset ja niiden hoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 128 (20), 2149–2156. Hakupäivä 22.5.2022. <https://www.duodecimlehti.fi/duo10570>.

Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022. Hakupäivä 7.11.2022. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50072>.

Fanta, Samuel, Tapiola, Tero & Backman, Janne 2017. Fenytoiiniin, karbamatsepiiniin ja valproiinihapon farmakokinetiikan ongelmakohtia. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 133 (19), 1763–1772. Hakupäivä 4.5.2022. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13942>.

Fimlab 2021. Salisylaalit. Hakupäivä 22.5.2022. <https://fimlab.fi/tutkimus/5907>.

Fimlab 2022a. Fenytoiini. Hakupäivä 4.5.2022. <https://fimlab.fi/tutkimus/6739>.

Fimlab 2022b. Karbamatsepiini. Hakupäivä 12.5.2022. <https://fimlab.fi/tutkimus/6158>.

Fimlab 2022c. Parasetamoli. Hakupäivä 22.5.2022. <https://fimlab.fi/tutkimus/6014>.

Gupta, Mohit & Tripp, Jayson 2022. Phenytoin. Europe PMC. Hakupäivä 4.5.2022. <https://europepmc.org/article/med/31855364#free-full-text>.

Haapala, Anna-Maija, Niemelä, Onni & Pulkki, Kari 2010. Laboratoriolääketiede: Kliininen kemia ja hematologia. 3. uudistettu painos. Helsinki: Kandidaattikustannus. Hakupäivä 22.5.2022. Kandidaattikustannus. Vaatii käyttöoikeuden.

Halonen, Toivo 2004a. Immunokemiallisten menetelmien periaatteet. Teoksessa Kliiniset laboratoriotutkimukset (toim. Ilkka Penttilä). Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö. 90–100.

Halonen, Toivo 2004b. Entsyymianalyysien periaatteet. Teoksessa Kliiniset laboratoriotutkimukset (toim. Ilkka Penttilä). Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö. 82–89.

Halonen, Toivo 2004c. Kromatografisten menetelmien periaatteet. Teoksessa Kliiniset laboratoriotutkimukset (toim. Ilkka Penttilä). Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö. 100–111.

Halonen, Toivo 2004d. Fotometriset menetelmät. Teoksessa Kliiniset laboratoriotutkimukset (toim. Ilkka Penttilä). Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö. 66–76.

Heikkinen, Sini, Moilanen, Laura & Virén, Annika 2014. Immunokemialliset menetelmät kliinisen kemian analytiikassa. Metropolian ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 7.9.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2014112616965>.

HUS 2022a. Digoksiini, seerumista. Hakupäivä 28.4.2022. <https://huslab.fi/ohjekirja/1256.html>.

HUS 2022b. Kinidiini, seerumista. Hakupäivä 28.4.2022. <https://huslab.fi/ohjekirja/2054.html>.

HUS 2022c. Disopyramidi, seerumista. Hakupäivä 28.4.2022. https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1258&terms=disop.

HUS 2022d. Fenytoiini, seerumista. Hakupäivä 4.5.2022. https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1243&terms=fenyt.

HUS 2022e. Valproaatti, seerumista. Hakupäivä 2.5.2022. <https://huslab.fi/ohjekirja/3681.html>.

HUS 2022f. Metotreksaatti, seerumista. Hakupäivä 10.5.2022. https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2346&terms=s-mtx.

HUS 2022g. Siklosporiini A, massaspektrometrinen, verestä. Hakupäivä 3.5.2022. <https://huslab.fi/ohjekirja/21262.html>.

HUS 2022h. Parasetamoli, seerumista. Hakupäivä 3.5.2022. https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2451&terms=s-paras.

HUS 2022i. Salisylaatit, seerumista. Hakupäivä 22.5.2022. <https://huslab.fi/ohjekirja/2604.html>.

Hätälä, Sanna, Kinnunen, Anu & Storlöpare, Niina 2017. Masennuslääkkeiden käytön motivointi ja ohjaus -opetusvideo. Oulun ammattikorkeakoulu. Hoitotyön koulutusohjelma, sairaanhoitaja. Opinnäytetyö. Hakupäivä 7.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2017112718392>.

Ilmavirta, Heikki, Hämäläinen, Sari, Kokki, Merja & Ranta, Veli-Pekka 2020. Vankomysiinin annoksen säätäminen munuaisten toimintakyvyn ja pitoisuusmääritysten perusteella. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 136 (11), 1301–1310. Hakupäivä 26.4.2022. <https://www.duodecimlehti.fi/duo15631>.

Immonen, Petri 2020. V-sarjaan kuuluvien kemiallisten taisteluaineiden rakennetutkimus NMR- ja LC-MS-tekniikoilla. Metropolia ammattikorkeakoulu. Laboratorioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 15.8.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-202101081098>.

Jaarinen, Soili & Niiranen, Jukka 2008. Ultravioletti- ja näkyvän valon spektrometria. Laboratorion analyysitekniikka. Helsinki: Edita.

Kahan, Barry, Keown, Paul, Levy, Gary & Johnston, Atholl 2002. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clinical Therapeutics* 24 (3), 330-350. Hakupäivä 3.5.2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014929180285038X#!>.

Kalliokoski, Sari & Vallius, Mari 2015. Psykykenlääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutukset ikääntyneillä. Opas Siilinjärven kotihoitoon. Savonia-ammattikorkeakoulu. Hoitotyön koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 5.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2015082914192>.

Kastikainen, Miia & Takala, Ida 2021. Yleisimmät myrkytykset, ensiapu ja ennaltaehkäisy. Oppimispeli Ensiavun perusteet -kurssille. Kaakkois-Suomen ammattikorkeakoulu. Sairaanhoidajakoulutus. Opinnäytetyö. Hakupäivä 7.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2021053012458>.

Keränen 2014. Epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismeilla on merkitystä hoidon valinnassa. *Sic!* 4 (1). Hakupäivä 11.5.2022. https://sic.fimea.fi/1_2014/epilepsialaakkeiden_vaikutusmekanismeilla_on_merkitysta.

Kivimäki, Jessica & Patvikko, Neea 2020. Intoksikaatiopotilaan tarkkailu akuuttivastaanotolla. Laurea-ammattikorkeakoulu. Hoitotyön koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 7.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-202004014316>.

Koivunen, Marja & Krogsrud, Richard 2006. Principles of immunochemical techniques used in clinical laboratories. *Laboratory Medicine* 37 (8), 490–497. Hakupäivä 5.9.2022. <https://academic.oup.com/labmed/article/37/8/490/2504511>.

Koskinen, Netta & Nevalampi, Kati 2019. Hemolyysi-indeksin verifointi kemian ja immunokemian tutkimuksille. Metropolian ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 27.8.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2019120223954>.

Kuitunen, Tapio 2000. Alkoholimyrkytykset. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 116 (15), 1655–1661. Hakupäivä 7.5.2022. <https://www.duodecimlehti.fi/duo91681#s3>.

Kämppi, Vilja, Salminen, Saara & Sinikallio, Veera 2022. Massaspektrometria. Helsingin yliopisto. Hakupäivä 5.9.2022. https://www2.helsinki.fi/sites/default/files/atoms/files/massaspektrometria_diaesitys.pdf.

Lehtonen, Annakaisa, Lipponen, Liisa & Pätilä, Laura 2017. Vuodenajan merkitys hoitoyksiköissä tilattaviin laboratoriotutkimuksiin. Savonia-ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 18.10.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2017121521511>.

Mustonen, Suvi Ilona & Saarelainen, Laura 2012. Nuorten kokemuksia epilepsiasta pitkäaikaissairautena ja kokemuksia hoidosta. Pohjois-karjalan ammattikorkeakoulu. Hoitotyön koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 11.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2012072913052>.

Myllyviita, Ari 2022. Massaspektrometri ja sen toiminta. Peda.net. Hakupäivä 5.9.2022. <https://peda.net/p/myllyviita/spektroskopia/sm/massaspektrometri-ja-sen-toiminta>.

Nordlab 2017a. Karbamatsepiini, seerumista. Hakupäivä 3.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2027&terms=s-karba.

Nordlab 2017b. Hemoglobiini, hiilimonoksidi, verestä. Hakupäivä 10.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1566&terms=h%E4k%E4.

Nordlab 2017c. Salisylaetit, seerumista. Hakupäivä 22.5.2022. <http://oyslab.fi/ohjekirja/2604.html>.

Nordlab 2018. Intoksikaatioveri, verestä. Hakupäivä 16.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=11044&terms=intok.

Nordlab 2019a. Metotreksaatti, seerumista. Hakupäivä 10.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2346&terms=s-mtx.

Nordlab 2019b. Huumeseuilonta, virtsasta. Hakupäivä 17.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=4221&terms=u-huum.

Nordlab 2020a. P-Korvikealkoholit. Hakupäivä 7.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=11170&terms=p-alko.

Nordlab 2020b. Parasetamoli, seerumista. Hakupäivä 22.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2451&terms=s-paras.

Nordlab 2021a. Vankomysiini (pitoisuusmääritys), seerumista. Hakupäivä 26.4.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=3277&terms=vanko.

Nordlab 2021b. Tobramysiini (pitoisuusmääritys), seerumista. Hakupäivä 26.4.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2744&terms=s-tob.

Nordlab 2021c. Digoksiini, seerumista. Hakupäivä 28.4.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1256&terms=digoks.

Nordlab 2021d. Fenytoiini, seerumista. Hakupäivä 4.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1243&terms=s-fenyt.

Nordlab 2021e. Fenobarbitaali, seerumista. Hakupäivä 9.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1387&terms=fenob.

Nordlab 2021f. Teofylliini, seerumista. Hakupäivä 30.4.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2733&terms=teofy.

Nordlab 2021g. Litium, seerumista. Hakupäivä 3.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2260&terms=litium.

Nordlab 2021h. Rauta, seerumista, paastotilassa. Hakupäivä 22.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2566&terms=fs-fe.

Nordlab 2022a. Valproaatti, seerumista. Hakupäivä 2.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=3681&terms=valpr.

Nordlab 2022b. B-Siklosporiini A, massaspektrometrinen. Hakupäivä 3.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=11615&terms=cya.

Nordlab 2022c. Takrolimuusi, massaspektrometrinen. Hakupäivä 3.5.2022. http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=11616&terms=tacro.

Nummilinna, Katja 2019. Automaattiset analysaattorit. Oulun ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Sisäinen lähde.

Nurminen, Marja-Leena 2012. Hyvä paha parasetamoli. Sic! 2 (1). Hakupäivä 22.5.2022. https://sic.fimea.fi/1_2012/hyva_paha_parasetamoli.

Opetushallitus 2021. E-oppimateriaalin laatukriteerit. Hakupäivä 18.10.2022. <https://www.oph.fi/fi/julkaisut/e-oppimateriaalin-laatukriteerit>.

Opetushallitus 2022a. Massaspektrometri. Laboratorioanalyysit. Hakupäivä 19.8.2022. http://www03.edu.fi/oppimateriaalit/laboratorio/analyysimenetelmat_5-5_massaspektrometria.html.

Opetushallitus 2022b. Kaasukromatografia. Laboratorioanalyysit. Hakupäivä 18.8.2022. http://www03.edu.fi/oppimateriaalit/laboratorio/analyysimenetelmat_2-5_kaasukromatografia.html.

Oulun ammattikorkeakoulu 2020. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelman opetussuunnitelma. Hakupäivä 18.10.2022. <https://www.oamk.fi/opinto-opas/opintojen-sisalto/opetussuunnitelmat?koulutus=bio2021sp&lk=s2021>.

Piltti, Juha 2022. Päivystyslaboratorion yleisimmät myrkytystutkimukset. Henkilökohtainen sähköpostiviesti 20.5.2022. Vastaanottaja: Senja Hostikka.

Reusch, William 2013. Mass Spectrometry. Hakupäivä 5.9.2022. <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/spectrpy/massspec/masspec1.htm>.

Saarinen, Mira & Virtanen, Heidi 2017. Rauta-aineenvaihdunnan tutkimusten validointi Konelab 20XTi- ja Cobas e411- analysaattoreille. Turun ammattikorkeakoulu. Bioanalytikkokoulutus. Opin- näytetyö. Hakupäivä 16.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-201703223603>.

Salomaa, Eija-Riitta 2019. Häkämyrkytys. Lääkärin käsikirja. Terveysportti. Duodecim. Hakupäivä 10.5.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00759/hakamyrkytys>.

Sheffield Hallam University 2022. Gas Chromatography. Hakupäivä 18.8.2022. <https://teaching.shu.ac.uk/hwb/chemistry/tutorials/chrom/gaschrom.htm>.

Siddoway, Lyle & Woosley, Raymond 2012. Clinical Pharmacokinetics of Disopyramide. Clinical Pharmacokinetics 51 (11), 214–222. Hakupäivä 28.4.2022. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-198611030-00003>.

Sillanpää, Tanja 2010. Takrolimuusi- ja siklosporiininäytteiden säilyvyys. Metropolia Ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 3.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2010120917735>.

Surakka, Veli-Matti 2015. Panacod ja muut parasetamolia sisältävät yhdistelmävalmisteet. Hakupäivä 22.5.2022. <https://paihdelinkki.fi/fi/tietopankki/tietoiskut/laakkeet/panacod-ja-muut-parasetamolia-sisaltavat-yhdistelmävalmisteet>.

Synlab 2017a. Fenytoiini. Hakupäivä 4.5.2022. https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=125.

Synlab 2017b. Fenobarbitaali. Hakupäivä 9.5.2022. https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=124.

Synlab 2017c. Klonatsepaami. Hakupäivä 6.5.2022. https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=223.

Synlab 2018. Flekainidi. Hakupäivä 28.4.2022. <https://www2.synlab.fi/laboratoriokasikirja/tutkimuskuvaukset/flekainidi-s-flekain-kl-3702/>.

Synlab 2019. Kinidiini. Hakupäivä 28.4.2022. https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=222.

Synlab 2021a. Disopyramidi. Hakupäivä 28.4.2022. https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=87.

Synlab 2021b. Amitriptyliini. Hakupäivä 12.5.2022. https://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=32.

Terveyden ja hyvinvoinninlaitos 2021. Myrkytykset. Hakupäivä 22.5.2022. <https://thl.fi/fi/web/hyvinvoinnin-ja-terveyden-edistamisen-johtaminen/turvallisuuden-edistaminen/tapaturmien-ehkaisy/tyoikaisten-tapaturmat/myrkytykset>.

Thomas, Stefani 2019. Quadrupole. Mass spectrometry. Teoksessa Contemporary practice in clinical chemistry (fourth edition) (toim. William Clarke & Marxinke Mark). Elsevier ScienceDirect-tietokanta. Hakupäivä 5.9.2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/quadrupole-mass-analyzer>.

Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK) 2022. Hyvä tieteellinen käytäntö (HTK). Hakupäivä 18.10.2022. <https://tenk.fi/fi/tiedevilppi/hyva-tieteellinen-kaytanto-htk>.

TYKS 2020. S-Metotreksaatti. Hakupäivä 10.5.2022. <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=2346>.

Ullman, Edwin 2013. Homogeneous immunoassays. The immunoassay handbook. Elsevier ScienceDirect-tietokanta. Hakupäivä 29.8.2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080970370000063>.

Varonen, Mari & Hohenthal, Tuula 2021. Verkkototeutuksen laatukriteerit. Avointen oppimateriaalien kirjasto. Hakupäivä 13.5.2022. <https://aoe.fi/#/materiaali/120>.

Viljakainen, Marketta 2012. Sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan ohjaus: tietotesti hoitajalle. Savonia-ammattikorkeakoulu. Hoitotyön koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 28.4.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-201204305570>.

Vilka, Hanna & Airaksinen, Tiina 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Vita 2021a. Tacrolimus (takrolimuusi). Hakupäivä 3.5.2022. <https://vita.fi/laboratoriokasikirja/tutkimus/461/pdf>.

Vita 2021b. Klotsapiini. Hakupäivä 6.5.2022. <https://vita.fi/laboratoriokasikirja/tutkimus/402>.

Vita 2021c. Rauta. Hakupäivä 22.5.2022. <https://vita.fi/laboratoriokasikirja/tutkimus/224/pdf>.

Vitali Serdoz, Laura, Rittger, Harald, Furlanello, Francesco & Bastian, Dirk 2019. Quinidine—A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacological Research* 144, 257-263. Hakupäivä 28.4.2022. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661819302105?casa_token=uwalfpXtk2YAAAAA:DZ7AjmT0m76mGKsuAUWDt2-st-3CQQHPzb6o6TQJ1gpydmG4hWb9hjUS-E-_mCdYSqoakhaO.

Väisänen, Marko 2010. Häkämyrkytykset ensihoidossa. Häkätutkimuslomakkeen kehittäminen. Savonia ammattikorkeakoulu. Ensihoidon koulutusohjelma. Opinnäytetyö. Hakupäivä 10.5.2022. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-201101311916>.

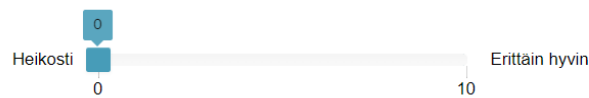
Workplacetesting 2018. Enzyme multiplied immunoassay technology (EMIT). Hakupäivä 5.9.2022. <https://www.workplacetesting.com/definition/1261/enzyme-multiplied-immunoassay-technology-emit>.

Yuen, Ho-Wang & Becker, Wenxia 2021. Iron Toxicity. National library of medicine. Hakupäivä 22.5.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459224/>.

Farmakologiset ja toksikologiset laboratoriotutkimukset

Farmakologiset ja toksikologiset laboratoriotutkimukset verkko-oppimateriaali on toteutettu opinnäytetyönä Oulun ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Opinnäytetyön arviointia varten opiskelijoilta saatava palaute on tärkeää. Palautteen avulla voimme arvioida verkko-oppimateriaalin laatua ja toimivuutta. Kyselyyn vastaaminen on anonyymia ja vie vain muutaman minuutin. Vastaathan kyselyyn oppimateriaaliin perehtymisen jälkeen.

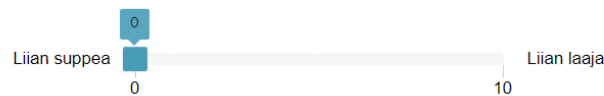
1. Kuinka verkko-oppimateriaali tuki oppimistasi farmakologisista ja toksikologisista laboratoriotutkimuksista? *



2. Miten arvioisit verkko-oppimateriaalin sisältöä? *

	Täysin eri mieltä	Jokseenkin eri mieltä	En osaa sanoa	Jokseenkin samaa mieltä	Täysin samaa mieltä
Oppimateriaali oli koottu selkeästi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oppimateriaali eteni johdonmukaisesti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Teksti oli helposti ymmärrettävää	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Miten arvioisit verkko-oppimateriaalin laajuutta? *



4. Tukivatko alustalta löytyvät kertauskysymykset oppimaasi? *

- Täysin samaa mieltä
- Jokseenkin samaa mieltä
- En osaa sanoa
- Jokseenkin eri mieltä
- Täysin eri mieltä

5. Kehittämisiäideoita?

Lähetä