

# LAKTAATIN MÄÄRITTÄMINEN HENGITYSILMASTA

LK Joonas Ilva, LK Tuure Tomminen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
09/2018

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

## JOONAS ILVA, TUURE TOMMINEN: LAKTAATIN MÄÄRITTÄMINEN HENGITYSILMASTA

Kirjallinen työ, 24 s.  
Ohjaaja: professori N. O.

Marraskuu 2018

Avainsanat: laktaatti, DMS, eNose, maitohappoasidoosi, rasituskoe

---

Laktaatti on maitohapon anioni. Maitohappoasidoosiksi kutsutaan tilaa, jossa veren laktaattiarvot ovat jatkuvasti yli 5 mmol/l ja elimistössä vallitsee metabolinen asidoosi. Veren laktaattipitoisuudet kohoavat esimerkiksi rasituksessa, vakavissa infektioissa ja sydänpysähdyksen jälkeen. Laktaattipitoisuuden määrittämistä käytetään erityisesti arvioitaessa sairauden vakavuutta ja hoidon vastetta. Perinteisesti laktaattipitoisuus on määritelty verinäytteen perusteella.

Ionimobilitiispektrometri erottelee molekyylejä niiden varauksen, muodon ja massan mukaan. DMS:ssä (differential mobility spectrometry) on lisäksi muuttuva sähkökenttä. Sovelluksia näillä laitteilla on turvallisuusviranomaisilla ja lisääntyvästi myös terveydenhuollossa.

Laadimme tutkimusasetelman, jossa nuoret perusterveet koehenkilöt rasittivat itseään polkupyöräergometrillä nousevin vastuksin. Rasituskoeprotokollan aikana määritettiin subjektiivinen rasitusaste ja otettiin hengitysilmanäytteitä sekä kapillaarinäytteitä laktaattipitoisuuden määrittämiseksi verestä. Hengitysilmanäyte analysoitiin sen jälkeen DMS-laitteella. Tutkimushypoteesinamme oli, että veren laktaattipitoisuudet korreloivat hengitysilmaasta mitattavissa olevan laktaatin kanssa.

Tutkimuksessamme laktaattipitoisuuden korrelaatio pyöräilyvastuksen kanssa oli 0.62 ja subjektiivisen rasitustason kanssa 0.81. Laktaatin havaitseminen hengitysilmaasta DMS:ää käyttäen vaikuttaa mahdolliselta. Tulevaisuudessa DMS:ää voisi hyödyntää kenttäolosuhteissa nopeaan ja noninvasiiviseen laktaatin määrittämiseen.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti.

# Sisällys

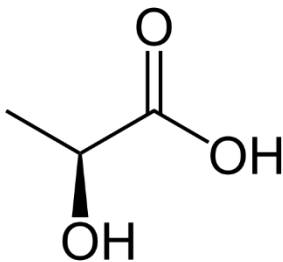
1. Kirjallisuuskatsaus	2
1.1 Laktaatti	2
1.1.1 Laktaatti molekyylinä	2
1.1.2 Merkitys terveeseen ihmisen fysiologiassa	2
1.1.3 Merkitys sairaudessa	3
1.2 Rasituskoe	5
1.2.1 Rasituskokeen käyttötarkoitukset	5
1.2.2 Laktaatin merkitys rasituskokeissa	6
1.2.3 Laktaatin määrittämistavat	7
1.3 IMS ja DMS	8
1.3.1 Toimintaperiaate	8
1.3.2 Käyttösovellukset	9
1.3.3 Käyttö laktaatin mittaamisessa	10
2. Tutkimusraportti	10
2.1 Tutkimushypoteesit	10
2.2 Menetelmät	11
2.2.1 Rasitus-ergometria -järjestelyt	11
2.2.2 Laktaattimittari	13
2.2.3 Hengitysilmankeräyslaite	14
2.2.4 DMS	15
2.3 Aineisto	15
2.4 Tilastollinen analyysi	16
2.5 Tulokset	16
2.6 Pohdinta	21
3. Lähteet	22

# 1. Kirjallisuuskatsaus

## 1.1 Laktaatti

### 1.1.1 Laktaatti molekyylinä

Laktaatti ( $C_3H_5O_3$ ,  $CH_3CHOHCOO^-$ ) on maitohapon ( $C_3H_6O_3$ ,  $CH_3CHOHCOOH$  eli 2-hydroksipropaanihappo) anioni. Koska maitohapossa on sekä karboksyyli- että hydroksyyli-ryhmä, voi se kemiallisesti reagoida kahdella tavalla. Maitohappo on heikko happo ja protonien luovuttaminen ei tapahdu täydellisesti vaan jää tasapainoon. Maitohapolla ja laktaatilla on kaksi peilikuvaisomeeria D-maitohappo ja L-maitohappo. Näistä ihmisen soluissa syntyy L-maitohappoa. D-maitohappoa puolestaan on esimerkiksi hapanmaitotuotteissa ja silloin kun bakteerit tuottavat laktaattia hiilihydraateista. Ihmisillä D-isomeeria voi muodostua bakteerien aineenvaihduntatuotteena suolistossa. Maitohappoa käytetään paljon myös teollisuudessa. Tällaisia teollisuuden aloja ovat pakkaus-, kosmetiikka-, ja ruokateollisuus. (1)



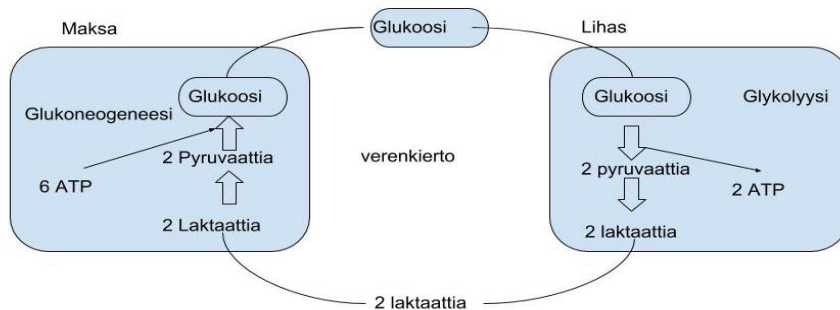
Kuva 1: Laktaatin kemiallinen rakenne

### 1.1.2 Merkitys terveeseen ihmisen fysiologiassa

Elimistössä laktaatin tuottajia ovat luurankolihakset, aivot, suolisto ja punasolut. Laktaattia puolestaan metaboloivat maksa, munuaiset ja sydän. Jos elimistön laktaattipitoisuus nousee yli 4 mmol/L, luurankolihasesta tulee laktaatin kuluttaja eikä tuottaja. (2)

Luurankolihashasten pääasiallinen energian lähde levossa ovat rasvahapot ja liikunnassa käytetään lihaksiin varastoitunutta glykogeenia, josta muokataan glukoosia. Lihaksissa glykogenolyysiä indusoivat kalsiumionit. Kalsiumioneita lihas tarvitsee myös supistuakseen ja niitä vapautuu motoristen hermojen viestien seurauksena ekstrasellulaaritalasta tai solujen intrasellulaarisista kalsiumvarastoista. Rankassa liikuntasuorituksessa otetaan käyttöön myös lihaksissa oleva fosfokreatiinivarasto, jolla saadaan hetkeksi energiaa ATP:n tuottoon. (3)

Kun glykogeenista on muodostunut glukoosia, voi jatko tapahtua aerobisesti tai anaerobisesti riippuen kudoksen happipitoisuudesta. Glukoosista muodostuu glykolyysissä kaksi pyruvaattia ja aerobisessa tilassa edelleen NADH, joka hapettuu mitokondrioissa ja tuottaa ATP:ta. L-maitohappo syntyy soluissa pyruvaatista, kun laktaattidehydrogenaasi pelkistää pyruvaatin käymisreaktiossa eli reaktiossa, jossa happea ei ole saatavilla. Samalla laktaattidehydrogenaasi pelkistää NADH:n NAD<sup>+</sup>:ksi. (3)



Kuva 2: Maitohappokierto

Tämän seurauksena ympäröivän kudoksen pH laskee ja tästä voi seurata tahattomia lihassupistuksia, kramppeja sekä entsyymien deaktivaatiota, joita tarvitaan ATP:n synteesiin. Lisäksi alentunut pH estää myosiinin ATPaasin aktiiviteettiä ja näin vähentää lihassäikeiden lyhentymisnopeutta. Alentunut pH heikentää myös kalsiumionin sitoutumista troponiiniin. Anaerobisen energian tuoton on oltava siis vain väliaikaista. (3)

Levossa olevalla terveellä ihmisellä veren laktaattipitoisuus on n. 0.5-1 mmol/L. Laktaattia siis muodostuu kehossa jatkuvasti. Merkittävä lähde laktaatin tuottoon elimistössä ovat punasolut.

Koska punasoluissa ei ole mitokondrioita, on niiden energian tuotto anaerobista. Punasolujen ATP:n tuotto perustuu edellä kuvattuun glukoosin tuottoon glykokeenista ja edelleen glukoosista muodostuneen pyruvaatin muokkaamisesta laktaatiksi. Myös luurankolioksissa muodostuu jatkuvasti laktaattia, vaikka luurankolioksella olisikin happea riittävästi käytössä. (2)

Kun solut ovat tuottaneet laktaattia, se kuljetetaan ulos soluista syntyneen konsentraatiogradientin mukaisesti. Samalla solun sisään siirtyvä vedestä irronnut hydroksyyli-ryhmä. Vedestä jäljelle jäänyt vety puolestaan kiinnittyy laktaattiin ja näin muodostuu maitohappoa kemiallisen tasapainolain mukaisesti. Jos kudoksen happitilanne on hyvä, laktaattidehydrogenaasi voi hapettaa laktaatin takaisin pyruvaatiksi ja tästä edelleen syntyy hiilidioksidia ja ATP:ta. Maksa osallistuu myös laktaatin käsittelyyn ja maksassa laktaatista voidaan muodostaa glukoosia glukoneogeneesissä. Glukoneogeneesin häiriintyminen johtaakin laktaatin kertymiseen ja maitohappoasidoosiin. (3)

### 1.1.3 Merkitys sairaudessa

On huomattu, että useissa kriittisissä sairauksissa elimistön laktaattipitoisuus voi kohota. Hyperlaktatemiaksi kutsutaan sitä, kun veren laktaattipitoisuus on jatkuvasti tasolla 2-4 mmol/l. Maitohappoasidoosiksi kutsutaan tilaa, jossa veren laktaattiarvot ovat jatkuvasti yli 5 mmol/l ja tähän liittyy myös metabolinen asidoosi. Laktaattitasoja käytetään erityisesti arvioidessa sairauden vakavuutta ja hoidon vastetta, eikä niinkään sairauksien diagnosoimiseksi. (2,4)

Maitohappoasidoosi voidaan jakaa A tai B tyyppin asidoosiin. A-tyyppi on hypoksemian aiheuttamaa. B-tyypin maitohappoasidoosi ei johdu hypoksiasta. B-tyypin hypoksemian aiheuttama maitohappoasidoosi jaetaan vielä alaryhmiin sen perusteella, onko asidoosi seurausta sairaudesta (B1), lääkkeitä, myrkyistä (B2) tai synnynnäisistä metabolian häiriöistä (B3). A-tyypin maitohappoasidoosi on yleisin asidoosin syy. Hypoksemia voi olla seurausta esimerkiksi anemiasta, hypoperfuusiosta, verenkiertoshokista, infarktista tai häämyrkytyksestä. (5)

Howell ym. havaitsi 1278 epäiltyä infektiopotilasta sisältävässä tutkimuksessaan, että poikkeavan korkea tai matala laktaattitaso septisessä shokissa korreloi kuolleisuuden kanssa. Kun laktaattitaso oli alle 2.5mmol/L, riski kuolla oli 2.7-kertainen, normaalitasoon verrattuna. Kun laktaatti oli yli 4.5 mmol/L, riski kuolla oli 12.6-kertainen. Mekanismin septisen shokin aiheuttaman maitohappoasidoosin takana on vielä epäselvä, mutta septisessä shokissa laktaatti-pyruvaatti-

suhde kasvaa, mikä viittaa hypoksian aiheuttamaan laktaattiasidoosiin ja lisäksi glykolyysi aktivoituu ja pyruvaattidehydrogenaasi inhiboituu. (6,2)

B1-luokitukseen kuuluu esimerkiksi feokromosytooma (2). Feokromosytoomassa esiintyy korkeita pitoisuuksia adrenaliinia ja noradrenaliinia plasmassa ja ne aiheuttava laktatemiaa metabolisten ominaisuuksiensa sekä vasokonstriktiota aiheuttavien ominaisuuksien ansiosta. Adrenaliini ja noradrenaliini lisäävät laktaatin tuotantoa ja vähentävät sen käyttöönottoa. (7)

Myös erilaiset maksaa vaurioittavat sairaudet voivat aiheuttaa maitohappoasidoosia, jos maksan kyky metaboloida laktaattia huononee. On siis muistettava ottaa huomioon taustalla oleva maksasairaus, jos potilaalle tulee jokin muu maitohappoasidoosia aiheuttava ongelma. (5)

Lääkeaineita ja myrkkyjä, jotka aiheuttavat B2 tyyppin maitohappoasidoosia ovat esimerkiksi biguanidit (esimerkiksi metformiini), alkoholit, rauta, tuberkuloosilääke isoniatsidi, HIV -lääke Atsidotymidiini ja salisylaattit. (2)

Metformiinin aiheuttama maitohappoasidoosi on hengenvaarallinen tila ja sen kuolleisuus on jopa 50% (7). Riski tähän on kasvanut etenkin potilailla, joilla on samanaikaisesti metformiinihoidon kanssa munuaisten vajaatoiminta ja maksasairaus (8). Viime aikoina on tosin ollut epävarmuutta metformiinin todellisesta osuudesta maitohappoasidoosiin ja varsinkin fysiologia asidoosin takana on epäselvä. Osatekijänä tähän on ainakin glukoneogeenin esto. (9)

Harvinainen pyruvaattikarboksylaasin puutos kuuluu B3-tyypin maitohappoasidoosin aiheuttajiin (5). Pyruvaattikarboksylaasia tarvitaan pyruvaatin muuttamisessa oksaloasetaatiksi ja tämä on glukoneogeenin ensimmäinen vaihe. Kun tätä ei tapahdu, johtaa se laktaatin kertymiseen ja maitohappoasidoosiin. (10)

Laktaattiarvoa tulkitessa on ensin tiedettävä diagnoosi, jotta laktaattiarvoa voidaan käyttää potilaan tilan arviointiin, koska kuolleisuus riippuu suuresti diagnoosista. Esimerkiksi potilailla, joiden seerumin laktaatti oli yli 4mmol/L sydänpysähdyksen jälkeen kuolleisuus oli 75% ja diabeettisen ketoasidoosin jälkeen kuolleisuus lähestyi nollaa. Maitohappoasidoosi voi myös olla monen tekijän summa. (4)

## 1.2 Rasituskoe

### 1.2.1 Rasituskokeen käyttötarkoitukset

Kliininen rasituskoe on luotettava ja monipuolinen työkalu, joka tarjoaa diagnostista ja ennusteellista tietoa potilaista, joilla on sydän- ja verisuonielimistöön tai keuhkojen toimintaan vaikuttava sairaus. Käyttötarkoituksia kliiniselle rasituskokeelle on useita. Tyypillisesti rasituskoetta käytetään diagnoosin tukena esimerkiksi rasisustmassa ja iskeemisissä sydänsairauksissa, kuten sepelvaltimotaudissa. Rasituskoetta käytetään myös rytmihäiriöiden diagnostiikassa ja tilanteissa, joissa hengenahdistuksen syy on epäselvä. Lisäksi rasituskoe voidaan tehdä terveille henkilöille liikunnallisen suorituskyvyn määrittämiseksi. (11,12,13)

Rasituskoeeasetelmia on useita erilaisia. Testin tarkoitus määrittelee protokollan ja mitattavat suureet. Sairauksien yhteydessä tehtävä rasituskoe tehdään Suomessa tavallisesti ergometrillä, kun taas määritettäessä terveen henkilön suorituskykyä voidaan rasituskoe tehdä ergometrin sijasta esimerkiksi juosten tai soutilaitteella. Rasituskokeen yhteydessä voidaan seurata muun muassa henkilön sydämen sykettä, verenpainetta, rasisustasoa, sydänsähkökäyrää, keuhkojen kaasujenvaihtoa ja veren laktaattipitoisuutta. (11, 12, 13)

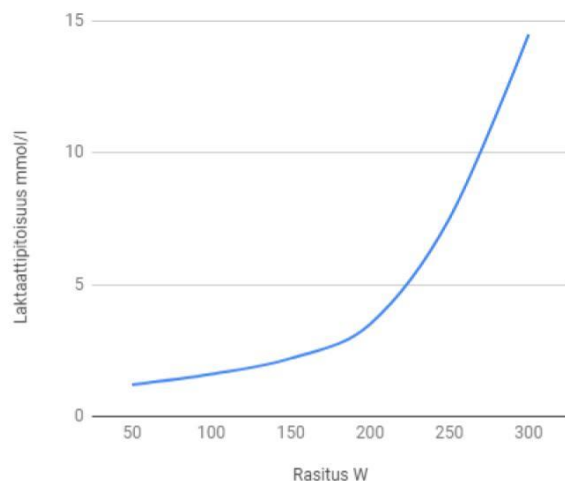
Sepelvaltimotaudin yhteydessä tehtävän kliinisen rasituskokeen ideana on provosoida sydänlihaksen hapenpuutteesta johtuva kipu, joka ei lepotilassa tavallisesti esiinny. Tällöin nähdään iskemialle tyypilliset muutokset sydänsähkökäyrässä ja diagnoosi saadaan varmennettua. Koska rasituskoe tehdään valvotuissa olosuhteissa, on se luonteeltaan varsin turvallinen. Rasituskoe suoritetaan tavallisesti ergometrillä ja vastusta nostetaan muutaman minuutin välein, kunnes maksimaalinen rasisustaso tai keskeytys oireen vuoksi saavutetaan. Suorituksen aikana seurataan sydänsähkökäyrää ja verenpainetta. Vastaavaa protokollaa käytetään myös rytmihäiriödiagnostiikassa. Edellä mainituissa asetelmissä fyysistä suorituskykyä arvioidaan tyypillisesti perusaineenvaihdunnan kerrannaisten eli MET-arvojen avulla (metabolic equivalent). Yksi MET vastaa levossa olevan henkilön hapenkulutusta, joka on normaalisti noin 3,5 ml/kg/min. Etuna on, että MET ottaa watteja paremmin huomioon ruumiin kokoon liittyvät tekijät. (14,15)



Urheilijan maksimaalista suorituskykyä tutkittaessa keskitytään hieman eri asioihin. Urheilijan kannalta olennaista on esimerkiksi maksimaalinen teho, hapenotto ja laktaattikynnys. Rasituskoeasetelmat vaihtelevat kuitenkin suuresti suorituskykyä mitattaessa ja ne poikkeavat toisistaan esimerkiksi rasituksen tason, keston ja laadun suhteen. Yhteistä asetelmille kuitenkin on, että niillä pyritään yleensä rasitustasoa hiljalleen nostamalla maksimaaliseen rasitukseen. (13)

## 1.2.2 Laktaatin merkitys rasituskokeissa

1979 Kindermann ym. esittivät mallin aerobisesta ja anaerobisesta kynnyksestä helpottamaan suorituskyvyn määrittämistä. Mallin mukaan aerobinen kynnyks saavutetaan, kun veren laktaattipitoisuus alkaa nousta lepotasostaan. Aerobinen kynnyks, jota kirjallisuudessa kutsutaan usein myös laktaattikynnykseksi, ajatellaan määrittävän rasitustason, jolla metabolia on lähes täysin aerobista. Anaerobinen kynnyks saavutetaan, kun elimistön laktaatin tuotanto ylittää elimistön kyvyn poistaa sitä. (16)



Kuva 3: Esimerkkikuva siitä, miten veren laktaattipitoisuus käyttäytyy rasituksessa. Tässä kuvassa laktaattikynnys on noin 100 wattia ja anaerobinen kynnyks noin 200 wattia

Laktaattikynnys on yksittäisenä mittarina yksi parhaista suorituskyvyn ennustajista. Aerobisen harjoittelun on havaittu nostavan laktaattikynnystä. Aerobisesti hyväkuntoisilla henkilöillä laktaattikynnys on korkeampi ja veren laktaattipitoisuus pienempi kuin huonokuntoisilla rasitustason ollessa molemmilla sama. (17)

Laktaatin mittaaminen rasiuskokeen aikana voi paljastaa piilevän sairauden ja se toimii rasiustason indikaattorina paremmin kuin keuhkojen kaasujenvaihto tai sydämen syke. Nämä voivat antaa vääristyneen kuvan rasiustasoon suhteutettuna esimerkiksi henkilöillä, joilla on todettu krooninen ilmasteiden ahtauma tai sydänsairaus. 1983 tehdyssä tutkimuksessa Coyle ym. totesivat, että iskeemistä sydänsairautta sairastavilla potilailla maksimaalinen hapenottokyky oli pieni suhteessa rasiuksensietokykyyn, kun taas laktaattikynnys korreloi rasiuksensiedon kanssa hyvin. Laktaattikynnyksen ajatellaankin olevan maksimaalista hapenottokykyä parempi yksittäisenä suorituskyvyn mittarina. Laktaattimittaus on osoittautunut käyttökelpoiseksi myös diabeetikoilla, joilla laktaattikynnys on usein alentunut heikentyneen verenkierron vuoksi. (17,18)

Veren laktaattipitoisuutta voidaan käyttää apuna aerobisen ja anaerobisen kynnyksen määrittämiseksi (16). Aerobisen suorituskyvyn on todettu olevan varsin hyvä terveyttä ennustava tekijä niin terveillä kuin sydän- ja verisuonisairailla henkilöilläkin (17,19). Vuonna 2007 tehdyssä meta-analyysissä todettiin, että suorituskykyä kuvaavan MET-kertoimen nousu yhdellä laski kuolleisuutta 13% ja sydän- ja verisuonitapahtumia 15% (20).

### **1.2.3 Laktaatin määrittämistavat**

Metodologisesta näkökulmasta mittaamispaikka, mittaamistapa ja käytössä oleva analysaattori vaikuttavat testitulokseen. Laktaattipitoisuus voidaan määrittää valtimoverestä, laskimoverestä tai kapillaarinäytteestä. (16)

Plasmasta mitattaessa laktaattipitoisuus on huomattavasti suurempi kuin kokoverinäytteestä mitattuna kapillaarinäytteiden laktaattipitoisuuden sijaitessa näiden välillä. Kokoverinäytteen laktaattipitoisuus on noin 70% vastaavasta plasmanäytteestä. Plasmanäytteen suurempi laktaattipitoisuus kokoverinäytteeseen verrattuna selittyy punasolujen laktaattikonsentraation kautta, sillä punasolujen laktaattikonsentraatio on noin puolet plasman laktaattikonsentraatiosta. Kapillaarinäytteiden suhteen näytteenotto paikalla ei ole suurtakaan merkitystä. Kuitenkin korvasta mitattuna laktaattipitoisuudet ovat hieman pienemmät sormenpäänäytteisiin verrattuna. (16,17)

Vuosien ajan näytteet analysoitiin laboratoriossa spektrofotometrillä käyttäen LDH-pohjaista entsyymaattista analyysia. Tarve nopeammalle analyysille ja tarve suorittaa analyysi kenttäoloissa kuitenkin johti automaattisten ja kannettavien analysaattorien kehittämiseen (21). Nykyaikana automaattisia analysaattoreita on useita erilaisia, mutta niiden luotettavuus vaihtelee. Tyypillisesti analysaattorien antamat tulokset korreloivat kuitenkin hyvin entsyymaattisen analyysin antamiin tuloksiin ja niiden etuna on kannettavuus ja helppokäyttöisyys. Esimerkiksi Arkrayn Lactate Pro analysaattori on noin taskulaskimen kokoinen laite, joka tulkitsee veren laktaattipitoisuuden näyteliускаan asetetusta kapillaarinäytteestä. Medbø ym. (2008) totesivat tutkimuksessaan, että Lactate Pro antoi keskimäärin 12% korkeammat tulokset entsyymaattiseen analyysiin nähden. Vertailuna Langen minifotometri LP8+ antoi puolestaan keskimäärin 26% entsyymaattista analyysiä korkeampia arvoja. Huomioitavaa on myös, että osa analysaattoreista tulkitsee laktaattipitoisuuden plasmassa, vaikka analysaattoriin asetetaan kokoverinäyte. Tuloksen tulkinnan kannalta on olennaista tietää kumpaa laite on analysoinut, sillä plasman laktaattipitoisuudet ovat suuremmat kokoverinäytteeseen nähden. Kokonaisuuden kannalta on siis tärkeää tuntea automaattisen analysaattorin ominaisuudet tulkittaessa niiden antamia tuloksia. (22,17)

## **1.3 IMS ja DMS**

### **1.3.1 Toimintaperiaate**

eNose-teknologia perustuu haihtuvien orgaanisten aineiden havainnointiin. Tällaisia aineita kutsutaan nimellä VOC (Volatile organic compound). International organisation for standardization eli ISO on standardoinut VOC käsitteen ja sen mukaan VOC on orgaaninen yhdiste, jonka kiehumispiste on välillä 50-260 celsiusastetta. (23)

Jotta VOC:ja voidaan analysoida, on ne ensin näytteistettävä. Näytteistäessä suodatetaan epäpuhtauksia näytteestä ja muokataan näytteen lämpötila ja kosteus sensoreille optimaaliseksi. ENosessa käytetään useiden sensoreiden muodostamaa sensoriparvea, joilla mitataan VOC:ja. Kokoamalla sensoreista saadut tiedot, saadaan kullekin VOC:lle ominainen kvalitatiivinen spektri ja tämän perusteella voidaan tietokoneella laskea mitä molekyyliä ja missä suhteessa VOC sisältää. Käytettyjä sensortyyppisiä ovat muun muassa nanoputki-, metallioksidi-, polymeeri ja kolorimetriset sekä kvartsikidepohjaiset sensorit. (24)

IMS eli ionimobilitteettispektrometriassa erona perinteiseen eNose teknologiaan on se, että siinä VOC:ien erotteluun vaikuttavat myös ionisoituneiden molekyylinen varaus, muoto ja massa eli ioniliikkuvuus. DMS (differential mobility spectrometry) on kuten IMS, mutta siinä on muuttuva sähkökenttä. Sähkökenttää säätämällä voidaan muuttaa kvalitatiivisen spektrin leveyttä ja kohdistaa sitä haluttuun suuntaan. Näin voidaan lisätä analyysin selektiivisyyttä ja spesifisyyttä. (25)

### 1.3.2 Käyttösovellukset

Perinteisellä eNose-teknologialla ja siihen rinnastettavilla IMS- ja DMS-menetelmillä on suuri määrä erilaisia sovellusmahdollisuuksia. Kyseisiä menetelmiä on käytetty havaitsemaan esimerkiksi räjähteiden ja huumeiden jäämiä, kemiallisen sodankäyntiin käytettyjä aineita, myrkyllisiä teollisia yhdisteitä, elimistön metaboliitteja ja erilaisia bakteerikantoja. Uusia tutkimuksia aiheesta julkaistaan jatkuvasti ja uusia sovelluskohteita etsitään erityisesti lääketieteen saralla. (25,26)

Viime vuosina sairauksille spesifisten haihtuvien orgaanisten molekyylien (VOC) osoitus virtsasta, ulosteesta, hiestä ja hengitysilmosta on ollut räjähdysmäisesti kasvava uusi tutkimusalue. Gastroenterologian alueella on tutkittu esimerkiksi mahdollisuutta tunnistaa kolorektaalisyöpä tai tulehduksellinen suolistosairaus terveeseen potilaan virtsanäytteestä (27). Anestesiologiassa sovellusmahdollisuutena on tutkittu muun muassa propofolin mittaamista hengitysilmosta, mikä mahdollistaisi sopivan anestesian ylläpidon entistä paremmin (26). Lääketieteessä eNose-teknologiaan pohjautuvia kaupallisia sovelluksia on kuitenkin vielä niukasti ja kesällä 2017 ainoa kaupallinen sovellus on laite, joka erottaa haihtuvien amiinien perusteella terveen henkilön bakteerivaginoosipotilaasta (28).

On siis selvää, että menetelmillä on sovellusmahdollisuuksia ja potentiaalia runsaasti. Rajoitteita kuitenkin asettaa esimerkiksi suuri ilmankosteus ja analyysin kesto. On havaittu, että suuri ilmankosteus laskee analyysin herkkyyttä ja tarkkuutta. Lisäksi monien sovellusten kannalta olisi oleellista, että analyysi tapahtuisi nopeasti, parhaassa tapauksessa lähes reaaliaikaisesti. Tällä hetkellä näytteiden analysointi kestää kuitenkin tavallisesti minutteja. (26)

### 1.3.3 Käyttö laktaatin mittaamisessa

Kaasumaisten seosten tunnistamisessa kultainen standardi on massaspektrometria (29). Massaspektrometriassa näytteet ionisoidaan, jonka jälkeen ne ajetaan sähkökenttään ja sensorilla voidaan päätellä molekyylien varaus ja paino. Toimiakseen massaspektrometri tarvitsee tyhjiön ja laitteet ovat isoja ja vaikeasti maallikon käytettävissä. IMS ja DMS eivät puolestaan tarvitse toimiakseen tyhjiötä, mikä tekee laitteista yksinkertaisempia käyttää ja ylläpitää. Laktaatin mittauksesta olisi hyötyä sairaalaloissa ja urheilijoiden testauksessa, jolloin yksinkertainen maallikonkin käytettävissä oleva kannettava mittauslaitteisto on välttämättömyys. IMS ja DMS sopeutuvat siis laktaatin mittaukseen hyvin helppokäyttöisyytensä takia. (25)

IMS ja DMS, kuten massaspektrometrikin, vaativat näytteen ionisoitumisen. Laktaatti on maitohapon anioni eli sen havaitseminen IMS:llä ja DMS:llä onnistuu sellaisenaan ilman, että näyte tarvitsisi ionisoida. Laktaatti sopii myös VOC:n määritelmään, koska sen kiehumispiste on 110 celsiusastetta ja sen puolesta eNose-tekniologialla on mahdollista havainnoida sitä. (25)

## **2. Tutkimusraportti**

### **2.1 Tutkimushypoteesit**

Laktaattipitoisuus voidaan määrittää valtimoverestä, laskimoverestä tai kapillaarinäytteestä (16,17). Kun solut ovat tuottaneet laktaattia, se kulkeutuu konsentraatiogradientin mukaisesti ulos solusta. Kun vedestä irronnut hydroksyyliiryhmä siirtyy soluun ja vedestä jäljelle jäänyt vety kiinnittyy laktaattiin, muodostuu maitohappoa kemiallisen tasapainolain mukaisesti. Tällä mekanismilla maitohappo ja siten mitattavissa oleva laktaatti siirtyy vereen. (3)

Tutkimusasetelmassa päädyimme käyttämään hengitysilmanäytteiden analysoimiseksi eNose-tekniologiaa. Sen toiminta perustuu usein jo huoneenlämmössäkin haihtuvien orgaanisten aineiden (VOC, volatile organic compound) havainnoitiin. ISO-määritelmän mukaisesti VOC on yhdiste, jonka kiehumispiste on välillä 50-260 celsiusastetta. Jo aiemmin on osoitettu, että hengitysilmassa on mitattavissa olevia määriä laktaattia. (23,30)

Hypoteesinamme on, että veren laktaattipitoisuus korreloi hengitysilmaista mitattavissa olevien laktaattipitoisuuksien kanssa. Tarkoituksena on selvittää, onnistuuko laktaattipitoisuuden mittaaminen eNose-teknologian avulla hengitysilmaista ja onko edellä mainittua korrelaatiota havaittavissa. Sen myötä tulevaisuudessa voisi mahdollistua ei-invasiivinen, nopea ja kustannustehokas keino elimistön laktaattipitoisuuden määrittämiseksi

## **2.2 Menetelmät**

### **2.2.1 Rasitus-ergometria -järjestelyt**

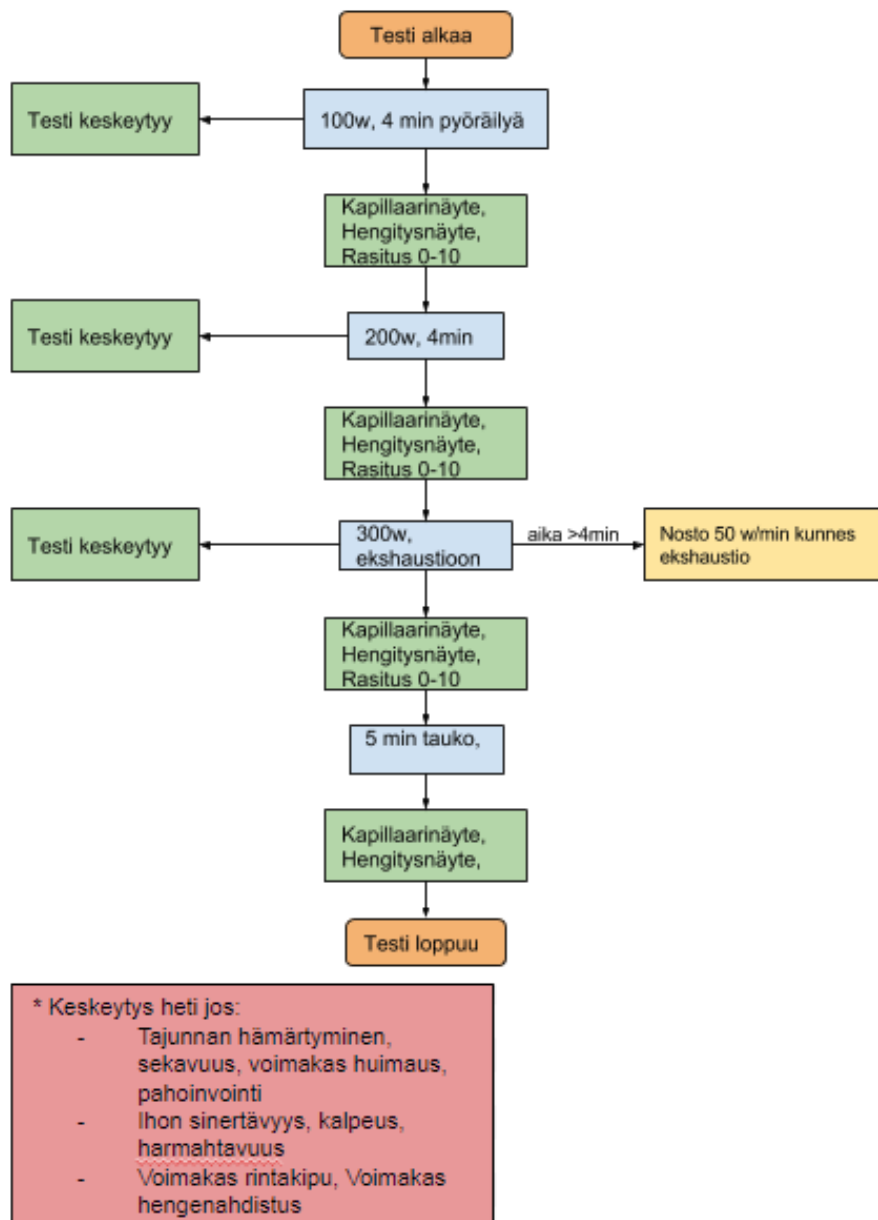
Rasituskokeen suorittamiseen päätimme käyttää ergometria sen käytännöllisyyden ja edullisuuden vuoksi. Ergometriksi valitsimme KICKR direct-drive smart trainerin (Wahoo Fitness Ltd, USA). Kyseessä on noin 21 kilogrammaa painava kannettava ergometri, johon kiinnitetään polkupyörä taka-akselistaan. Vastus polkemiseen syntyy magneettivastuksen avulla ja vastusta on mahdollista säädellä langattomasti bluetoothin välityksellä esimerkiksi tabletin kautta.

Rasituskoeprotokolla toteutettiin nostamalla rasitustasoa tasaisin väliajoin, kunnes ekshaustio saavutettiin. Tämän kaltaisessa rasituskokeessa koehenkilön laktaattiarvot pysyvät alkuun lähes tasaisena, kunnes saavutetaan aerobinen kynnyks. Tämän jälkeen laktaattiarvot alkavat nousta lepotasostaan maltillisesti. Voimakkain nousu tapahtuu anaerobisen kynnyksen jälkeen, jolloin keho muodostaa enemmän laktaattia kuin kykenee sitä poistamaan. (16)

Tutkimuksissa maksimaalisen hapenottokyvyn ja laktaattiarvojen määrittämiseen on käytetty usein vähintään kolmen minuutin pituisia rasitustasoja (13). Tämän perusteella päädyimme nostamaan rasitustasoa neljän minuutin välein. Lähtövastukseksi määritimme 100 wattia ajatellen sen olevan riittävän kevyt ja koehenkilöiden laktaattikynnyksen alapuolella. Nostimme rasitustasoa 100 wattia kerrallaan ja ennen vastuksen vaihtamista otimme kapillaariverinäytteen, hengitysilmanäytteen ja kysyimme koehenkilön subjektiivista kokemusta rasitustasostaan asteikolla 0-10.

Kun 300 watin vastustasolla oli poljettu neljä minuuttia, nostimme vastusta minuutin välein 50 watilella kerrallaan. Tätä jatkettiin, kunnes polkeminen pysähtyi ja ekshaustio oli saavutettu. Kolmas näytteidenotto suoritettiin heti ekshaustion jälkeen ja neljäs näyte otettiin vielä viisi minuuttia rasituksen päättymisen jälkeen. Koko rasituskokeen ajan seurattiin koehenkilön sykettä langattoman

sykevyön avulla ja vastustasoa säädeltiin tabletin kautta bluetoothin välityksellä. Kuvassa 1 esitetään rasisusprotokolla kokonaisuudessaan vaihe vaiheelta. Rasisuskoe määritettiin keskeytettäväksi välittömästi, mikäli ilmaantuu tajunnan hämärtymistä, sekavuutta, voimakasta huimausta, pahoinvointia, voimakasta rintakipua tai hengenahdistusta. Rasisuskoeprotokolla on esitetty kokonaisuudessaan kuvassa 4.



Kuva 4 : Käyttämämme rasisuskoeprotokolla

## 2.2.2 Laktaattimittari

Käytimme Nova Biomedical Lactate plus- mittaria määrittämään kapillaariverinäytteet sormenpäästä. Mittari on tehty mittaamaan laktaattiarvo suoraan veripisarasta, joka muodostuu sormenpäähän piston jälkeen. Mittari on kevyt kämmenelle mahtuva laite, jolla kestää noin 13 sekuntia analysoida verinäyte, jolloin se kokonsa ja nopeutensa puolesta soveltui hyvin tutkimusasetelmaan. Suoritimme ennen käyttöä laitteen tarkastuksen mukana tulleella kalibroitiliuksella.

Hart ym. vertasivat tutkimuksessaan Lactate plus- laktaattimittaria sairaalakäytössä olevaan YSI 2300 -mittariin. Testissä analysoitavien keskihajonta oli 1.45 mM/l, kun veri otettiin suoraan sormenpäästä. Keskihajonta väheni n. 95%, kun molemmat laitteet mittasivat arvot kapillaariputkista, joihin veri oltiin ensin kerätty. Virhelähteeksi he mainitsevat sen, jos veripisaraa joutuu lypsämään, niin veripisaraan tulee enemmän kudospainetta ja se vaikuttaa laktaattiarvoon. Yhteenvetona he toteavat Lactate plus-laitteen olevan tarkka ja, että sitä voidaan laktaatin määrän arviointiin. (31)

Labrecque ym. vertasivat kahta Lactate plus- laitetta keskenään ja näitä laitteita laboratoriokäytössä olevaan pHox+L Nova Biomedical- mittariin. Testissä mitattiin napalaskimo- ja napavaltimoverta. Lopputuloksena oli, että Lactate plus-mittarien korrelaatio keskenään, sekä laboratoriolaitteen kanssa olivat erinomaiset sekä valtimo että laskimoveren osalta. (32)

Laitteen käyttö onnistui kokeessa hyvin. Käyttäessä laitetta ilmoitti laite pari kertaa E4 virhekoodin, mikä tarkoittaa, ettei näyte ei ole ollut onnistunut. Näissä tapauksissa toistimme mittauksen ja ainoastaan yhdestä näytteenotokerrasta emme saaneet tulosta. Hart ym. saivat omissa kokeissaan noin 10% näytteistä saman virhekoodin (31). Pyrimme välttämään veripisaran lypsämistä ja pyyhimme hien pois sormenpäästä ennen pistämistä, jotta verinäyte ei laimentuisi ja tulokset olisivat mahdollisimman todenmukaisia

### **2.2.3 Hengitysilmankeräyslaite**

Kokeessa käytimme FENO TEST-CLD 88 offline collection kit:iä (Eco Medics Ag, Switzerland), joka on alunperin suunniteltu alveolaarisen typpioksidin keräämiseen. Laitteeseen kuului hengityssuodatin, aktiivihiihluosodatin, painemittari, uudelleenkäytettävä Mylar-materiaalista valmistettu hengitysilman keräyspussi sekä pussi, joka kerää henkitorven ja nielun ilman, joka ei ole



ollut keuhkoissa. Keräyslaite vastustaa uloshengitystä sen verran, että suunieluun tulee 15-20 mmH<sub>2</sub>O paine, joka sulkee suunielun ja nenänielun välisen yhteyden, jolloin nenästä tuleva ilma ei muodostu virhelähteeksi. Tutkimuksissa on osoitettu, että vähintään 5 mmH<sub>2</sub>O paine estää nenänielun ilman sekoittumisen näytteeseen (33). Ennen kuin laitteeseen puhalletaan, on edellinen hengenveto vedettävä laitteen ja hiilisuodattimen läpi, jottei ilman hiilidioksidi pääse vaikuttamaan mittaustuloksiin. Painemittarin tehtävänä on avustaa koehenkilöä puhaltamaan laitteeseen oikealla voimalla.

Keräyspussina toimi Mylar -materiaalista tehty pussi, joka ei reagoi uloshengitetyn ilman kanssa tai läpäise sitä. Bodinin ym. kokeessa Mylar-materiaalista tehty pussi piti säilötyn ilman muuttumattomana yhdeksän tunnin ajan, eikä ilmakehän kosteudella tai lämpötilalla ollut merkitystä. (34)

Laitteen käyttö onnistui hyvin. Tutkimusasetelma oli sellainen, että maksimirasituksessa ei tarvinnut laitteeseen puhaltaa pyörän päällä, koska se olisi ollut haastavaa hengitysilmankeräyslaitteen käyttötekniikan vuoksi.

#### **2.2.4 DMS**

Hengitysnäytteiden analysointiin käytimme Envi-AMC:tä (Environics Oy, Suomi), joka perustuu DMS-teknologiaan. Ensin näyte kulkee DMS-osan läpi, jossa voidaan säätää sähkökenttää ja jännitteitä ionien liikkeitä. Kyseinen laite käyttää näytteen ionisoimiseen Amerikium 241<sub>AM</sub> säteilylähdettä. Se voi havaita sekä happoja, että emäksiä samaan aikaan. Sillä voidaan havaita ppb-ppt -tason pitoisuuksia ja tähän sillä kuluu aikaa joitakin sekunteja. AIMS2-DMS -teknologialla on jo tehty tutkimusta ammoniakki ja klooripitoisuuksien suhteen ja pitoisuusrajat olivat ammoniakille 0,15-15 ppb ja kloorikaasulle 0,15-50 ppb. (35)

Envi-DMS:n käyttö sujui meiltä hyvin. Se on kokonsa ja nopeutensa puolesta helppokäyttöinen. Yhden näytteen analysoimiseen meni aikaa noin minuutti ja näytepussien vaihtoon puoli minuuttia. Muuten näytteiden välillä ei tarvinnut odottaa mittauslaitteen puhdistumista, mikä nopeutti mittaamista. Mylar-materiaalista tehdyn pussin yhdistäminen Envi-DMS:ään onnistui ongelmitta.

Tutkimuksen alussa käytettiin myös JUNO -laitetta (Chemring Ltd, Iso-Britannia), mutta laite vikaantui kesken kokeiden. Laite on toimintaperiaatteeltaan identtinen ENVI-AMC:hen nähden.

## 2.3 Aineisto

Tutkimukseen mukaan valikoitui viisi tervettä aikuista mieshenkilöä. Jokainen koehenkilö suoritti rasituskokeen yhdestä kolmeen kertaan. Yhteensä rasituskokeita suoritettiin 11 kappaletta ja rasituskoeprotokollan mukaisesti hengitysnäytteitä, kapillaarinäytteitä ja ilmoitettuja subjektiivisen rasituksen kokemuksia kertyi yhteensä 44 kappaletta kutakin. Epäonnistuneita kapillaarinäytteitä tuli yksi kappale. Mittaukset suoritettiin syksyn 2017 aikana.

## 2.4 Tilastollinen analyysi

Luokittelumatriisit tehtiin Matlabilla lineaarisella diskriminantti -analyysillä ja leave-one-out ristivalidoinnilla overfittingin ehkäisemiseksi. Korrelaatiokertoimet laskettiin r:llä käyttäen Pearsonin korrelaatiokerrointa ja korrelaatiomatriisit tehtiin matlabilla.

## 2.5 Tulokset

eNose luokitteli hengitysnäytteitä ja sijoitti ne eri rasitusasteluokkiin. Taulukossa 1 on esitetty eNosen arvioimat luokat ja oikeat luokat.

Taulukko 1 : eNosen arvioimat luokat ja oikeat luokat

		Arvioitu luokka				
Oikea luokka	0w	0	1	0	0	1
	100w	0	5	0	1	0
	200w	0	2	2	2	1
	exh	0	1	1	3	2
	5min	0	0	0	4	3

Kun luokiteltiin hengitysnäytteitä laktaatin suhteen, niin oikeiden luokittelujen osuus oli 0.44828 ja väärin luokittelujen osuus 0.55172. Sattumanvaraisen luokittelun osuvuus on 0.2. 0 watin näytteistä oikein arvioitiin 0/2 näytettä. 100 watin arvolla arvioitiin oikein 5/6 näytettä. 200w näytteistä arvioitiin 2/7 oikein. Ekshaustio näytteistä arvioitiin 3/7 näytettä ja 5 min ekshaustion jälkeisistä näytteistä arvioitiin 3/7 oikein.

Seuraavaksi vertailimme miten hyvin eNose osaa tunnistaa kahden eri rasisusasteen laktaattihengitysnäytteiden välillä. Nämä on esitetty taulukoissa 2-5.

Taulukko 2 : Oikeiden luokitteluiden osuus 0.75, väärin 0.25

		Arvioitu luokka	
		0w	100w
Oikea luokka	0w	1	1
	100w	1	5

Taulukko 3 : Oikeiden luokittelujen osuus 0.69231 ja väärin 0,30769

		Arvioitu luokka	
		100w	200w
Oikea luokka	100w	5	1
	200w	3	4

Taulukko 4 : Oikeiden luokittelujen osuus 0.61538 ja väärin 0.38462

		Arvioitu luokka	
		100w	ekshaustio
Oikea luokka	100w	4	2
	ekshaustio	3	4

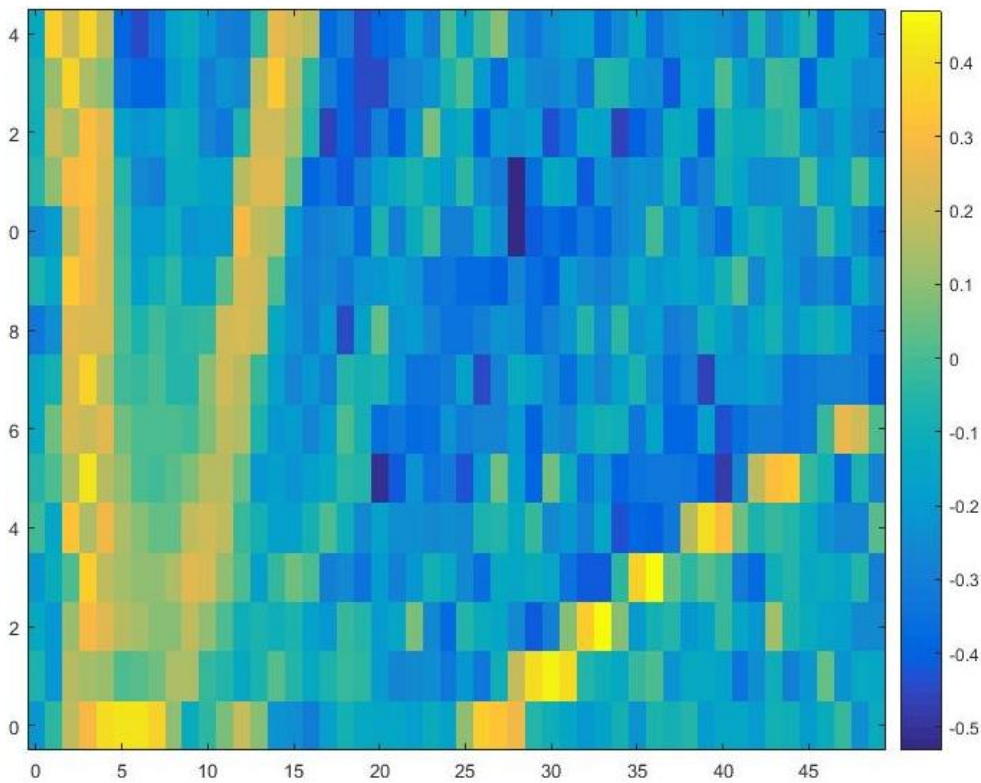
Taulukko 5 : Oikeiden luokittelujen osuus 0.76923 ja väärin 0.23077

		Arvioitu luokka	
		100w	5min
Oikea luokka	100w	5	1
	5min	3	4

Korrelaatiokertoimet laskettiin r:llä. Tehon ja pulssin väliseksi korrelaatioksi saatiin 0.74 ja koetun räsitustason ja tehon välillä korrelaatio oli 0.89. Veren laktaattipitoisuuden ja tehon välinen korrelaatio oli puolestaan 0.62. Veren laktaattipitoisuuden ja koetun räsitustason välinen korrelaatio oli analyysissä 0.81. Veren laktaattipitoisuuden ja hengitysilman absoluuttisen kosteuden välinen korrelaatio oli puolestaan -0.32. Korrelaatiokertoimet on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6 : Korrelaatiokertoimet

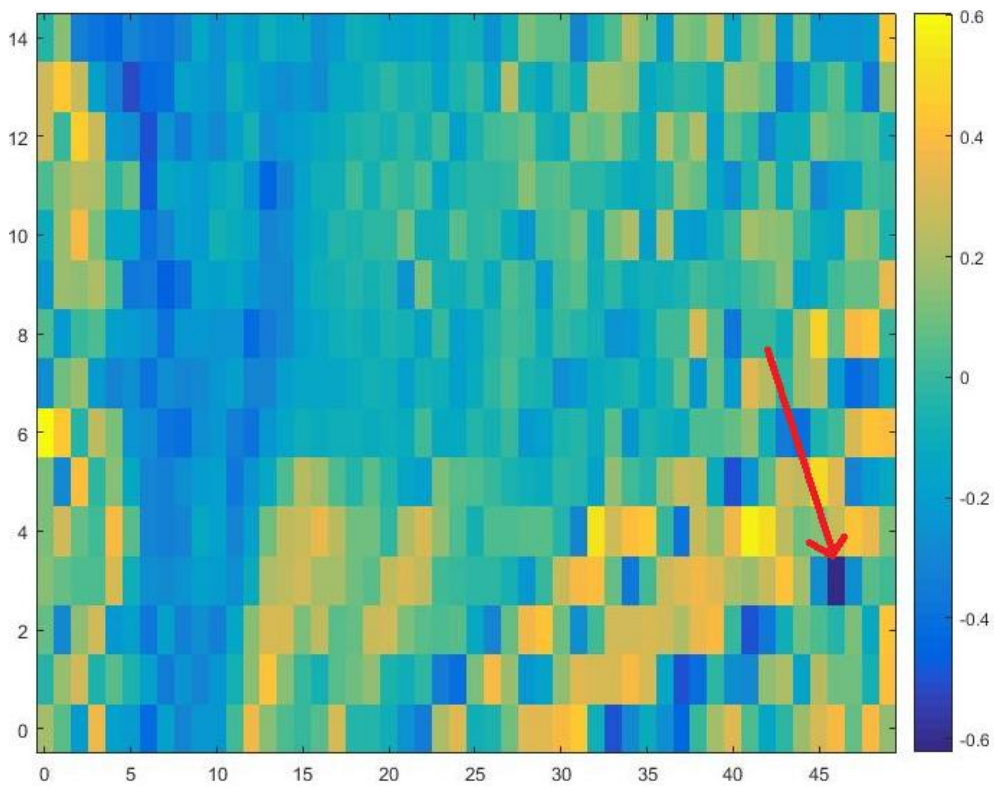
	<b>Teho</b>	<b>Veren laktaattipitoisuus</b>	<b>Subjektiiuvinen räsitustaso</b>	<b>Pulssi</b>	<b>Hengitysilman absoluuttinen kosteus</b>
<b>Teho</b>	-	0.62	0.89	0.74	-
<b>Veren laktaattipitoisuus</b>	0.62	-	0.81	0.66	-0.32



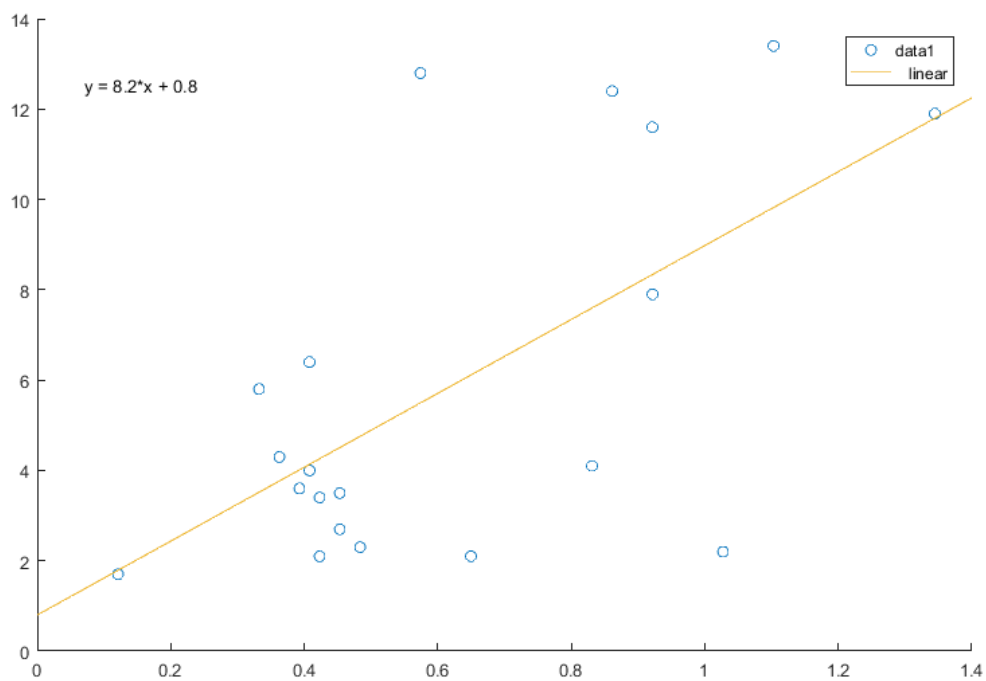
Kuva 5 : Verinäytteiden laktaattipitoisuuden korrelaatio hengitysilmanäytteiden kanssa matriisissa esitettynä

Kuvassa 5 on esitetty verinäytteiden laktaattipitoisuuden korrelaatio hengitysilmanäytteiden kanssa matriisissa esitettynä. Positiivinen korrelaatio näkyy keltaisena ja negatiivinen sinisenä. Kuvassa x-akselilla ja y-akselilla on eri DMS:n tuottamia jännitteiden arvoja, joilla AIMS näytteitä tulkitsi. Vasemmassa reunassa ja oikeassa alakulmassa on selkeät positiivisen korrelaation alueet.

Kuvassa 6 on esitetty matriisin negatiivinen kanava. Matriisissa esitetyn kohdan sinisyys lisääntyy, kun tiettyyn jännitekohtaan osuu suurempi määrä negatiivisia ioneita. XY-kuvaajaa muodostaessa negatiivisten ioneiden määrä on x-akselilla ja veren laktaattiarvo y-akselilla. Kuvaan 6 on merkitty punaisella nuolella jännitearvopiste, josta negatiivisia ioneja on mitattu. Negatiivisen kanavan sinisyydelle ja verestä saatujen laktaattiarvojen lineaarinen riippuvuus esitetään kuvassa 7. Kyseinen piste saa korrelaatioksi -0,622.



Kuva 6 : Matriisin negatiivinen kanava



Kuva 7 : Negatiivisen kanavan sinisyyden ja verestä saatujen laktaattiarvojen lineaarinen riippuvuus

## 2.6 Pohdinta

Laktaatin määrittäminen hengitysilmosta vaikuttaa mahdolliselta. Hypoteesimme mukaisesti veren laktaattipitoisuudet korreloivat hyvin ergometrin vastuksen ja subjektiivisen rasitustason kanssa. Laktaattipitoisuuden korrelaatio vastuksen kanssa oli tutkimuksessamme 0.62 ja subjektiivisen rasitustason kanssa 0.81. Matriisissa nähdään (kuva 2) oikeassa alareunassa veren laktaattipitoisuuden kanssa positiivisesti korreloiva alue eri jännitearvoilla. Positiivisella kanavalla korrelaatio on parhaimmillaan noin 0.4. Negatiivisella kanavalla parhaimmillaan nähdään korrelaatio  $-0.622$  veren laktaattipitoisuuden kanssa. Laktaatti on negatiivinen molekyyli, joten tämä puhuu sen puolesta, että laktaatti selittää kyseistä korrelaatiota. Mahdollisia sekoittavia tekijöitä, jotka näkyisivät matriisissa ja voisivat korreloida veren laktaatin kanssa ovat hengitysilman kosteus ja hiilidioksidi. Kuitenkin matriisien pisteet, joilta olemme korrelaatiot ja lineaarisen riippuvuuden laskeneet eivät ole niissä kohdin, missä vesihöyry ja hiilidioksidi matriisissa olisivat. Havaitimme myös hengitysilman kosteuden vähenevän rasituksessa. Tämä tukee sitä mahdollisuutta, että matriisissa tutkimamme pisteet ovat laktaattia hengitysilmassa.

Marek ym. määrittivät kondensoidusta uloshengitysilmosta laktaattia. He keräsivät 100 L hengitysilmaa, johon levossa meni aikaa  $8.4 \pm 2.9$  min ja rasituksessa siihen meni aikaa  $3.9 \pm 1.9$  min. Virtauksesta ja konsentraatin laktaattipitoisuudesta he laskivat keskimääräisen laktaattipitoisuuden hengityksessä ja levossa se oli  $11.5 \pm 4.3$  nmol min<sup>-1</sup> ja rasituksessa  $48.6 \pm 30.7$  nmol min<sup>-1</sup> ( $p < 0.01$ ). Tämä sopii myös meidän saamaan tulokseen siitä, että laktaattipitoisuus rasituksessa kasvaa. Kondensaattiin verrattuna eNose-teknologian etuna on se, että yksi hengitys riittää mittaukseen. Kondensaattia käytettäessä on se myös valmistettava ja eNose-teknologia puolestaan mahdollistaa mittaustuloksen saamisen välittömästi. Nämä tekijät mahdollistavat jatkuvan laktaattiarvon mittaamisen, joka kuten aiemmin todettua olisi esimerkiksi ensiavussa hyödyllistä. (30)

Tutkimuksemme suurin heikkous on pieni koehenkilöiden ja rasituskoesuoritusten määrä. Tämän myötä näytteiden määrä jäi myös varsin pieneksi. Tutkimukseen osallistui yhteensä 5 koehenkilöä, joista jokainen suoritti rasituskokeen 1-3 kertaa. Yhteensä rasituskokeita suoritettiin 11 kappaletta ja hengitysnäytteitä, kapillaarinäytteitä ja ilmoitettuja subjektiivisen rasituksen kokemuksia kertyi yhteensä 44 kappaletta kutakin. Hengitysilmanäytteiden kerääminen osoittautui melko raskaaksi ja keräyspussi vaati usean voimakkaan ja pitkäkestoisen puhalluksen täyttyäkseen. Koehenkilömme suoriutuivat tästä kuitenkin hyvin. Tutkimusasetelma itsessään oli kuitenkin onnistunut. Koehenkilöt

suoriutuivat rasiuskokeesta hyvin, mittaukset onnistuivat luotettavasti ja subjektiivinen rasiustaso korreloi hyvin nousevan tehon kanssa. Epäonnistuneita kapillaarinäytteitä tuli vain yksi kappale.

Tulosten yleistettävyyden kannalta ongelmaksi muodostuu tutkittavien henkilöiden yksipuolisuus. Tutkimukseemme osallistui terveitä, hyvässä fyysisessä kunnossa olevia miespuolisia henkilöitä. Tuloksemme ovat siis parhaimmillaankin vain suuntaa antavia.

Tutkimuksen perusteella vaikuttaa mahdolliselta, että laktaatin määrittäminen hengitysilmaasta olisi tulevaisuudessa vaihtoehto verinäytteestä tehtävälle laktaatin mittaamiselle. Tutkittavan puolesta hengitysilman keräys on myös kivuttomampaa ja turvallisempaa eli laktaatin määrittäminen hengitysilmaasta voisi olla myös ensisijainen vaihtoehto. Laktaatin määrittäminen hengitysilmaasta voisi parhaimmillaan tapahtua lisäksi aiempaa nopeammin ja sitä voitaisiin määrittää jopa reaaliajassa. Raskaassa rasiuksessa hengitysnäytteen anto osoittautui haastavaksi. Tämä johtuu käyttämästämme hengitysilman keräyslaitteesta.

Tutkimuksemme tulokset ovat suuntaa antavia ja tulevaisuudessa kaivataan lisää tutkimuksia, jotta saadaan mitattua useampien koehenkilöiden hengitysilmanäytteitä. Lisäksi tutkimuspopulaation demografiaa tulee jatkossa laajentaa. Tämä myös auttaisi optimoimaan käytettäviä keräysvälineitä. Potentiaalisia implikaatioita teknologialle on useita. Isommalla otannalla voisi korrelaatiota veren laktaatin ja laitteen mittaaman ionipitoisuuden välille saada vahvemaksi sekä vahvistua siitä onko kyseisessä matriisissä pisteissä todella kyseessä laktaatti-ioni.

### 3. Lähteet

(1) Castillo Martinez FA, Balciunas EM, Salgado JM, Domínguez González JM, Converti A, Oliveira, Ricardo Pinheiro de Souza. Lactic acid properties, applications and production: A review. Trends in Food Science & Technology 2013 Mar;30(1):70-83.

(2) Gunnerson K, Pinsky M. Lactic acidosis. 2017; <http://emedicine.medscape.com/article/167027-overview>.

(3) Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. Updated 2. ed. ed. Philadelphia, Pa: Saunders, Elsevier; 2012.



- (4) Lars W Andersen, Julie Mackenhauer, Jonathan C Roberts, Katherine M Berg, Michael N Cocchi, Michael W Donnino. Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clinic Proceedings* 2013 Oct 1,;88(10):1127.
- (5) Phypers B, Pierce JT. Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006 Jun;6(3):128-132.
- (6) Howell M, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro N. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007 Nov;33(11):1892-1899.
- (7) Ncomanzi D, Sicat RMR, Sundararajan K. Metformin-associated lactic acidosis presenting as an ischemic gut in a patient who then survived a cardiac arrest: a case report. *Journal of medical case reports* 2014;8(1):159.
- (8) Marques M G, Patricio I, Queiro J, Ferrer F, Fortuna J, Ribeiro P, Maia P, figueiredo A. Metformin-associated lactic acidosis: a hospital experience. *Journal of diabetology* 2014;5(2):2-2.
- (9) Madias NE, Goorno WE, Herson S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1987 Sep;10(3):250-253.
- (10) Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *The Biochemical journal* 2008 Aug 1,;413(3):369.
- (11) Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010 Jul 13,;122(2):191-225.
- (12) Laine M. Rasitusko. 2014; [http://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p\\_artikkeli=syd00197](http://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p_artikkeli=syd00197).
- (13) Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental Exercise Test Design and Analysis: Implications for Performance Diagnostics in Endurance Athletes. *Sports Med* 2007;37(7):575-586.
- (14) Mustajoki p, Kaukua J. Rasitus-EKG. 2008; [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=snk03212](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03212).
- (15) Vanhanen H, Takala T. Sydänpotilaan työkyvyn arvio sairausvakuutus- ja eläkeasioissa. lääketieteellinen aikakausikirja *Duodecim* 2012;128(18):1861-1868.
- (16) Faude O, Kindermann W, Meyer T. Lactate Threshold Concepts: How Valid are They? *Sports Med* 2009 May 20,;39(6):469-490.
- (17) Goodwin ML, Harris JE, Hernández A, Gladden LB. Blood Lactate Measurements and Analysis during Exercise: A Guide for Clinicians. *Journal of diabetes science and technology* 2007 Jul;1(4):558-569.
- (18) E. F. Coyle, W. H. Martin, A. A. Ehsani, J. M. Hagberg, S. A. Bloomfield, D. R. Sinacore, et al. Blood lactate threshold in some well-trained ischemic heart disease patients. *Journal of Applied Physiology* 1983 Jan 1,;54(1):18-23.
- (19) Fletcher G, Ades P, Kligfield P, Arena R, Balady G, Bittner V, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013 Aug 20,;128(8):873-934.
- (20) Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007 Jul 17,;116(3):329-343.

- (21) RACHEL WHITE, DANIEL YAEGER, STASINOS STAVRIANEAS. Determination of Blood Lactate Concentration: Reliability and Validity of a Lactate Oxidase-Based Method.
- (22) Medbø JI, Mamen A, Holt Olsen O, Evertsen E. Examination of four different instruments for measuring blood lactate concentration. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2000;60(5):367-380.
- (23) World Health Organization. &nbsp;Indoor air quality: Organic pollutants. EURO Reports and Studies No. 111. 1989:70.
- (24) Chen S, Wang Y, Choi S. &nbsp;Applications and Technology of Electronic Nose for Clinical Diagnosis. *Open J Appl Biosens* 2013;2:39-50.
- (25) Kolakowski BM, Mester Z. Review of applications of high-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry (FAIMS) and differential mobility spectrometry (DMS). *Analyst* 2007;132(9):842-864.
- (26) Zhou Q, Li E, Wang Z, Gong Y, Wang C, Guo L, et al. Time-resolved dynamic dilution introduction for ion mobility spectrometry and its application in end-tidal propofol monitoring. *Journal of breath research* 2015 Mar;9(1):016002.
- (27) Ramesh P Arasaradnam, Michael J McFarlane, Courtenay Ryan-Fisher, Erik Westenbrink, Paula Hodges, Matthew G Thomas, et al. Detection of Colorectal Cancer (CRC) by Urinary Volatile Organic Compound Analysis. *PLoS One* 2014 Sep 1,;9(9):e108750.
- (28) Blankenstein T, Lytton S, Leidl B, Atweh E, Friese K, Mylonas I. Point-of-care (POC) diagnosis of bacterial vaginosis (BV) using VGTest™ ion mobility spectrometry (IMS) in a routine ambulatory care gynecology clinic. *Arch Gynecol Obstet* 2015 Aug;292(2):355-362.
- (29) Crotti S, Posocco B, Marangon E, Nitti D, Toffoli G, Agostini M. Mass spectrometry in the pharmacokinetic studies of anticancer natural products. *Mass Spectrometry Reviews* 2017 Mar;36(2):213-251.
- (30) Marek EM, Volke J, Hawener I, Platen P, Mückenhoff K, Marek W. Measurements of lactate in exhaled breath condensate at rest and after maximal exercise in young and healthy subjects. *Journal of Breath Research* 2010 Mar 1,;4(1):017105.
- (31) Hart S, Drevets K, Alford M, Salacinski A, Hunt BE. A method-comparison study regarding the validity and reliability of the Lactate Plus analyzer. *BMJ open* 2013;3(2):e001899.
- (32) Labrecque L, Provençal M, Caqueret A, Wo BL, Bujold E, Larivière F, et al. Correlation of cord blood pH, base excess, and lactate concentration measured with a portable device for identifying fetal acidosis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC* 2014 Jul;36(7):598-604.
- (33) Chatkin JM, Qian W, McClean PA, Zamel N, Haight J, Silkoff P. Nitric Oxide Accumulation in the Nonventilated Nasal Cavity. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1999 Jun 1,;125(6):682-685.
- (34) Alessandro Bodini, Mariëlle W. H. Pijnenburg, Atilio L. Boner, Johan C. de Jongste. Exhaled nitric oxide in mylar balloons: influence of storage time, humidity and temperature. *Mediators of Inflammation* 2003;12(1):47-49.
- (35) Environics OY, Envi-AMC. [http://www.environics.fi/wp-content/uploads/2014/04/ENVI\\_AMC\\_real-time\\_AMC\\_monitoring\\_for\\_semiconductor\\_industry.pdf](http://www.environics.fi/wp-content/uploads/2014/04/ENVI_AMC_real-time_AMC_monitoring_for_semiconductor_industry.pdf).