

ERIKOISLÄÄKÄRILAUSUNTO

SARS-CoV-2-viruksen PCR testin luotettavuus ja turvallisuus

Kyseinen geeni-monistusmenetelmä kuuluu COVID-19 taudin diagnostiikkaan ja siksi kliinisen mikrobiologian piiriin, joka on tarkasti Tartuntatautilailla säädelty lääketieteen ala.

Mielestäni kyseinen menetelmä, jota kutsutaan Corman-Drosten PCR:ksi (C-D PCR, liite 1) on **epäspesifinen testi** (kts. selitys alempana) joka **ei sovellu COVID-19 diagnostiikkaan** (kts. alempana). Oma mielipiteeni pohjautuu 40 vuoden kokemukseen työskentelystä tutkimus- ja tuotekehityslaboratorioissa sekä kliinisissä laboratorioissa erikois- ja ylilääkärinä. Mielipiteeni on samanlainen kuin tästä testistä tehdyn tieteellisen Corman-Drosten Review raportin, jonka allekirjoitti 22 kansainvälistä alan asiantuntijaa (liite 2).

Oma mielipiteeni on, että testi edustaa poikkeuksellisen huonoa spesifisyyttä. Perustelen mielipiteeni ensiksi kuvaamalla kliinisessä mikrobiologiassa kansainvälisesti sovittuja periaatteita (osa I) sekä selvittämällä yksityiskohtaisesti testin rakennetta (osa II).

Osa I.

Yleisiä periaatteita kliinisessä mikrobiologiassa ja kliinisessä kemiassa, josta minulla on vankka työkokemus.

Jokainen laboratoriotestin suorittaminen vaatii 3 vaihetta:

- pre-analyttinen (näytteenotto)
- analyttinen (varsinainen testin suorittaminen)
- post-analyttinen (tulkinta)

Pre-analytiikka

C-D PCR testiin liittyy hyvin kyseenalainen näytteenottovaihe. Näytettä otetaan ohuella tikulla hyvin syvältä nenänielusta ilman mitään puudutusta. Näytteenottotikun pään, joka kohtaa ihmisten limakalvot, rakennetta ja koostumusta ei ole selvitetty tuoteselostuksessa. Tämän erittäin vakavan puutteen vuoksi testitikkujen laatu- ja turvallisuusvalvonta on mahdotonta. Kyseessä on lääketieteellinen toimenpide, jossa näytteen ottaminen edellyttää asiantuntemusta, sillä se pitää ottaa tietyssä kulmassa. Näytteenottajilla, jotka ovat tyypillisesti sairaanhoitajia, terveydenhoitajia ja joskus apuhoitajia, ei useinkaan ole riittävän syvällistä käsitystä ihmisten anatomiasta, jolloin hyvin ronskisti otettu näyte voi aiheuttaa tutkittaville:

- pitkäaikaista (kroonista) kipua, koska syvällä nenänielussa on runsaasti hermopäitä.

- verenvuotoja, varsinkin jos potilas käyttää verenohennuslääkkeitä tai limakalvoilla on polyyppeja. Sekä tutkittava että näytteen ottava henkilö eivät välttämättä ole tietoisia kyseisistä riskeistä.
- erittäin harvinainen mutta mahdollinen komplikaatio voi olla, että herkäät luurakenteet voivat mennä rikki, joten potilaalla voi alkaa tippua nenästä likvoria (selkäydinnestettä). Tämä komplikaatio on harvinainen, mutta mahdollinen, ja hyvin vaarallinen vaatiessa välitöntä sairaalahoitoa.
- toinen erittäin harvinainen mutta mahdollinen komplikaatio on, että anatominen poikkeavuus voi olla yllätys niin tutkittaville kuin näytteenottajille. Nenäkäytävät voivat olla hyvinkin epäsymmetriset, jolloin ilman näkömonitorointia terävän tikun vieminen voi johtaa perforaatioon (eli reiän tekemiseen) kallon etukuopan lattiaan (os. *cribriforme*)
- toimenpide voi olla erittäin kivulias (oma kokemukseni kun näytettä on otanut huonosti koulutettu henkilö; myös monet tutkittavat tuoneet esille) ja epämiellyttävä, ja aiheuttaa joillekin herkille potilaille akuuttia paniikkioiretta sekä pelkotilaa. Toimenpide voi traumatisoida tutkittavaa niin fyysisesti kuin henkisesti.
- kaikki riskit kumuloituvat, jos henkilölle joudutaan tekemään **toistuvasti invasiivisiä (kehon kajoava)** toimenpiteitä.
- tietääkseni Ilkka Tiaiselle kehittyi ensimmäisen PCR-testin ottamisen jälkeen post-traumaattinen syndrooma (post-traumatic distress syndrome), koska toimenpide oli hänelle hyvin kivulias ja pelottava.

Olen omassa podcastissani ottanut esille kysymyksen: kenen toimesta on annettu ohje, jonka seurauksena COVID-19 testi tehdään nenänielusta, joka voi todistettavasti olla testattavalle vaarallinen? Mielestäni, jos potilaalla on virusta ylähengitysteissä, näytettä voidaan ottaa hellävaraisemmin sieraimista ja suusta. Näin myös tehdään muissa maissa ja joissakin tapauksissa myös Suomessa. Kyseenalaistan Suomessa käytössä olevan näytteenottotavan, sillä se ei ole riskitön testattavalle, enkä ole löytänyt lääketieteellisesti riittävän hyviä perusteita tälle toiminnalle.

Analytiikka

Kaikkien kliinisessä käytössä olevien laboratoriomenetelmien on oltava validoituja ja mieluusti akkreditoituja. Validointi tarkoittaa sitä, että ainakin **toistettavuus, herkkyys, spesifisyys** ja muut parametrit testistä riippuen pitää olla tutkittuja ns. ”kultaista standardia” vasten. Akkreditointi tarkoittaa sitä, että laboratorio tekee kaikki tutkimukset kirjallisten muuttumattomien ohjeiden mukaan, että pidetään katselmukset ja tehdään uusi validointi, jos menetelmien olosuhteet muutetaan. Laboratorioissa pitää olla laatukäsikirja ja toiminta pitää olla ISO standardien mukaista. Laboratorio joko itse arvioi **kliinisen herkkyyden ja kliinisen spesifisyyden** tai luottaa kaupallisen valmistajan ilmoitettuihin arvoihin ja tekee itse vain suppean testauksen. Ilman tätä tietoa testi ei kelpaa kliiniseen käyttöön.

C-D PCR menetelmästä **ei löydy tietoa herkkyydestä eikä spesifisyydestä**. Nämä parametrit pystytään arvioimaan ainoastaan ns. ”kultaista standardia” vastaan. Mikrobiologiassa kultaisena standardina toimii useimmiten **viljely** tai, mikäli viljely on hyvin hankala, vähintään kahden (mieluusti kolmen) muun testin yhteneväinen tulos, joka sopii kliiniseen kuvaan. Toisin sanoen, **potilaan oireita on otettava huomioon**. Jokainen tutkittava näyte on voitava lokeroida neljään kategoriaan: oikeaan positiiviseen (true positive, TP); oikean negatiiviseen (true negative, TN); väärään positiiviseen (FP, false positive) ja väärään negatiiviseen (FN, false negative) Ts. **kun sokkona analysoidut näytteet tulkitaan ”kultaista standardia” vastaan**, on arvioitava kuinka paljon on saatu 1) oikeita positiivisia (TP) ja 2) väriä positiivisia, (FP) ja 3) oikeita negatiivisia (TN) ja 4) väriä negatiivisia (FN).

Kliininen herkkyys (sensitivity, Sn) tarkoittaa todennäköisyyttä sille, että testi on positiivinen, kun testattavalla on tutkittava sairaus. Toisin sanoen herkkyys on sitä parempi, mitä vähemmän testi antaa väriä negatiivisia (FN)

$$Sn = TP / (TP + FN)$$

Kliininen spesifisyys (specificity, Sp) tarkoittaa puolestaan todennäköisyyttä sille, että testituloksella on negatiivinen, kun testattavalla ei ole tutkittavaa sairautta. Toisin sanoen spesifisyys on sitä parempi, mitä vähemmän testi antaa väriä positiivisia (FP)

$$Sp = TN / (TN + FP)$$

Herkkyys (Sn) ja spesifisyys (Sp) täydentävät toisiaan mutta ovat jokseenkin vastakohtia. Ideaalitulanteessa molemmat ovat 100 %, mutta tätä ei voi saavuttaa. Jos testin herkkyys on 97–98 % ja spesifisyys on samaa luokkaa niin testi on erittäin hyvä kliiniseen käyttöön.

Nämä parametrit ovat välttämättömiä ennen kuin testiä voidaan soveltaa kliiniseen käyttöön. **C-D PCR testissä on mahdotonta tehdä kyseistä arviointia, koska ”kultaista standardia” ei ole**. Vaikka maailmassa on eletty ns. COVID-19 pandemiaa kahden viimeisen vuoden aikana, SARS-CoV-2 virusta ei ole toistaiseksi kyetty eristämään missään maailman kolkassa, mikä on aiheuttanut tiedepiireissä runsaasti hämmennystä maailmanlaajuisesti.

Tämän lisäksi **C-D PCR testin toistettavuutta ei ole selvitetty**.

Toistettavuus tarkoittaa sitä, että kun testiä uusitaan samalla näytteellä testin antama tulkinta pitää pysyä samanlaisena kerrasta toiseen. Se ei saa olla kuin kolikon heittoa: joskus positiivinen, joskus negatiivinen. Numeeristen testien toistettavuus arvioidaan käyttäen tilastollisia menetelmiä.

C-D PCR testin kirjoittajat myönsivät, että **neljä näytettä 310 näytteestä** olivat väriä positiivisia (FP). Tämä tarkoittaa, että testin toistettavuus jopa kehittäjien omissa käsissä oli varsin heikko.

Post-analytiikka

Koska testin spesifisyyttä edellä kuvatun ongelman takia ei voi arvioida, **on väärin väittää, että positiivinen tulos merkitsee infektiota** seuraavista syistä:

- geenimonistusmenetelmät löytävät ainoastaan geneettisiä komponentteja viruksesta. Kyseinen C-D PCR testi on validoitu vain **kahdelle (2)** erilliselle, toistensa lähellä oleville viruksen geenipätkille. **Virusdiagnostiikassa luotettavuusperiaate sisältää vaatimuksen siitä, että samanaikaisesti etsitään kolmea (3) geenipätkää, jotka sijaitsevat kaukana toisistaan virusgenomissa. Tätä periaatetta C-D PCR testissä ei noudateta.**

Tämän perusteella positiivinen tulos merkitsee ainoastaan sitä, että löytyy erittäin huonolla tarkkuudella joitakin geenipätkiä, jotka voivat kuulua SARS-CoV-2 tai jollekin muulle läheiselle virukselle. Pätkät voivat edustaa mm. rikkiäisen (kuolleen) ja täten infektiokyvottoman viruksen genomia.

Kliinisessä mikrobiologiassa ja kemiassa testejä käytetään eri tarkoituksiin: toiset testit ovat sopivia seulontaan, toiset taas soveltuvat varmistukseen. Seulonnassa tarvitaan sellainen testi, jolla on erittäin korkea herkkyys (Sn- sensitivity). Seulontatestin spesifisyydestä (Sp- specificity) voidaan tinkiä, koska tavoitteena on löytää mahdollisimman paljon positiivisia, eli sairaita. Kuitenkin, **jos testin spesifisyys on heikko (kuten C-D PCR testissä), oikea positiivisuus (TP) pitää varmistaa jollakin muulla testillä.** Käytössä oleva sekvensointi, eli monistettujen geenipätkien pilkkominen palasiksi ja palikoiden järjestyksen tutkiminen ei ole soveltava varmistusmenetelmä, koska se tutkii niitä monistettuja geenejä, joita C-D PCR testi on jo monistanut. Sekvensointia ei voida tehdä tutkimalla ei-monistettuja kohtia saatikka koko virusgenomia, jos se ei ole monistettu.

C-D PCR menetelmän heikkous aiheuttaa sellaisen ongelman, että seulomaton väestö (mm. sellaisia **ihmisiä, joilla ei ole mitään klinisiä oireita**) tutkitaan testillä, jolla on huono spesifisyys. **Kyseinen käytäntö aiheuttaa hyvin paljon väärää positiivisia (FP), joita ei korjata millään varmistusmenetelmällä,** vaan kaikki positiiviset (TP + FP, oikeat ja väärät) ilmoitetaan tartuntatautirekisteriin väärinä täten tilastoja. THL:n mukaan sekvensoidaan 20 % kaikista positiivisista C-D PCR-testeistä, mutta kuten edellä on kuvattu, sekvensointi koskee vain monistettuja geenipätkiä jättäen koko genomia tutkimatta. Lisäksi THL:n vastauksesta ei käy ilmi paljonko näistä 20 % näytteestä sekvensoinnin avulla pysyvät oikeina positiivisina (Liite 3).

Tilastotieteen mukaan: matala **pre-test probability**, eli huono todennäköisyys, sille että tutkittavalla on tauti, johtaa **huonoon post-test probabilitettiin, eli todennäköisyyteen, että testin positiivinen tulos on oikea, on matala.**

Lisäksi voin todeta, **ettei positiivinen testituloks ole sama kuin infektio.**

Mitä positiivinen PCR-testituloks tarkoittaa?

Asiaa tulkitaan Ruotsissa näin:

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-om-smittsamhetsbedomning-vid-covid-19/>

*PCR-tekniken som används i test för att påvisa virus kan inte skilja på virus med förmåga att infektera celler och virus som oskadliggjorts av immunförsvaret och **därför kan man inte använda dessa test för att avgöra om någon är smittsam eller inte.** RNA från virus kan ofta påvisas i veckor (ibland månader) efter insjuknandet men innebär inte att man fortfarande är smittsam. Det finns också flera vetenskapliga studier som talar för att smittsamheten vid covid-19 är som störst i början av sjukdomsperioden.*

Suomessa sama tulos tulkitaan näin:

<https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/oireet-ja-hoito-koronavirus/koronavirustestit>

PCR-testissä etsitään yksittäisestä näytteestä koronaviruksen perintöainesta. Jos testitulokset on positiivinen, testatulla henkilöllä on hengitysteissään koronaviruksen perintöainesta merkinä viruksesta.

PCR-testitulokset ei suoraan kerro tartuttavuudesta tai siitä, onko infektio tuore vai jonkin aikaa sitten sairastettu. Siksi lääkäri arvioi aina sen, miten merkittävä PCR-testitulokset on potilaan kannalta. Hän huomioi silloin testitulokset, potilaan oireet ja niiden alkamisajankohdan. Näin hän pystyy arvioimaan, onko kyseessä tuore infektio. Tietojen perusteella lääkäri tekee arvion mahdollisesta eristyksen tarpeesta.

Todettakoon vielä, että PCR-testianalytiikan kehitystyöstä Nobel-palkinnon saanut, elokuussa 2019 kuollut amerikkalainen Kary Mullis on todennut, että PCR testiä ei voi käyttää infektioiden osoittamiseen. **Mullis myös toteaa: ”The test finds anything in anybody if you run it long enough”.** Suomeksi tämä tarkoittaa, että jos tehdään liian monta monistuskierrosta (kuten C-D PCR-testissä) testi voi antaa minkä tahansa tulokset kenelle vaan, eli testi ”kaivaa esiin kaiken kaikilta”, joka ei käytännössä todista mistään mitään.

Käyn spesifisyysongelmat tarkemmin läpi osassa II.

Muuta huomioon otettavaa

C-D PCR menetelmään liittyy myös eettisiä ongelmia, joista haluan nostaa vielä joitakin tärkeitä seikkoja esille.

1) Tieteellinen artikkeli, jossa C-D PCR menetelmä kuvattiin ei ole käynyt läpi normaalia vertaisarviointia.

Lääketieteen ala on alituisesti kehittyvä ja tätä kehitystä lääkäreiden ja tiedemiesten on mahdollista seurata mm. kansainvälisesti arvostettujen tiedejulkaisujen

artikkeleiden avulla. Nämä tiedejulkaisut ovat siten ammatillisesti tärkeää tietoa, joka leviää maailmanlaajuisesti näiden julkaisujen avulla.

Normaalisti lääketieteellisiä artikkeleita arvioidaan seuraavasti: käsikirjoitus lähetetään lehden toimitukselle, joka etsii ja nimeää arvioijiksi yleensä kolme ulkopuolista asiantuntijaa, jotka eivät ole 1) käsikirjoituksen tekijöiden kanssa yhteistyössä (eli jäävejä), 2) kilpailijoita. Arvioijalla on oikeus kieltäytyä arvioimasta käsikirjoitusta, jos hän kokee olevansa tehtävään epäpätevä tai omaavansa eturistiriidan.

Arvioijat laativat käsikirjoituksesta raportin, joka toimitetaan tiedejulkaisun vastaavalle toimittajalle, joka välittää raportit edelleen käsikirjoituksen vastaavalle kirjoittajalle. Jos käsikirjoitus ei ole toimituksen mielestä tarpeeksi hyvä julkaistavaksi, käsikirjoitus hylätään. Toimitus voi myös vaatia käsikirjoitukseen muutoksia, minkä jälkeen se arvioidaan uudelleen. Hyvin harvoin käsikirjoitus hyväksytään julkaistavaksi ilman mitään muutoksia. Vertaisarviointi kestää yleensä useita viikkoja tai jopa kuukausia.

Mikäli toimitus vaatii käsikirjoitukseen muutoksia, tutkimusryhmä ryhtyy korjaamaan käsikirjoitusta ja tarvittaessa tekemään lisää tutkimuksia. Kun käsikirjoitus on korjattu toimituksen ja arvioitsijoiden suositusten mukaisesti laaditaan saatekirje, jossa selvitetään yksityiskohtaisesti kohta kohdalta, miten käsikirjoitusta on muutettu saadun kritiikin perusteella.

Joskus arviointikierroksia on 2 tai jopa 3. Korjauksenkin jälkeen artikkeli voidaan hylätä, jos toimitus katsoo, ettei kaikkia vaatimuksia ole huomioitu.

Kaikkea arvioijien antamaa kritiikkiä ei välttämättä tarvitse huomioida, mikäli käsikirjoituksen tekijät kykenevät perustelevaan asian arvioitsijoille ja toimitukselle saatekirjeessään.

Päätöksen julkaisusta tekee lopulta lehden toimitus.

Yleisesti ottaen biolääketieteessä julkaisukäsikirjoitusten arviointiprosessin pitää olla läpinäkyvä ja objektiivinen, ja käsikirjoitukset tulee arvioida ulkopuolisten asiantuntijoiden toimesta.

C-D PCR testiin liittyvä käsikirjoitus ei ole käynyt läpi yllä kuvattua prosessia.

Kun noudatetaan tieteellisen julkaisun luotettavuusperiaatteita ja tieteellistä eettisyyttä, ei ole mitenkään mahdollista, että käsikirjoitus hyväksytään yhdessä päivässä. Vertaisarviointi kestää yleensä useita viikkoja. Nopeutetussa tapauksessa on ehkä parhaimmillaan mahdollista suorittaa vertaisarviointi viikossa, muttei yli yön. Hämmästyttävää on myös se, että lehden toimitus ei ole julkistanut vertaisarvioinnin raporttia pyynnöstä huolimatta. Herää kysymys, onko sellaista olemassa ollenkaan.

2) Jääviysongelmat

Kriittisen raportin kirjoittajat (Liite 2) huomauttivat, että C-D PCR käsikirjoituksen kirjoittajilla oli merkittäviä **jääviysongelmia**, joista he eivät olleet ilmoittaneet. Yksi

kirjoittajista oli lehden toimituskunnan jäsen, ja kaksi kirjoittajista ovat kaupallisen yhtiön työntekijöitä, jotka hyötyivät testistä taloudellisesti.

3) C-D PCR-testin käyttöönottoon liittyvät ajalliset eriskummallisuudet

13. tammikuuta 2020 WHO julkaisi PCR-testiin liittyvät ohjeet, versio 1.0

17. tammikuuta 2020 WHO julkaisi PCR-testiin liittyvät parannetut ohjeet, versio 2.0

21. tammikuuta 2020 C-D PCR-testin tieteellinen käsikirjoitus lähetettiin Eurosurveillance-lehteen arvioitavaksi

22. tammikuuta 2020 C-D PCR-testin tieteellinen käsikirjoitus hyväksyttiin julkaistavaksi

23. tammikuuta 2020 CD-PCR testin tieteellinen käsikirjoitus oli "on line" tilassa Eurosurveillance lehden sivustolla

Tämä siis tarkoittaa yksinkertaisesti sitä, että ennen kuin koko käsikirjoitus oli edes lähetetty Eurosurveillance-lehteen julkaistavaksi, WHO oli ilmoittanut maailmanlaajuisesti, että WHO kehottaa eri maiden viranomaisia käyttämään tätä C-D PCR testiä testausmenetelmänä COVID-19 pandemian hallintaan saamiseksi WHO siis ohjasi eri valtioiden viranomaiset käyttämään COVID-19 testiä, jota ei ollut vielä edes lähetetty tieteellisesti arvioitavaksi, vaikka testi olisi pitänyt perusteellisen vertaisarvioinnin jälkeen julkaista, mikä vasta olisi ollut testin luotettavuuden ja tieteellisen toiminnan eettisyyden perusta. On mahdotonta löytää hyväksyttäviä perusteluja tälle toiminnalle, joka herättää suuren määrän kysymyksiä, varsinkin kun C-D PCR testissä on niin paljon teknisiä ongelmia, joista seuraa merkittävä määrä vääriä positiivisia testituloksia.

4) Oireettomien testaaminen

Erikoisena asiana pidän myös sitä, että oireettomia pitää tutkia viruksen osalta. Tämä käytäntö on ristiriidassa jopa mikrobiologian oppikirjojen tiedon kanssa. Hengitystievirukset tarttuvat ihmisiin silloin kun sairastunut yskii ja aivastelee. Silloin limakalvolla viruksen määrä on suuri ja mahdollistaa viruksen siirtymisen isännästä toiseen.

En ole törmännyt sellaiseen artikkeliin, jossa on vuorenmäisesti osoitettu, että oireettomat henkilöt olisivat viruksen tartuttajia. Kaikissa hengitysvirusinfektioissa toimitaan niin, että jos potilaalle tulee oireita, häntä kehoitetaan pysymään etäällä toisista, jotta hän vähentää taudin tartuttamista muihin. En ole myöskään nähnyt yhtään analyysia siitä, että oireettomien testaaminen olisi vähentänyt tautia.

Psykologinen seuraus oireettomien testaamisesta on se, että ihmiset alkavat epäilemään toinen toisiaan taudinkantajiksi perusteetta, mikä herättää suuren määrän pelkoa ihmisyhteisöissä. Lisäksi on vaara, että ihmiset alkavat pelkäämään olevansa taudinkantaja ja sairaita, vaikka heillä ei ole mitään oireita. Tämä on omiaan heikentämään ihmisen mielenterveyden tilaa ja jopa vastustuskykyä infektioille.

Osa II.

Testin pystyttämiseen liittyviä teknisiä ongelmia

PCR on geenimonistusmenetelmä, jota käytetään mikrobien geneettisten materiaalien osoittamisessa. Kuten selvitin yllä, sen herkkyys, toistettavuus ja spesifisyys pitää arvioida. Kyseisellä menetelmällä monistetaan mikrobin geneettistä materiaalia niin kauan, että tulee näkyvä signaali.

Menetelmässä käytetään spesifisiä alukkeita, nukleotiideja (emäksiä, rakennepalikoita), polymeerasientsyymiä ja monistettavaa mallia DNA(RNA), joka otetaan kliinisestä näytteestä.

PCR-testissä on oltava tarkasti validoidut positiiviset ja negatiiviset kontrollit, jotta voidaan varmistaa, että monistus tapahtuu luotettavasti.

Monistuksessa näytettä ensiksi kuumennetaan, jolloin DNA:n vastakkaiset nauhat irtautuvat toisista, minkä jälkeen lämpötilaa lasketaan, jolloin alukkeet kiinnittyvät spesifisesti. Sen jälkeen lämpötilaa lasketaan edelleen, jolloin DNA monistuu. Näitä lämpötilan avulla säädeltyjä monistussyklejä tehdään normaalisti 26. Jos syklien määrä nousee yli 35, (mikä on Suomen laboratorion ohje, kts. Ministeri Kiurun vastaus 24.2.2021, liite 4) niin tutkimusten mukaan jopa **97 % positiivisista tuloksista on väriä positiivisia, ja syklimäärällä 45 menetelmällä ei ole mitään diagnostista arvoa. C-D PCR Ct (Cycle threshold arvoa) ei ole ilmoitettu, mikä on erittäin suuri puute.** Ct arvo on yksiselitteisesti syklien määrä (esim, Ct = 26), jolloin näyteitä tulkitaan positiivisiksi tai negatiivisiksi. Tämä tarkoittaa, että laboratorio voi tehdä mielin määrin syklejä (kts. Ministerin vastaus), mikä aiheuttaa epäluotettavuutta testin tulkinnessa.

C-D PCR testin kaikki olosuhteet pitäisi olla tarkasti suunniteltuja; kuten esim. lämpötila, alukkeiden emäsjärjestys, alukkeiden pitoisuudet, nukleotidien (rakennepalikoiden) pitoisuudet, puskurit jne. Kansainvälisten asiantuntijoiden mukaan mitään näistä parametreista ei ole suunniteltu kunnolla, vaan alukkeiden koostumukset on kuvattu hyvin epämääräisesti, niiden ja rakennepalikoiden pitoisuudet ovat liian suuria jne. Nämä kaikki epätarkasti suunnitellut seikat johtavat väistämättä siihen, että alukkeet voivat kiinnittyä mihin tahansa näytteessä olevaan geneettiseen sekvenssiin aiheuttaen monistuksessa väriä tuloksia. Tästä asiasta PCR-tekniikan kehittäjä Kary Mullis on varoittanut (kts. yllä).

Lisäksi on äärimmäisen tärkeää ymmärtää, että **mallisekvenssi oli otettu v. 2003 kiertäneestä SARS-CoV viruksesta**, eli testin kehittämisessä ei ole ollut käytössä **eristettyä SARS-CoV-2 viruksen sekvenssiä**, vaan sekvenssi oli teoreettinen (ei luonnollinen), eli kiinalaisten tutkijoiden ilmoittama tietokonemallinnettu sekvenssi.

C-D PCR testissä **ei ole noudatettu SOP**, eli Standard Operational Procedure-ohjetta, eli testi on altis monille tulkinnoille ja variaatioille.

Pohdintana ja yhteenvetona totean, että

1. Pre-analyttisessä, ts. C-D PCR testin käyttöönottovaiheessa ammattitaitoinen henkilö joutuu kysymään, miksi testi tehdään nenänielusta, jolloin sen ottamiseen liittyy terveydellinen riski. Lisäksi testi tehdään testitikulla, jossa käytetystä materiaalista ei ole tietoa.
2. C-D PCR testi on suunniteltu tavalla, jossa on kyseenalaisia ratkaisuja. Menetelmässä on hyvin paljon teknisiä ongelmia, joita normaalisti ei hyväksytä kliinisessä laboratoriotyössä. Ongelmat johtavat testin huonoon spesifisyyteen, eli testin antamien tuloksien luotettavuustaso on poikkeuksellisen heikko. Ammattitaitoinen henkilö ei voi välttää kysymystä, onko kyseinen C-D PCR testi suunniteltu tarkoituksella tuottamaan suuren määrän vääriä positiivisia?
3. Koska nämä C-D PCR testiin liittyvät merkittävyydet ovat niin selkeitä asiakokonaisuuteen perehtyneille ammattilaisille en voi välttää sitä ajatusta, etteivätkö nämä seikat olisi myös Suomen vastaavien viranomaisten tiedossa. Suomen ulkopuolelta asetetut toimintaohjeet ja -rajoitukset ovat ohjanneet Suomessa, kuten muissakin maissa, kansallisten viranomaisten toimintaa.

Kunnioitavasti

Tamara Tuuminen

kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri,

lääketieteellisen mikrobiologian dosentti (eläkkeellä)

Helsingissä 16.3.2022

Liitteenä

1. Corman V et al. *Eur Surveill* 2020;25:25(3).
Corman-Drosten julkaisu ja suomenkilinen referaatti
2. Borger et al. submitted to Eurosurveillance, November 27, 2020
Corman-Drosten et al. n Review report joka toimii tämän lausunnon pohjana
3. THL vastaus Pelastetaan Suomen lapset lääkäriyhmälle, ilman päivämäärää, ilman allekirjoituksia
4. Ministeri Krista Kiurun vastaus kirjalliseen kysymykseen, 24.2.2021
5. Tamara Tuuminen lyhyt ansioluettelo
6. Tamara Tuuminen julkaisuluettelo