



**VALKOSOLUJEN LEIMAAMINEN TEKNETIUM-99M-  
RADIONUKLIDILLA IN-VITRO-MENETELMÄÄ KÄYTTÄEN  
Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön käyttöön**

**Opinnäytetyö**

**Iris Lehto ja Piia Väisänen**

**Bioanalytiikan koulutusohjelma  
Radiografian- ja sädehoidon koulutusohjelma**

Hyväksytty \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

# SAVONIA- AMMATTIKORKEAKOULU

Terveysala, Kuopio

## OPINNÄYTETYÖ

### Tiivistelmä

Koulutusohjelmat: Bioanalytiikan koulutusohjelma ja radiografian- ja sädehoidon ko.	
Suuntautumisvaihtoehto:	
Työn tekijä(t): Piia Väisänen ja Iris Lehto	
Työn nimi: Valkosolujen leimaaminen teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön käyttöön	
Päiväys: 10.5.2010	Sivumäärä / liitteet: 51/4
Ohjaajat: Opettaja Pirjo Leppäsaari	
Työyksikkö / projekti: Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuvantamiskeskus, Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikkö	
<p>Tiivistelmä: Opinnäytetyö käsittelee valkosolujen leimaamista teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen. Valkosolujen leimaaminen on osa tulehduspesäkkeiden gammakuvausprosessia. Opinnäytetyössä tarkoituksena oli tuottaa kirjallisuuskatsausta menetelmänä käyttäen uusin tieto valkosolujen leimaamisesta teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen.</p> <p>Opinnäytetyön teoreettisessa taustassa ja tuotoksessa valkosolujen leimaamista <sup>99m</sup>teknetiumilla on tarkasteltu laboratoriotyön prosessin avulla. Leimausprosessissa valkosolut erotellaan potilaalta otetusta verinäytteestä ja leimataan radioaktiivisella <sup>99m</sup>teknetiumilla. <sup>99m</sup>Teknetium saadaan liitettyksi valkosoluihin HM-PAO-nimistä ainetta apuna käyttäen. Ensin HM-PAO liitetään <sup>99m</sup>teknetiumiin. Muodostunut kompleksi <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO (<sup>99m</sup>Tc-d,l-heksametyylipropyleeni-amiinioksiimi) liitetään seuraavaksi valkosoluihin. Valmis radiolääke injisoidaan potilaan verenkiertoon ennen gammakuvausten aloittamista. Kuvaamme työprosessin verinäytteen otosta radiolääkkeen takaisin injisointiin asti. Tuotokseen olemme koonneet löytämämme tuoreimman tiedon valkosolujen leimaamisesta. Tuotoksessa ei ole yhtään alkuperäistutkimusta, koska sellaisia ei löytynyt.</p> <p>Jatkotutkimusaiheena voisi olla eri vaaratekijöiden vaikutuksen selvittäminen valkosolujen leimausprosessiin esim. hiukkanäytteitä tai työtapoja tutkimalla tai selvittää leimausprosessin laatua jossakin työyksikössä.</p>	
Avainsanat: (1-5) Valkosolut, leimaaminen, <sup>99m</sup> teknetium, isotooppilääketiede	
Julkinen ___	Salainen ___

# SAVONIA UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

## Health Professions Kuopio

### THESIS

#### Abstract

Degree Programme: Biomedical Laboratory Science and Bachelor of Radiography and Radiation Therapy	
Option:	
Authors: Piia Väisänen and Iris Lehto	
Title of Thesis: Labelling leucocytes with $^{99m}\text{Tc}$ -radionuclide using in-vitro method For Kuopio University Hospital, Laboratory of clinical physiology and nuclear medicine	
Date: 10.5.2010	Pages / appendices: 51/4
Supervisor: Senior lecturer Pirjo Leppäsaari	
Contact persons: Kuopio University Hospital, Imaging Center, Clinical physiology and isotope medicine	
<p>The thesis handles labeling leucocytes with <math>^{99m}\text{Tc}</math> using in-vitro method. Labeling of leucocytes is part of inflammation and infection gamma imaging process. The thesis function had produced most new information of labeling leucocytes <math>^{99m}\text{Tc}</math>-radionuclide makes use of in-vitro method. As study method review of literature has been used.</p> <p>The thesis theoretical background ja literature product had studied labeling leucocytes with <math>^{99m}\text{Tc}</math> according to laboratory working process. Labeling process separates leucocytes from patient's blood sample and labeling radioactive <math>^{99m}\text{technetium}</math>. <math>^{99m}\text{Tc}</math> can join leucocytes using HM-PAO. First HM-PAO is connected with <math>^{99m}\text{technetium}</math>. <math>^{99m}\text{Tc}</math>-HM-PAO complex is next connected with leucocytes. Prepared radiopharmaceutical is injected back in patient's circulation before starting gamma imaging. We describe the working process of taking patient's blood sample to radiopharmaceutical injection back to patient. The literature product we had put together the most recent information leucocytes labeling. We hadn't found any study of origin from labeling of leucocytes.</p> <p>Subjects that some can study future is factor of danger, which affect labeling of leucocytes, for example sample of particle or working way effect.</p>	
Keywords: (1-5) leucocytes, labeling, $^{99m}\text{technetium}$ , nuclear medicine	
Public <input type="checkbox"/>	Secure <input type="checkbox"/>

## SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	5
2 VALKOSOLUT .....	7
3 TEKNETIUM-99M-RADIONUKLIDIN VALMISTUS JA OMINAISUUDET .....	10
4 VALKOSOLUJEN LEIMAAMINEN TEKNETIUM-99M-RADIONUKLIDILLA IN-VITRO-MENETELMÄÄ KÄYTTÄEN.....	15
4.1 Preanalyttinen vaihe .....	18
4.2 Analyttinen vaihe .....	22
4.3 Postanalyttinen vaihe.....	24
5 OPINNÄYTETYÖN AINEISTO JA MENETELMÄT.....	24
5.1 Aineiston hankinta.....	25
5.2 Aineiston analyysimenetelmä .....	25
5.3 Uusin tieto valkosolujen leimaamisesta teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro- menetelmää käyttäen .....	26
6 POHDINTA.....	30
6.1 Opinnäytetyön luotettavuus.....	30
6.2 Opinnäytetyön eettisyys .....	31
6.3 Opinnäytetyöprosessi .....	31
LÄHTEET.....	34
LIITTEET	
Liite 1. Valkosolujen leimaaminen kuvina .....	39
Liite 2. Taulukko kirjallisuuskatsauksen aineistosta.....	45
Liite 3. AINEISTON VALINTA KRITEERIT .....	46
Liite 4. TUTKIMUSLUPA .....	47

# 1 JOHDANTO

Opinnäytetyön aiheena on valkosolujen leimaaminen Teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen. Valkosolujen leimaus on osa tulehduspesäkkeiden gammaakuvausprosessia. In-vitro-menetelmässä koe suoritetaan koeputkessa, lasimaljassa tai yleisesti elävän organismin tai solun ulkopuolella. Tässä opinnäytetyössä in-vitro-menetelmää on valkosolujen erottelu potilaasta otetusta verinäytteestä ja eroteltujen valkosolujen leimaaminen  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:lla ( $^{99m}\text{Tc}$ -d,l-heksametyylipropyleeniaminioksiimi). (Nienstedt & Salmi 1999, 224.)

Valkosolujen leimaamista varten otetaan potilaalta verta, josta erotellaan valkosolut. Erottelun jälkeen valkosolut leimataan Teknetium-99m-radionuklidilla. Potilaan valkosolujen erottelu tehdään laminaarivirtauskaapissa ja sentrifuugissa.  $^{99m}\text{Tc}$  Teknetiumin käsittely ennen leimausta tapahtuu radiofarmasiakaapissa. Leimausprosessissa tarvitaan kaksi työntekijää, joista toinen vastaa valkosolujen erottelusta ja leimauksesta laminaarivirtauskaapissa ja toinen  $^{99m}\text{Tc}$  Teknetiumin liittämistä HM-PAO:iin radiofarmasiakaapissa. Valkosolujen erottelun tapahduttua antaa  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:n valmiiksi laittanut työntekijä sen valkosolujen erottelun tehneelle työntekijälle, joka liittää sen laminaarivirtauskaapissa eroteltuihin valkosoluihin. Valkosolujen leimaututtua injisoidaan leimautuneet valkosolut takaisin potilaan verenkiertoon. Koko leimausprosessin tulisi tapahtua steriilisti, eikä potilaasta otettu veri saisi kontaminoitua eli siihen ei saisi mennä siihen kuulumattomia mikrobeja. (EANM-guideliness 2007; Lantto 2003, 572–583; Niensted, Rautiainen, Pernaa & Salmi 1999, 219, 273, 510; Vorne, Leikas, Lantto, Mokka & Sakki 1987, 883–889.)

Valkosolujen leimaaminen on vaativa työprosessi, jossa on useita työvaiheita. Työskentelyssä tulee ottaa huomioon sitä säätelevät säteilynkäyttöä koskeva lainsäädäntö, määräykset, asetukset ja säteilyturvallisuusohjeet, lääkkeiden valmistusta koskevat lait ja viralliset ohjeet sekä kansainväliset ohjeet.  $^{99m}\text{Tc}$  on radioaktiivinen aine ja säteilylähde, josta lähtevä säteily on ionisoivaa gammasäteilyä.  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidia käsiteltäessä on huomioitava säteilyturvallisuusnäkökulma. Säteilysuojelu on osa työntekijän työsuojelua.

Tämän opinnäytetyön kehittämistehtävänä on tuottaa uusin tieto valkosolujen leimaamisesta Teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen. Uusin tieto saadaan kirjallisuuskatsauksen yhteenvedona. Kirjallisuuskatsauksessa käytetään tutkimustietoa vuosien 2000–2010 väliseltä ajalta. Uusin tieto tuotetaan Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen fysiologian ja isotooppiyksikön henkilökunnan käyttöön.

Opinnäytetyön tavoitteena on lisätä tietoutta eri ammattiryhmien välillä, mikä parantaisi valkosolujen leimausprosessin laatua ja työntekijöiden työturvallisuutta. Henkilökohtaiset tavoitteet ovat syventää tietämystä valkosolujen leimausprosessista radionuklidilla, perehtyä teoriassa radioaktiivisen <sup>99m</sup>teknetiumin käsittelyyn ja ominaisuuksiin, syventää tietämystä valkosoluista ja niiden käyttäytymisestä tulehdusreaktiossa sekä oppia, kuinka valkosolut voidaan leimata aseptisesti oikein ja kuinka laadunvarmennus toteutuu valkosolujen leimausprosessin eri vaiheissa.

Opinnäytetyön yhteistyötahoina ovat Kuopion yliopistollisen sairaalan kuvantamiskeskuksen kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön apulaisosastonhoitaja, laboratoriohoitaja ja röntgenhoitaja. Aihe tähän opinnäytetyöhön on saatu edellä mainitulta taholta.

## 2 VALKOSOLUT

Veri koostuu verisoluista ja veriplasmasta. Verisolut jaetaan kolmeen ryhmään: punasolut (erytrosyytit), valkosolut (leukosyytit) ja verihiutaleet (trombosyytit). Kaikki niistä muodostuvat luuytimessä prosessissa, joka tunnetaan hematopoiesina. (Siitonen & Koistinen 2007, 16.) Valkosolut ovat tärkeässä asemassa elimistön puolustusjärjestelmässä. Ne huolehtivat elimistöön tunkeutuneiden tulehdusta aiheuttavien bakteerien, virusten, sienten ja loisten tuhoamisesta. Valkosolut jaetaan kolmeen eri solusarjaan sen mukaan, millaisista kantasoluista ne ovat muodostuneet. Solusarjoja ovat granulosyyttinen solusarja, makrofaaginen solusarja ja lymfaattinen solusarja. Jokaisella solusarjalla on oma erikoistehtävänsä elimistön puolustusjärjestelmässä. (Haug, Sand, Sjaastad & Toverud 1999, 310–315, 323–338.)

**Granulosyyttinen solusarja.** Granulosyyttiseen solusarjaan kuuluvat neutrofiilit, eosinofiilit ja basofiilit. Nämä ovat saman solun eri kypsyysasteita, neutrofiili on vähiten kypsytynyt ja basofiili eniten kypsytynyt. Granulosyyttien kypsyessä solun toiminta, eli aktiivinen liikkumiskyky sekä bakteerien fagosytoimis- eli solun syöntikyky ja tappokyky kehittyvät. Luuytimessä granulosyyttejä on 25-kertainen määrä verrattuna verenkierrossa olevaan määrään. Tarvittaessa nämä luuytimessä varastossa olevat granulosyytit kykenevät vapautumaan verenkiertoon. Granulosyyttien kokonaiselinikä on seitsemän vuorokautta. (Rodak 2002, 75, 124–125; Törrönen, Hänninen, Länsimies & Penttilä 1992, 111.)

**Makrofaaginen solusarja.** Makrofaagiseen solusarjaan kuuluvat monosyytit. Monosyytit kulkeutuvat verenkierron mukana noin puolitoista vuorokautta, jonka jälkeen ne kulkeutuvat kudoksiin. Kudoksissa monosyytit kypsyvät makrofageiksi. Kypsyessään makrofageiksi monosyytit kasvattavat huomattavasti kokoa. Makrofagit ovat syöjäsoluja; ne syövät elimistöstä vieraita kappeleita, joita ovat muun muassa bakteerit. Makrofageja on 400 kertaa enemmän kuin veressä olevia monosyyttejä. Makrofagin elinikä on useita kuukausia. Monosyytit liikkuvat aktiivisesti, syövät kuolleita soluja ja tappavat bakteereita sekä osallistuvat immuunipuolustusjärjestelmään. (Niskanen 1996, 13–22; Rodak 2002, 75, 130–131; Törrönen ym. 1992, 111.)

**Lymfaattinen solusarja.** Lymfaattiseen solusarjaan kuuluvat lymfosyytit. Lymfosyyttejä ovat T-lymfosyytit ja B-lymfosyytit. T-lymfosyyttiset kantasolut kypsyvät kateenkorvassa ja B-lymfosyyttiset kantasolut kypsyvät muualla imukudoksessa. T-lymfosyytit kypsyvät tappajasoluiksi, jotka vastaavat solusidonnaisesta immuniteetistä. T-lymfosyytit osallistuvat viivästyneisiin yliherkkyysoireisiin, kasvainsolujen tuhoamiseen ja siirännäisten hylkimiseen. B-lymfosyytit kypsyvät plasmamuodoksi ja alkavat muodostaa vasta-aineina toimivia proteiineja, joita ovat immunoglobuliinit. Immunoglobuliinit muodostuvat kahdesta raskasketjusta ja kahdesta kevytaketjusta. Immunoglobuliinit jakaantuvat raskaiden ketjujen rakenteen perusteella ryhmiin IgG, IgA, IgM, IgD ja IgE. B-lymfosyytit vastaavat humoraalisesta immuniteetistä eli vasta-ainevälitteisestä immuniteetistä. Lymfosyyttien elinikä on muutamasta päivästä vuosiin, riippuen niiden tehtävästä. Veressä kiertävistä lymfosyyteistä noin kolmasosa on B-lymfosyyttejä ja loput ovat T-lymfosyyttejä. (Niensted ym. 1999, 192, 435; Rodak 2002, 75, 132–134; Törrönen ym. 1992, 111–112.)

**Tulehdusreaktio.** Tulehdusreaktiolla tarkoitetaan elimistössä tapahtuvaa reaktioiden kulkua, kun jokin tekijä on aiheuttanut kudoksen vaurion. Tulehdusreaktio alkaa jo muutaman sekunnin kuluttua kudostuhoon sattuessa. Tulehdusreaktiossa elimistö pyrkii poistamaan vaurion syyn sekä rajoittamaan vauriota ja poistamaan tuhoutuneelta kudosalueelta vaurioituneet solut. (Karttunen, Soini & Vuopala 2005, 178–181; Lantto 2003, 572.)

**Akuutti tulehdus.** Tulehdusreaktiot jaetaan kahteen pääluokkaan, joita ovat akuutti ja krooninen tulehdus. Akuutissa tulehduksessa kudostuhoon johtuva tulehdusreaktio kehittyy välittömästi ja yleensä myös paranee nopeasti. Paraneminen akuutista tulehduksesta voi kestää muutamasta minuutista korkeintaan muutamaan vuorokauteen. Veren virtauksen lisääntyminen ja pienten suonten permeabiliteetin eli läpäisevyyden kasvu tulehdusalueella mahdollistaa proteiinien ja veren solujen pääsyn ekstrasellulaaritilaan eli solun ulkoiseen tilaan. Lisäksi tulehdusreaktiossa stimuloituvat myös endoteelin eli verisuonten sisäpinnan peittävät solut ja valkosolujen adheesiomolekyylit, jotka ovat solupinnan molekyylejä. Nämä molekyylit sitovat solua toisiin soluihin tai sidekudoksen säikeisiin. Kudostuhoaluetta korjaavat veren solut kiinnittyvät aktivoituneisiin endoteelisoluihin. Tämän jälkeen ne kulkeutuvat biapedesin avulla tulehdusalueelle kemoatt-



raktanttien vaikutuksesta. Kemoattraktantit aiheuttavat solujen liikkumisen jonkin kemiallisen aineen suurempaa pitoisuutta kohti. Kudostuhoaluetta korjaavia soluja ovat muun muassa valkosolut. (Becker 2000, 103–106; Karhumäki 2005, 34–36; Karttunen ym. 2005, 178–181; Lantto 2003, 572; Niensted ym. 1999, 5, 106, 115, 251, 435.)

**Krooninen tulehdus.** Krooninen tulehdus kehittyy pitkän ajan kuluessa, yleensä usein toistuvien akuuttien tulehdusten perään. Krooninen tulehdus voi kehittyä myös suoraan krooniseksi tulehdukseksi ilman akuutteja tulehduksia. Krooninen tulehdus voi kestää muutamista päivistä jopa useisiin vuosiin. Krooniseen tulehdukseen tarvitaan toistuvia, pitkäaikaisia tai pysyviä kudosvaurioita. Kudosvaurioita voi aiheuttaa jokin ulkopuolelta tuleva vamma, kuten palo- tai paleltumisvammat tai mekaanisesti tapahtuva vamma. Lisäksi erilaiset bakteerit, virukset, sienet ja loiset voivat aiheuttaa infektioita ja infektiot voivat aiheuttaa kudosvaurioita. Muun muassa sydäninfarktin yhteydessä voi syntyä sydänkudokseen kuolioalueita, myös erilaiset kemikaalit ja ionisoiva säteily voivat aiheuttaa kudosvaurioita. (Becker 2000, 103–106; Karttunen, ym. 2005, 178–181; Lantto 2003, 572.)

**Tulehdusreaktion ilmeneminen.** Tulehdusreaktio voi ilmetä muun muassa märkänä, paiseena, empyeemana eli ontelomärkimänä, haavana ja onteloelinten seinämien paksuuntumisena. Kroonista tulehdusta ei useinkaan voi havaita paljain silmin, eikä tulehdusaluetta yleensä voi tunnustelemalla paikallistaa. Tämän piirteen vuoksi tulehduspesäkkeitä on joskus vaikea löytää elimistöstä ja sen vuoksi tarvitaan joissain epäselvissä tapauksissa  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidilla leimattuja valkosoluja tulehduspesäkkeiden etsimiseen. (Karttunen ym. 2005, 189,19; Niensted ym. 1999, 112.)

**Leimattujen valkosolujen käyttäytyminen.** Leimatut valkosolut kulkeutuvat tulehduspesäkkeisiin verenkierron mukana ja käyttäytyvät elimistössä kuten leimaamattomat valkosolut. Valkosolut vaeltavat infektio- ja tulehduspaikalle siellä syntyneiden kemotaktisten tekijöiden ja myös lisääntyneen verenkierron ja hiussuonten seinämien solujen supistumisen vaikutuksesta, joka mahdollistaa valkosolujen pääsyn alueelle. (Abdelhamid 2001, 29; Haug ym. 1999, 310—315.) Diagnostiikan kannalta olennaisia ovat vain ne valkosolut, jotka vaeltavat tulehduspesäkkeeseen (Cousins, Voutnis & Peters 2003, 703–705).

### 3 TEKNETIUM-99m-RADIONUKLIDIN VALMISTUS JA OMINAISUUDET

<sup>99m</sup>Teknetium on teknetiumin radioaktiivinen isotooppi, jota käytetään isotooppilääketieteessä diagnostiikassa. Sairaaloissa <sup>99m</sup>Tc:a saadaan <sup>99</sup>Molybdeeni/<sup>99m</sup>Teknetium-generaattorista. <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-generaattorissa on sisällä molybdeenin (Mo) isotooppia, <sup>99</sup>Molybdeenia, joka hajoaa beeta-hajoamisen kautta 66 tunnin puoliintumisajalla <sup>99m</sup>Teknetiumiksi. Noin 86 % <sup>99</sup>Mo:sta hajoaa ensin metastabiiliin tilaan <sup>99m</sup>Tc:ksi. (Bergström & Någren 2003, 31–32.)

<sup>99m</sup>Teknetiumista käytetään kirjoitusmuotona <sup>99m</sup>Tc tai teknetium-99m-radionuklidi. <sup>99m</sup>-yläviite kertoo, mistä teknetiumin isotoopista on kysymys. Tieto on tärkeä, koska teknetiumilla on useita eri isotooppeja, jotka eroavat ominaisuuksiltaan toisistaan huomattavasti. Kaikkein pitkäikäisimmän teknetiumin isotoopin <sup>98</sup>Tc:n puoliintumisaika on 4,2 x 10<sup>9</sup> vuotta, kun <sup>99m</sup>Teknetiumilla se on vain 6 tuntia ja <sup>99</sup>Teknetiumilla 2,1 x 10<sup>5</sup> vuotta. (Vartti 2005, 3–5.)

**<sup>99m</sup>Teknetiumin eluointi.** <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-generaattori eluoidaan kerran päivässä fysiologisella keittosuolaliuoksella, jonka avulla <sup>99m</sup>Tc saadaan perteknetaatin <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> muodossa ulos generaattorista. Eluointi tarkoittaa uuttamista eli jonkin aineosan poistamista liuottimen avulla (Niensted ym. 1999, 110). <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-generaattorissa pitkäikäisempi <sup>99</sup>Molybdeeni hajoaa lyhytikäiseksi tytärnuklidiksi eli <sup>99m</sup>Teknetiumiksi. <sup>99m</sup>Tc voidaan erottaa emonuklidista eli <sup>99</sup>Molybdeenista käyttämällä liuotinta, jona toimii steriili NaCl-liuos. <sup>99m</sup>Tc liukenee NaCl-liuokseen, mutta <sup>99</sup>Mo ei. (Korpela 2004, 225–228; Lääkelaitos 2008.)

<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-generaattorin käyttöikä on 1-2 viikkoa sen valmistuspäivästä lukien. <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-generaattori, eluaatti ja eluointiin käytettävä NaCl-liuos on säilytettävä alle 25 °C, kuitenkin siten, että ne eivät jäädy. <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-generaattorin etiketistä löytyy tiedot referenssipäivästä ja viimeisestä käyttöpäivämäärästä. (Lääkelaitos 2008.)

Eluointitilojen tulee olla säteilyturvallisuusmääräysten mukaiset. Eluoinnin saa suorittaa vain sellainen henkilö, jolla on viranomaisen hänelle myöntämä lupa radionuklidien

käyttöön ja käsittelyyn.  $^{99m}\text{Tc}$ :n eluoinnin tulee tapahtua steriilisti, eluaatin steriiliyden varmistamiseksi tulee eluoijan noudattaa huolellisesti aseptisia toimintatapoja. (EANM-guideliness 2007; Lääkelaitos 2008.)

**$^{99m}\text{Tc}$  Teknetiumin ominaisuudet.**  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidi syntyy  $^{99}\text{Molybdeenin}$  hajoassa beeta-hajoamisen kautta.  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidi on rakenteeltaan epästabiili ja se voi hajota toiseksi nuklidiksi radioaktiivisen hajoamisen kautta. Radioaktiivisessa hajoamisessa atomiin syntyy uusi ydin.  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidi emittoi eli lähettää 142 keV ja 2 keV + 140 keV gammakvantteja eli fotoneita (sähkömagneettisen säteilyn ”alkio”, pienin jakautumaton yksikkö) ja röntgensäteilyä riippuen sen viritystilän purkautumistavasta.  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidin puoliintumisaika on kuusi tuntia. Teknetiumin yläviihteen m-kirjain tarkoittaa, että atomin viritystilän laukeaminen on viivästynyt, jolloin sitä kutsutaan metastabiiliksi. (Koskinen & Savolainen 2003a, 24–26; Niensted ym. 1999, 145.)

$^{99m}\text{Tc}$ :n viritystila voi purkautua kahdella eri tavalla. Useimmiten  $^{99m}\text{Tc}$ :n purkautuminen tapahtuu kahtena peräkkäisenä siirtymänä, jolloin ensin tapahtuu 2 keV:n siirtymä ja tämän siirtymän energia konvertoituu eli muuttuu kokonaan elektroneille. Seuraavaksi tapahtuu 140 keV:n siirtymä, ja tässä siirtymässä vapautuu 90 %:n todennäköisyydellä gammakvantti ja 10 %:n todennäköisyydellä konversioelektroni. Viritystila voi myös purkautua suoraan 142 keV:n siirtymänä, jolloin vapautuu vähän konversioelektroneja ja noin 20 keV:n röntgenkvantteja ja Auger-elektroneja. (Koskinen & Savolainen 2003a, 24–26; Niensted ym. 1999, 274.)

Teknetium on metallinen alkuaine ja sen yhdisteet ovat teknetiumkomplekseja.  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -generaattorista saadaan perteknetaattia,  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , joka on kemiallisesti reagoimaton muiden yhdisteiden kanssa. Perteknetaatti pelkistetään HM-PAO-radiolääkeaineessa olevalla tinakloridilla ( $\text{SnCl}_2$ ), jolloin radiolääkeaineen ja teknetium atomit liittyvät toisiinsa. Tinakloridilla pelkistetty perteknetaatti voi reagoida veden kanssa ja muodostaa erilaisia hydrolyysituotteita. Hydrolyysituotteet eivät ole toivottuja tuotteita, vaan tavoitteena on kompleksin muodostus perteknetaatin ja HM-PAO-radiolääkeaineen välille. On tärkeää, että Sn/Tc-suhde säilyy radiolääkeaineessa vakiona, jotta tinan ja teknetiumin hydrolyysi voidaan estää. On tärkeää noudattaa radiolääkeaineen valmistajan ohjeita eluaatin teknetium-pitoisuuden ja tilavuuden suhteen, jotta

leimautuminen tapahtuisi oikein. Jos Sn/Tc-suhde, ligandi/Tc-suhde tai pH on väärä, voi kompleksin muodostumisreaktio estyä. (Bergström & Någren 2003, 29–30.)

**Säteilysuojelu.** Säteilysuojelun kannalta on merkitystä  $^{99m}\text{Tc}$ :n radioaktiivisessa hajoamisessa syntyvillä Auger- ja konversioelektroneilla. Konversioelektroneja syntyy, jos ytimen viritysendergia siirtyykin gammakvantin sijasta suoraan elektronille, joka sinkoutuu energian vaikutuksesta pois atomista.  $^{99m}\text{Tc}$ :n ytimen hajoatessa syntyy myös röntgenkvantteja ja ne voivat irrottaa rataelektroneja paikoiltaan vapaasti lentäviksi Auger-elektroneiksi.  $^{99m}\text{Tc}$ :n hajoamisessa syntyvien gammakvanttien todennäköisyys aiheuttaa ionisaatiota kohtaamissaan kudoksissa on pienempi kuin matalaenergisemmällä Auger- ja konversioelektroneilla. Gammakvanttien läpätunkevuus riippuu niiden energiasta, mitä suurempi energia, sitä suurempi läpätunkeutuvuus. Täten suurenergiset gammakvantit useimmiten vain sujahtavat kudoksen läpi ilman absorptiota ja vuorovaikutusta kudoksen atomien kanssa. Matalaenergisemmät Auger- ja konversioelektronit sen sijaan ionisoivat kudoksen atomeja. (Koskinen & Savolainen 2003a, 24–26; Nienstedt ym. 1999, 274.)

$^{99m}\text{Tc}$  hyvänä puolena on  $^{111}\text{In}$ iumiin verrattuna, jolla voidaan myös leimata valkosoluja, huomattavasti pienempi potilaaseen ja hoitohenkilökuntaan kohdistuva säderasitus.  $^{99m}\text{Tc}$ :n radioaktiivisessa hajoamisessa syntyviltä 140 keV:n gammakvanteilta voidaan suojautua lyijysuojin.  $^{99m}\text{Tc}$ :n lähettämien gammakvanttien energia puoliintuu 5 cm:ssä vettä ja 0,2 mm lyijyä. (Koskinen & Savolainen 2003a, 24–27.)

**Radiofarmasiakaappi.**  $^{99m}\text{Tc}$ eknetiumin eluointi  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -generaattorista ja käsittely tapahtuu radiofarmasiakaapissa. Radiofarmasiakaapin tulee olla puhtausluokaltaan tasoa A. Radiofarmasiakaapin puhtauteen vaikuttavat käytettävät työskentely- ja puhdistustavat ja millainen ilmansuodatus kaapissa on. Radiofarmasiakaapin puhtauteen vaikuttaa myös ympäristön puhtaus ja työntekijän henkilökohtainen hygienia- ja hänen ihonsa ja hengityselimistönsä terveys. (EANM-guidelines 2007; Lahtinen, Kuikka & Timonen 2008.)

Radiofarmasiakaappi tulee puhdistaa aina ennen ja jälkeen käytön. Radiofarmasiakaapissa olevat päällystetyt lyijytilat tulee puhdistaa pyyhkimällä ne alkoholiliuoksella (esim. 80 % etanoli). Puhdistukseen saa käyttää vain nukkaamattomia materiaaleja. Juu-

ri ennen radiofarmasiakaapissa työskentelyn aloittamista tulee työtaso pyyhkiä desinfioidulla liuoksella. Radiofarmasiakaapissa olevan puhaltimen nopeutta vähennetään siten, että paine-ero on noin 90 Pa (pascal), jolloin laminaarivirtaus on noin 0,45 m /s. (EANM-guidelines 2007; Lahtinen ym. 2008.)

Radiofarmasiakaappiin varataan vain päivän tarvetta vastaava määrä tarvikkeita, jotka tulee laittaa helposti puhdistettaviin muoviasiioihin. Ennen tarvikkeiden laittamista astioihin, astiat tulee puhdistaa alkoholiliuoksella. Astiat täytetään sulkuilman puolella, koska pakkausten aukaisemisesta syntyy pölyä. Täytetyt astiat säilytetään läpientokaapissa. (Lahtinen ym. 2008.) Ruiskujen ja ampullien lyijysuojat pidetään radiofarmasialaboratorion puolella ja ne tulee pyyhkiä ennen käyttöönottoa alkoholiliuoksella varoen niiden lyijyosia. Lyijyosat saattavat samentua alkoholiliuoksesta, erityisesti isopropanolista. (Lahtinen ym. 2008.)

Radiofarmasiakaapin työtaso tyhjennetään kokonaan työpäivän päätteeksi. Tarvikkeet siirretään sellaiselle työtasolle, joka on juuri pyyhitty alkoholiliuoksella. Radiofarmasiakaapin sisäpinnat puhdistetaan desinfioidulla liuoksella (esim. 70–80% etanolilla), puhdistukseen käytetään nukkaamatonta kertakäyttöliinaa. Puhdistus suoritetaan kaapin takaosasta etuosaa kohti. Puhdistettaessa käytetään puhtaita hansikkaita, mutta hihansuojien käyttö ei ole välttämätöntä. Lyijylasi puhdistetaan steriilillä vedellä. Puhdistuksen jälkeen kaappiin siirretään ne tarvikkeet joita siellä työskenneltäessä tarvitaan. Tarvittaessa tarvikkeet puhdistetaan alkoholiliuoksella, ennen kaappiin laittoa. Radiofarmasiakaapissa ei tule säilyttää mitään sinne kuulumatonta tavaraa. Puhdistuksen jälkeen liukulasi suljetaan ja puhaltimen annetaan käydä täydellä teholla noin tunnin ajan. Puhallin käynnistetään täydelle teholle aamulla tuntia ennen työskentelyn aloitusta. (Lahtinen ym. 2008.)

**Radiofarmasiakaapilla työskentely.** Työntekijän tulee pukeutua radiofarmasiakaapilla työskennellessään lyijyessuun ja kertakäyttöpäähineeseen (hiukset kunnolla päähineen sisään, pitkät hiukset tulee olla kiinni). Lisäksi hänen tulee käyttää maskia suun edessä ja välttää puhumista työskennellessään (roiskeet). Korujen, kellojen ja kynsilakan käyttö on kielletty radiofarmasiakaapissa työskentelyn aikana. Työntekijän tulee pestä ja desinfioida huolellisesti kätensä ennen hihansuojien ja steriilien suojakäsineiden laittoa. (EANM-guidelines 2007; Lahtinen ym. 2008.)

<sup>99m</sup>Teknetiumin eluoinnista vastaava työntekijä voi käyttää samoja hihansuojia koko päivän, mutta hänen tulee huomioida, että hihansuojat eivät ole sisäosiltaan enää puhtaita. Hansikkaat puhdistetaan alkoholiliuoksella aina ennen työn aloittamista ja ne on vaihdettava uusiin jos työ radiofarmasiakaapissa on keskeytynyt siten, että kädet on otettu pois kaapista ja niillä on koskettu ympäristöön. (Lahtinen ym. 2008.)

Radiofarmasiakaapin lyijylasin tulee olla eluoijan vartalon edessä, suojaamassa tarpeettomalta säderasitukselta. Lyijytiilistä rakennetaan suojat eluaatti- ja kittipulloille, suojaamaan eluoijaa ja annoskalibraattoria. On muistettava, että lyijytiiliä ei saa laittaa ilmanottoaukkojen päälle tai aivan niiden viereen, koska tällöin syntyy ilmanpyörteitä, jotka lisäävät radiolääkkeen kontaminaatoriskiä. (Lahtinen ym. 2008; ST-ohje 7.1 2007.)

Eluoijan tulee työskennellä mahdollisimman vähin liikkein ja rauhallisesti, jotta syntyisi mahdollisimman vähän ilmapyörteitä. Samoin tulee välttää käsien ulos ja sisään liikettä kaapin aukoissa, jotta kaapin ulkopuolinen likainen ilma ei pääsisi kaapin sisätiloihin. Työ radiofarmasiakaapissa tulee suunnitella kuitenkin siten, että työn saa valmiiksi mahdollisimman nopeasti, jotta säteilyannokset jäisivät mahdollisimman vähäisiksi eluoijan käsille. Tavoitteena on saada työt hoidetuksi mahdollisimman vähällä liikkeellä, kuitenkin mahdollisimman nopeasti. Uuden työntekijän tulisi harjoitella radiofarmasiakaapissa työskentelyä ei-radioaktiivisten aineiden kanssa, jotta hän osaisi oikeat ja turvalliset työskentelytavat ennen radioaktiivisten aineiden kanssa työskentelyn aloittamista. (EANM-guideliness 2007; Lahtinen ym. 2008.)

<sup>99m</sup>Teknetium tulee säilyttää lyijytiilien (lyijy absorboi säteilyä itseensä) suojassa silloin, kun sitä ei käsitellä, jotta vähennetään ympäristöön tulevan säteilyn määrää. Työskentelyssä on suositeltavaa käyttää, jos mahdollista lyijyisiä ruiskun ja ampullien suojia. Työntekijän olisi hyvä käyttää sormeen laitettavaa säteilyannosmittaria työskennellessään radioaktiivisen aineen kanssa, jotta hänen käsilleen aiheutunut säteilyannos voidaan määrittää. (EANM-guideliness 2007; Lahtinen ym. 2008; ST-ohje 7.1 2007.)

Radiofarmasiakaapissa on jätekuilut erikseen teräville jätteille ja muille roskille. Jätekuilujen kannet tulee pitää suljettuina työskentelyn aikana. Jos radiofarmasiakaappiin joudutaan lisäämään tavaroita kesken työskentelyn, tulee ilmapirtausten antaa tasaantua

muutaman minuutin ajan ennen työskentelyn jatkamista. (EANM-guidelines 2007; Lahtinen ym. 2008.)

#### 4 VALKOSOLUJEN LEIMAAMINEN TEKNETIUM-99M-RADIONUKLIDILLA IN-VITRO-MENETELMÄÄ KÄYTTÄEN

Tässä työssä käydään läpi, valkosolujen leimaaminen teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen, kliinisen laboratoriotutkimuksen vaiheita mukaillen. Kliinisen laboratoriotutkimuksen vaiheet ovat preanalyttinen -, analyttinen - ja postanalyttinen vaihe. Preanalyttiseen vaiheeseen kuuluvat laboratoriotutkimuksen tarpeen toteaminen, tutkimuspyyntö, potilaan ohjaus ja valmistaminen tutkimukseen, näytteenotto, näytteen säilytys ja kuljetus laboratorioon, näytteen vastaanotto laboratoriossa ja sen hylkääminen tai hyväksyminen, näytteen dokumentointi ja sen valmistaminen analyysikelpoiseksi. Analyttiseen vaiheeseen kuuluvat analyysi ja laadunvarmistus sen aikana. Postanalyttiseen vaiheeseen kuuluvat analyysituloksen tarkastelu ja hyväksyminen, tarvittaessa lausunnon antaminen ja esitys jatkotutkimuksista, tutkimustulosten toimittaminen tutkimuksen tilaajalle, tulosten dokumentointi ja arkistointi, analysoitujen näytteiden säilyttäminen sovittu aika määrittämisen jälkeen ja potilasta hoitavan henkilön tekemän tutkimustuloksen tulkinta ja arviointi sekä hoitopäätös. (Tuokko, Rautajoki & Lehto 2008, 7.)

Tässä työssä leimaamisella tarkoitetaan radioaktiivisen tai jonkin helposti määritettävän atomin/yhdisteen liittämistä johonkin elimistön omaan aineeseen tai lääkeaineeseen, jonka kulkeutumista elimistössä voidaan seurata. (Nienstedt, Kellosalo & Pirttimaa 2007, 384.)  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:lla ( $^{99m}\text{Tc}$ -d,l-heksametyylipropyleeni-amiinioksiimilla) leimatut valkosolut ovat radiolääke. Radiolääkkeellä tarkoitetaan radioaktiivista lääkevalmistetta. Siinä on liitettyä radionuklidi lääkeaineeseen.  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:lla leimatuilla valkosoluilla ei ole farmakologisia vaikutuksia eli niillä ei ole hoitavaa vaikutusta.  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:ta käytetään ainoastaan diagnostiikassa. (Bergström & Någren 2003,

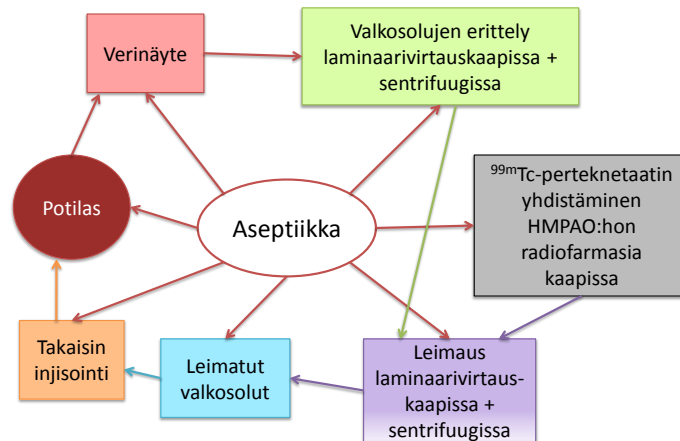
29.) On huomattava, että leimattuja valkosoluja käytettäessä kuljettavana aineena ei toimi HM-PAO, vaan sen avulla  $^{99m}\text{Tc}$  saadaan liitettyä valkosoluihin ja valkosolut vievät  $^{99m}\text{Tc}$ :n tulehduspaikalle ihmisen elimistössä.

Radiolääkkeen tulee olla steriili ja pyrogeenivapaa, eli se ei saa aiheuttaa kuumeilua, jotta sitä voidaan antaa turvallisesti potilaalle. Siitä aiheutuva sädeannos ei saa aiheuttaa terveysriskiä potilaalle. Aikuiselle aiheutuu  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:lla leimatuista valkosoluista (aktiivisuus on noin 400 MBq, jossa aktiivisuus tarkoittaa ydinmuutosten määrää aikayksikköä kohden) noin 3,6 mSv:n efektiivinen annos. (Bergström & Någren 2003, 29; Husso, Kauppinen & Timonen; Niensted ym. 1999, 16.)

**Laadunvarmistus ja säteilysuojelu valmistuksen aikana.** Radiolääkkeitä koskevat samat laatuvaatimukset kuin muitakin suonensisäisesti annettavia lääkkeitä. Valmistuksessa tulee noudattaa aseptisiä työtapoja. Työskentelyn puhtauteen vaikuttavat työntekijän oikeanlainen pukeutuminen ja oikeat työtavat. (Bergström & Någren 2003, 30; EANM-guidelines 2007; Lahtinen ym. 2008.)

Aseptiikka tarkoittaa menettelytapoja, joiden avulla pyritään toimimaan mikrobittomasti. Aseptisesti työskentelemällä suojataan steriiliä materiaalia mikrobikontaminaatiolta poistamalla, estämällä tai tuhoamalla mikro-organismit, joita ovat muun muassa bakteerit. (Jonsson 2005, 54.) Aseptiikka on keskeinen osa jokaista työvaihetta (kuvio1). Oikeat aseptiset työtavat tulee huomioida kaikissa valkosolujen leimaamiseen liittyvissä työvaiheissa, alkaen verinäytteen otosta potilaalta, valkosolujen erittelyssä,  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumin eluoinnissa ja yhdistämisessä HM-PAO:hon sekä  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-kompleksin liittämiseen valkosoluihin ja valmiin tuotteen takaisin injisoinnissa potilaan verenkiertoon.





Kuvio 1 Aseptiikka valkosolujen leimausprosessissa (Lehto 2009)

Radiolääkkeiden valmistuksessa tulee suorittaa laaduntarkkailua, joka tarkoittaa radiolääkkeiden valmistuksen ja käyttökuntoon saattamisen dokumentointia ja radiokemiallisen puhtauden määrittämistä. Radiokemiallinen puhtaus tarkoittaa sitä, että radioaktiivisuutta on vain halutussa muodossa. Radiolääkkeen radiokemiallisen puhtauden tulee olla yli 90 %. Radiolääkkeet valmistetaan tarkoituksenmukaisissa radiofarmasiakaapeissa ja laminaarivirtauskaapeissa. (EANM-guidelines 2007; Lahtinen ym. 2008.)

Radiolääkkeen laadunvarmistus suoritetaan tekemällä kromatografia. Kromatografisilla menetelmillä eristetään, puhdistetaan ja määritetään erilaisia yhdisteitä. Kromatografia perustuu aineiden erottumiseen liikkumattoman ja liikkuvan faasin välillä. Liikkumaton faasi on kiinteää tai kiinteän kantaja-aineen absorboimaa nestettä. Liikkuva faasi voi olla nestettä tai kaasua. Kromatografiset menetelmät jaetaan pylväs- ja ohutkerroskromatografiaan. Radiolääkkeen laadunvarmistus suoritetaan ohutkerroskromatografisella menetelmällä. Ohutkerroskromatografiassa tutkittavaa näytettä laitetaan pisara absorboivalla eli imevällä materiaalilla päällystetylle muovi- tai lasipinnalle. Tämän jälkeen sopiva liuotin annetaan imeytyä levyyn. Tutkittava näyte liikkuu liuottimen avulla huokoisessa materiaalissa. Tutkittavassa näytteessä olevat yhdisteet liikkuvat eri nopeuksilla, jolloin ne erottuvat toisistaan. (Nienstedt ym. 2007, 348–349; Solunetti 2006.)

#### 4.1 Preanalyytinen vaihe

Laboratoriotutkimusprosessi alkaa lääkärin lähettäessä potilaan tulehduspesäkkeiden gammakuvaustutkimukseen. Preanalyytisiä vaiheita valkosolujen leimaamisessa ovat asiat, jotka tulee tehdä ennen varsinaisin leimausprosessin aloittamista. Ennen leimausprosessin aloittamista tulee olla valmiina potilaasta perusverenkuvan tulokset sekä laskon tai CRP:n tulokset. Lisäksi valkosolujen erittelytila tulee laittaa valmiiksi leimausta varten. Olemme myös kuvanneet tässä kohdin kuinka laminaarivirtauskaapilla tulee työskennellä.

**Valkosolujen tutkiminen.** Valkosoluja tutkitaan laskimoverinäytteestä. Näytteen tulee sisältää kaikki veren komponentit (punasolut, verihiutaleet, valkosolut ja plasma): tällaista näytettä kutsutaan kokoverinäytteeksi (B-). Verinäytteestä voidaan laskea valko- ja punasolujen sekä verihiutaleiden määrä. Laskeminen tapahtuu verisolunlaskenta-automaatilla tai mikroskoopilla manuaalisesti. Lisäksi automaatilla saadaan selville myös muita veren parametrejä. (Savolainen 1996, 85, 88.)

Valkosolujen leimaamiseen teknetium-99m-radionuklidilla tarvitaan perusverenkuvan (B-PVK) tulokset. Perusverenkuvan tuloksista täytyy leimaamista varten tietää arvo leukosyyteistä eli valkosoluista (B-Leuk). Lisäksi tarvitaan B-lasko (B-La), joka on määrätavalla mitattu punasolupatsaan kokoonpainumisen nopeus hyytymättömäksi tehdyssä verinäytteessä. B-lasko on koholla tulehdustiloissa. Lasko suurenee tulehduksissa melko hitaasti useiden päivien aikana. Jos B-lasko-arvoa ei ole saatavilla, tarvitaan veren seerumista mitattavaa S-CRP-arvoa eli C-reaktiivisen proteiinin arvoa, jonka määrän suurenemista pidetään epäspesifisenä mutta herkkänä ja nopeasti ilmaantuvana infektion tai kudonvaurion alkuvaiheen osoittajana. (Lahtinen, Romppainen & Vanninen 2003; Niensted ym. 1999, 77, 306; Reunanen. 2008, 184.)

Perusverenkuvan ja B-lasko- tai S-CRP-arvot tarvitaan potilaasta viimeistään tutkimusta edeltävältä päivältä. Potilaan omia valkosoluja voidaan käyttää leimaamiseen, jos leukosyyttien määrä on yli  $2,0 \times 10^9$  kpl/l. Mikäli aikuisen potilaan leukosyyttiarvot ovat alle  $0,4 \times 10^9$  kpl/l, on harkittava tarvitaanko potilaasta tavanomaista enemmän verta valkosolujen erottelua varten. (Husso ym; Lahtinen ym. 2003; Savolainen 1996, 85, 88.)

B-laskotulosta tarvitaan, jotta voidaan määrittää, kuinka paljon tarvitaan solujen erotteluprosessissa Hemohesia. Mikäli B-laskotulosta ei ole saatavilla, määritellään potilaan S-CRP. Hemohesia ja ACD-A-antikoagulanttia laitetaan näytteenottoruiskuun ennen verinäytteenottoa. ACD-A on hapan sitraatti-dekstoroosiliuos. Hemohes on 6-prosenttista hydroksietyylitärkkelystä. Antikoagulantti on veren hyytymistä estävä aine. (Lahtinen ym. 2003; Niensted ym. 1999, 34.) Aikuisilta otetaan valkosolujen erittelyyn 50 ml verta ja aivan pieniltä lapsilta 5 ml verta. Lähettävän lääkärin tulee lapsen ollessa kyseessä antaa tieto siitä, kuinka paljon lapsesta saa ottaa verta. (Husso ym.)

**Esivalmistelut valkosolujen erittelyä varten ja erottelutila.** Valkosolujen erottelu suoritetaan sentrifuugissa ja laminaarivirtauskaapissa. Leimaus tapahtuu laminaarivirtauskaapissa. Valkosolujen leimauksen tulee tapahtua steriilisti. Apteekkien lääkevalmistusta koskeva määräys 4/2006 edellyttää, että steriilit lääkevalmisteet valmistetaan joko A-luokan tilassa tai laminaarivirtauskaapissa, jonka tulee tällöin olla A-luokan tilaa vastaava puhtaudeltaan ja sijoitettu tarkoitukseen varattuun erilliseen tilaan. (Apteekkien lääkevalmistus 4/2006.) Laminaarivirtauskaappia ympäröivän tilan tulee olla vähintään puhtausluokaltaan tasoa C (Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 7/2007). Valkosoluja leimattaessa suositellaan, että laminaarivirtauskaappi olisi omassa erillisessä tilassa, jonne tultaisiin sulkutilan kautta. Tilan puhtausluokkasuositus on tasoa B. (Kämäräinen 2006.)

Valkosolujen leimaustilassa tulee olla eteinen, jonka kautta siirrytään puhdastilaan, jossa laminaarivirtauskaappi sijaitsee. Puhdastilassa työskentelevä ihminen on kontaminaatioiden lähde. Valkosolujen leimaustilan tulee olla ylipaineinen suhteessa eteistilaan ja muuhun laboratoriotilaan. Eteisen tulee olla alipaineinen suhteessa leimaustilaan, joka on puhdastila. Leimauksen aikana leimaustilan tulee olla suljettuna muusta laboratoriotilasta. Leimaustilassa oleva laminaarivirtauskaappi tulee sijoittaa siten, ettei siitä kuljeta ohi työskentelyn aikana. Ohikulku aiheuttaa häiriöitä kaapin ilmavirtauksiin ja nostattaa hiukkasia ilmaan ja täten vaarantaa leimattavien valkosolujen steriiliyden. (EANM-guideliness 2007; Jonsson 2005, 54; Karonen 2003, 678–680.)

Valkosolujen erittelyn tekee yleensä laboratoriohoitaja. Ennen valkosolujen erottelua tulee varata laminaarivirtauskaappiin tarvittavat välineet valmiiksi. Kaappiin ei tule kerätä tarpeettoman paljon välineitä, koska niitä ei voi käyttää enää uudelleen radioaktiivisuuden takia, lisäksi laminaarivirtaus kaapissa estyy. (Lahtinen ym. 2008.)

**Työskentely laminaarivirtauskaapilla.** Laminaarivirtauskaapilla työskenneltäessä tulee pukea päälle lyijyessu, hiussuojat, hihansuojat ja hansikkaat. Myös maskia tulisi käyttää suun edessä, jottei syntyisi roiskeita, jos esimerkiksi tarvitsee puhua. Työskennellessä tulisi välttää puhumista, aivastamista ja tarpeettomia liikkeitä, eikä laminaarivirtauskaapin läheisyydessä saa olla ylimääräisiä henkilöitä liikkumassa. Kaikki liike saa hiukkasia liikkeelle, mikä on uhka valmistuksessa olevalle radiolääkkeelle, tässä tapauksessa leimatuille valkosoluille, joiden tulee olla steriilejä, kun ne injisoidaan takaisin potilaan verenkiertoon. (EANM-guideliness. 2007; Lahtinen ym. 2008; ST-ohje 7.1 2007.)

Työskenneltäessä laminaarivirtauskaapilla tulee valkosolujen erottelua tekevän henkilön toimia aseptisesti, rauhallisesti ja nopeasti. Lisäksi hänen tulee huomioida turvallisuusnäkökohdat. On tärkeää muistaa, että toiminnasta syntyvistä jätteistä kaikki kertakäyttöiset välineet, joilla on käsitelty <sup>99m</sup>Teknetiumia, ovat radioaktiivisia jätteitä. Niitä ei saa laittaa tavallisiin roskeisiin, vaan ne laitetaan radioaktiiviselle jätteelle tarkoitettuihin jäteastioihin. (EANM-guideliness 2007; Lahtinen ym. 2008; ST-ohje 6.2 1999.)

Radiolääkkeen steriiliys varmistetaan pyyhkimällä valmistuksessa käytävien näyteputkien kumitulpat denaturoidulla 80 % alkoholilla. Valkosolujen leimausprosessissa tulee käyttää kertakäyttöisiä neuloja ja ruiskuja, koska kutakin välinettä käytetään vain kerran. (Kämäräinen 2006.)

Laminaarivirtauskaappi on niin sanottu A-luokan tila, jonka tulisi täyttää lääkelaitoksen puhtausvaatimukset erilaisten partikkelien ja mikrobien osalta. Kyseiset puhtauden laatuvaatimukset löytyvät Lääkelaitoksen sivuilta Apteekkien lääkevalmistusta koskien, määräys 4/2006. Laminaarivirtauskaapissa ei saisi olla  $\geq 5 \mu\text{m}$  kokoisia partikkeleita. Laminaarivirtauskaapista otetaan useita eri puhtausnäytteitä. Näytteitä täytyy ottaa useamman kerran ja laskea näytteiden keskiarvot ja verrata niitä sitten lääkelaitoksen ohjeistukseen A-luokan tilan puhtausvaatimuksista. Näytteiden otto tulee dokumentoida. (Apteekkien lääkevalmistus 4/2006.)

Tässä opinnäytetyössä kuvataan vain tutkimuksen alkuosa verinäytteenotosta potilaalta valmiin tuotteen eli leimattujen valkosolujen takaisin injisointiin potilaaseen. Potilaalle tehtävät gammakuvaukset suoritetaan leimattujen valkosolujen takaisin injisoinnin jäl-

keen. Valkosolujen leimaamista radionuklidilla käytetään tulehduspesäkkeiden paikantamiseen, varsinkin silloin, kun potilaalta puuttuvat paikalliset tulehdusoireet tai hänen anatomiset rakenteensa ovat muuttuneet esimerkiksi leikkauksen seurauksena. Leimatut valkosolut kulkeutuvat tulehduspesäkkeeseen, joka kuvannetaan gammakameran avulla. (Becker 2000, 103–106, 109–110; Bergström & Någren 2003, 33; Cousins ym. 2003, 703–705; Lantto 2003, 572–583; Vorne ym. 1987, 883–889.)

Teknetium-99m-radionuklidilla leimatut valkosolut soveltuvat hyvin tulehduksellisten suolistosairauksien, absessien eli märkäpesäkkeiden, sappirakkotulehduksen, luutulehduksen sekä verisuoni-infektion toteamiseen ja mahdollisesti hoidon seurantaan. Menetelmän puutteena on kuitenkin se, ettei sen avulla kyetä saamaan selvyyttä, onko löydetty tulehdus bakteerien aiheuttama vai ei. (Becker 2000, 103–106, 109–110; Cousins ym. 2003; Lantto 2003, 572; Niensted ym. 1999, 2, 267, 413; Vorne ym. 1987, 883–889.)

Tc-99m-radionuklidilla leimattuja valkosoluja voidaan käyttää tulehdusprosessin aktiivisuuden toteamiseen ja hoidon tehon seurantaan. (Vorne ym. 1987, 883–889.) Beckerin (2000, 110) mukaan ainoastaan <sup>111</sup>Indiumilla leimatut valkosolut ovat käyttökelpoisia sairauden aktiivisuuden arviointiin.

Valkosolut on mahdollista leimata joko in-vitro-menetelmällä tai in-vivo-menetelmällä. In-vitro-menetelmässä leimataan erotellut valkosolut kehon ulkopuolella <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO:lla ja in-vivo-menetelmässä injisoidaan potilaaseen granulosityttien pintarakenteisiin kiinnittyvää monoklonaalista vasta-ainetta, johon on liitetty jokin radionuklidi. (Lantto 2003, 572–576.)

Valkosoluihin leimausprosessissa siirtyy 37–47 % <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO-aktiivisuudesta (Joseph, Daman, Enkeroff & Gruner 1986; Peters, Danpure, Osman & ym. 1986). Valkosoluista eniten radioaktiivisuutta siirtyy granulositytteihin (69–78 %), ja aktiivisuus säilyy niissä paremmin kuin muissa valkosoluissa (Peters ym. 1986). Suurin osa (yli 85 %) valkosoluista säilyy elävinä merkintävaiheen ajan <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO-merkinnässä (Schümichen & Schölmerich 1986).

## 4.2 Analyyttinen vaihe

Analyyttiseen vaiheeseen kuuluvat analyysi ja laadunvarmistus sen aikana. Olemme tässä työssä sisällyttäneet analyyttiseen vaiheeseen valkosolujen leimaamisen alkaen näytteenotto ruiskun valmistelusta loppuen valmiin tuotteen antoon takaisin potilaalle. (Tuokko, Rautajoki & Lehto 2008, 7.) Näytteenotto kuuluu preanalyttiseen vaiheeseen, mutta valkosolujen leimaamisen ymmärtämisen helpottamiseksi olemme sisällyttäneet näytteenoton tähän osioon.

**Valkosolujen leimaus.** Valkosolujen leimausprosessissa ennen potilaalta otettavaa verinäytettä valmistetaan näytteenottoruisku laminaarivirtauskaapissa (Liite1: kuvat 1 ja 2). Näytteenottoruisku sisältää ACD-A-antikoagulanttia ja Hemohesiä. ACD-A-antikoagulanttia ja Hemohesiä sisältävästä ruiskusta poistetaan ilma ja vaihdetaan siihen näytteenottoneula 18G (Liite1: kuva 3). Verinäyte otetaan laskimosta potilaan kyynärtaipeesta. Verta otetaan 60 ml:n ruisku täyteen. Ruiskun sisältö sekoitetaan kääntämällä ruiskua muutamia kertoja ylösalaisin varoen samalla ilmakuplien syntymistä. Laadun-tarkkailulomakkeeseen merkitään potilaan paino, ACD-A- ja Hemohes-liuosten tilavuudet sekä verimäärä (Liite1: kuva 4). Sekoitetusta ruiskusta poistetaan kaikki ilma. Tämän jälkeen irrotetaan neula ja poistetaan steriilillä harsolla veri ruiskun suulta. Ruiskuun laitetaan uusi 18G:n neula (Liite1: kuva 5).

Veren annetaan sedimentoitua (sedimentaatio tarkoittaa laskeutumista eli saostuman muodostumista) (Niensted ym. 1999, 506.) huoneenlämmössä ylösalaisin käännettyssä näytteenottoruiskussa pystyasennossa, kunnes punasolupatsaan korkeus on 50–65 % koko patsaan korkeudesta. Seisotusaika on korkeintaan 60 minuuttia. Sedimentoituminen voi tapahtua nopeamminkin, jopa 30 minuutissa (Liite1: kuva 6). Sedimentoitumisen jälkeen neula taivutetaan 90 asteen kulmaan. Neula työnnetään ruiskua kääntelemättä 30 ml:n sentrifugiputkeen, johon on laitettu ilmastusneula (Liite1: kuva 7). Ruiskua painetaan kohti mäntää, kunnes valkosolut sisältävä plasma on siirtynyt sentrifugiputkeen. Samalla varotaan punasolujen pääsyä mukaan (Liite1: kuva 8 ja 9).

Putkea sentrifugoidaan 5 minuuttia 900 rpm, valkosolut erottuvat putken<sup>1</sup> pohjalle (rpm= Rotations Per Minute eli kierrosta minuutissa) (Liite1: kuvat 10 ja 11). Ruiskun

ja 18G-neulan avulla siirretään verihiutalerikas supernatanttiplasma uuteen 30ml:n sentrifugiputkeen<sup>2</sup> varoen valkosolujen tulemista mukaan (Liite1: kuvat 12 ja 13).

Sentrifugiputki<sup>2</sup> sentrifugoidaan 5 minuuttia 3500 rpm, jolloin verihiutaleet erottuvat putken pohjalle ja supernatanttiin jää vain soluton plasma (Liite1: kuvat 14 ja 15). Supernatantti tarkoittaa sakan päälle sentrifugoinnin tai saostumisen jälkeen jäänyttä nestekerrosta (Niensted ym. 1999, 547). Kohdan 1 valkosolunappi suspensoidaan varovasti. Mikäli suspensointi on vaikeaa, voidaan putkeen siirtää 1 ml putken<sup>2</sup> supernatanttia, joka on solutonta plasmaa (Liite1: kuvat 16 ja 17). Suspensioiminen tarkoittaa kiinteän aineen ja nesteen sekoittamista keskenään (Niensted ym. 1999, 548).

Ceretec:n leimaus tehdään valmistajan ohjeiden mukaan radiofarmasiakaapissa lisäämällä 600 MBq Tc-99m-perteknetaattia 6 ml:ssa fysiologista keittosuolaliuosta kaupalliseen HM-PAO-pulloon (Ceretec). Valkosolususpensioon (sisältää valkosolut ja solutoman plasman) lisätään 4 ml (500 MBq) <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO-kompleksia ja putkea sekoitetaan varovasti (Liite1: kuvat 18 ja 19). Putki<sup>1</sup> inkuboidaan huoneenlämmössä 10 minuuttia (Liite1: kuva 20). Inkuboiminen tarkoittaa tasalämmössä pitämistä. (Pienehkö sivistyssanakirja 2008. )

Inkuboituneeseen putkeen<sup>1</sup> lisätään 10 ml supernatanttia putkesta<sup>2</sup> (Liite1: kuvat 21 ja 22). Putkea<sup>1</sup> sekoitetaan varovasti (Liite1: kuva 23) ja sentrifugoidaan 5 minuuttia 700 rpm, jotta saadaan valkosolut erilleen (Liite1: kuvat 24 ja 25). Supernatantti imetään mahdollisimman tarkasti talteen (Liite1: kuva 26). Valkosolujen leimautuminen varmistetaan aktiivisuus-mittauksella annoskalibraattorissa, eikä se saa poiketa enempää kuin  $\pm 5$  %. Mittaustulos (A) kirjataan ylös (Liite1: kuva 27), jotta tiedetään potilaan saaman aktiivisuuden määrä. Supernatantti, joka sisältää leimatut valkosolut, suspensoidaan huolellisesti 5 ml:aan supernatanttia putkesta<sup>1</sup> (Liite1: kuvat 28–30). Mikäli supernatanttia ei ole riittävästi, voi suspensointiin käyttää steriiliä keittosuolaliuosta. Solususpensio vedetään ruiskuun ja mitataan sen aktiivisuus (B) annoskalibraattorilla (Liite1: kuva 31). Injisoitava aktiivisuus on aikuisille 400 MBq (Liite1: kuva 32). Leimausprosentti lasketaan:  $L \% = [ B / ( A + B ) ] \times 100 \%$ . Leimautumisprosentti voi vaihdella välillä 20–90.

Leimatut valkosolut injisoidaan takaisin potilaan laskimoverenkiertoon. Injektio- paikkana käytetään mieluiten kyynärtaipeen laskimoa. Injektio tulee tehdä hitaasti, noin 30 sekunnissa. Tämän jälkeen kirjataan potilaalle injisoidun radiolääkkeen nimi ja aktiivisuus potilastietojärjestelmään. (EANM-guidelines 2007; Husso ym; Vorne ym. 1987, 883–889.)

#### 4.3 Postanalyttinen vaihe

Postanalyttiset vaiheet tarkoittavat niitä työvaiheita, jotka tapahtuvat valkosolujen takaisin injisoinnin jälkeen. Työvaiheet, jotka tapahtuvat takaisin injisoinnin jälkeen tu- lehduspesäkkeiden gammakuvauksessa ovat potilaan kuvaaminen gammakameralla, saatujen kuvien käsittely ja tallentaminen sekä lääkärin työpanos tulosten diagnostisoin- nissa sekä käytettyjen työtilojen puhdistus ja tarvittavat kirjaukset.

Ylijäänyt osa leimatuista valkosoluista talletetaan siksi aikaa, että varmistutaan tuotteen mikrobiologisesta puhtaudesta. Radiolääkkeen mikrobiologista puhtautta voidaan epäil- lä, jos potilas reagoi annettavaan radiolääkkeeseen, tällöin pyydetään radiolääkkeestä steriilisyystesti. Steriilisyystesti tehdään ottamalla radiolääkkeestä ja sen laimentami- seen käytetystä keittosuolaliuoksesta tai tislatus- ta vedestä näytteet veriviljelypulloon, jotka tutkitaan mikrobiologian laboratoriossa. (Romppainen 2002.)

## 5 OPINNÄYTETYÖN AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä opinnäytetyössä etsitään uusinta tietoa valkosolujen leimaamisesta <sup>99m</sup>Teknetiumilla in-vitro-menetelmää käyttäen, käyttäen kirjallisuuskatsausta menetel- mänä. Kirjallisuuskatsauksessa kootaan tietoa rajatulta alueelta, yleensä katsauksella pyritään vastaamaan johonkin tutkimusongelmaan tai kysymykseen. Siihen kootaan tieteellistä tietoa, mikä tarkoittaa, että tiedon tulee olla julkista, kaikkien luettavissa, arvioitavissa ja käytettävissä. (Leino-Kilpi 2007.)



Kirjallisuuskatsauksen avulla saadaan käsitys siitä, millaista aineistoa on aiheesta olemassa ja millainen on kootun aineiston laatu sisällöltään ja mitä menetelmiä sen tuottamiseksi on käytetty. Kirjallisuuskatsaukseen valittavat tutkimukset/aineistot valitaan ja analysoidaan tiukkojen kriteerien mukaan. Kirjallisuuskatsaukseen pyritään löytämään alkuperäistutkimuksia, joista huomioidaan niissä käytetyt menetelmät, sovellettavuus ja käytettävyys. Laadukas alkuperäistieto nostaa kirjallisuuskatsauksen laatua. (Khan ym. 2003, Johansson 2007, 3–9.) Löysimme tuotokseen kaksi kirjalähdettä, yhden kansainvälisen ohjeen ja yhden lääkelaitoksen ohjeen aikaväliltä 2000–2010.

## 5.1 Aineiston hankinta

Valkosolujen leimaamisesta teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen on haettu tietoa käyttäen hyväksi terveysalan erilaisia tietokantoja. Lisäksi on käytetty manuaalista hakua KYS:n klinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön ammattikirjallisuuden osalta. Aineiston hankintaan on käytetty Savonia-ammattikorkeakoulun terveysalan-tietojärjestelmiä: Aapeli, Medic, Medline ja terveysportti. Toimivista tietojärjestelmistä on keskusteltu Savonia-ammattikorkeakoulun terveysalan kirjaston informaatikon kanssa.

Hakusanoina käytettiin seuraavia asiasanoja: valkosolut / leucocytes, verisolut / blood cells, leimaaminen / labeling or labeled, <sup>99m</sup>Tc / teknetium, radionuklidi kuvaaminen / radionuclide imaging, isotooppilaboratoria / nuclear medicine department, isotooppilääketiede / nuclear medicine, isotooppitutkimukset / radionuclide imaging, radiokemian laboratorio / radiochemistry laboratory, tulehdusreaktio / inflammation reaction ja granulocytes. Saadut hakutulokset seulottiin laadittujen valintakriteerien mukaan (Liite 3). Kriteerien perusteella valitut aineistot koottiin liitteenä olevaan taulukkoon (Liite 2). Valitusta aineistosta tehtiin yhteenveto.

## 5.2 Aineiston analyysimenetelmä

Sisällönerittely on menetelmä, jonka avulla voidaan analysoida kirjoitettua tai suullista tietoa. Sen avulla tarkastellaan asioita ja niiden merkityksiä ja yhteyksiä toisiinsa. Sisällönerittelyn avulla voidaan kuvata johonkin aiheeseen liittyvän dokumenttiryhmän sisäl-

töä ja sisältöjen välisiä yhteyksiä. Sisällönerittelyssä tiivistetään tutkittavasta aineistosta tutkittavaan aiheeseen liittyvät keskeiset asiat. Olennaista on löytää tutkimusaineistosta samanlaisuudet ja erilaisuudet sekä hahmottaa asioiden yhteydet toisiinsa. (Latvala & Vanhanen-Nuutinen 2001, 21–29.)

Aineiston analyysimenetelmänä käytettiin sisällönerittelyä. Aineisto analysoitiin siten, että verrattiin eri lähteiden antamia tietoja valkosolujen leimaamiseen liittyvistä asioista arvioiden lähteiden luotettavuutta ja yhteneväisyyttä. Katsaus koottiin käyttäen lähteinä luotettavimpia aineistoja. (Hirsjärvi 1997, 210.) Tuotoksen aineistoa oli suppea ja olemme joutuneet vertamaan sen yhden pitävyyttä ennen vuotta 2000 kirjoitettuihin lähteisiin.

Tämän opinnäytetyön teoreettinen tausta on muodostettu käyttäen apuna keskeisiä käsitteitä ja rakennettu siten kokonaiskuvaa valkosolujen leimaamisesta  $^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidilla in-vitro-menetelmällä. Keskeisiä käsitteitä ovat valkosolut,  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumin, aseptiikka, säteilyturvallisuus, leimaaminen ja in-vitro-menetelmä. Sisällönerittelyn avulla pyrittiin luomaan hajanaisesta aineistosta selkeä ja tiivis kokonaisuus, joka olisi myös mahdollisimman looginen. (Kyngäs & Vanhanen 1999, 3–12; Tuomi & Sarajärvi 2004.)

### 5.3 Uusin tieto valkosolujen leimaamisesta teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen

**Yleistä.** Radiolääkkeiden valmistuksessa tulee huomioida säteilyturvallisuus ja aseptiset toimintatavat. Säteilyvaaraan vaikuttaa käsiteltävä radioaktiivinen aine. Erityistä huomiota tulee kiinnittää kontaminaatioiden ehkäisemiseen ja jätehuoltoon. Laadunvalvontaa tulee toteuttaa jatkuvasti sellaisilla menetelmillä, joiden avulla voidaan todistaa, että käytetty valmistustapa johtaa vaadittuun tulokseen. Radiolääkkeitä saa valmistaa vain tehtävään koulutettu henkilökunta. Koulutukseen tulisi sisältyä radiolääkkeiden valmistus- ja laadunvalvontamenetelmät. Työntekijän tulee hallita myös työprosessin dokumentointi, oikeat työtavat, farmaseuttinen mikrobiologia ja mikrobiologinen valvonta. Radiofarmasianlaboratoriossa työskennellessä tulee noudattaa aseptisiä työtapoja. (EANM-guideliness 2007.)

Radiolääkkeitä valmistettaessa kaikkien tuotteiden tulee olla tunnistettavissa. Radiolääkeruiskut tulee olla nimetty. Ruiskusta täytyy löytyä potilaan nimi, valmisteen nimi, radioaktiivisuuden määrä ja valmistusaika ja kansainvälinen symboli ruiskun sisältämästä radioaktiivisesta aineesta. Kunkin potilasannoksen tulee vastata hänelle määrättyä radiolääkettä. (EANM-guideliness 2007.)

**Valkosolujen leimaaminen teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen.** Valmistettaessa radiolääkettä, jonka osana on ihmisen soluja, tulee suorittaa kerrallaan vain yhden potilaan radiolääkkeen teko, jotta estettäisiin mahdolliset sekaannukset. Radiolääkkeestä, jossa on käytetty ihmisen soluja, tulee laskea leimautumisen tuotto, varmistaa radiokemiallinen puhtaus ja varmistaa että solut ovat elinkelpoisia. Ennen leimattujen solujen antoa tulee varmistaa potilaan henkilöllisyyden yhdenpitävyys radiolääkkeen kanssa. (EANM-guideliness 2007.)

Valkosolut voidaan leimata joka in-vitro tai in-vivo-menetelmällä. Leimatut valkosolut kulkeutuvat varsin hyvin tulehdusalueelle. Tulehduspesäkkeitä voidaan yrittää paikantaa myös <sup>67</sup>Galliumsitraatilla, humaani immunoglobuliinilla (HIG), nanokolloidilla ja <sup>18</sup>F-fluorideoksiglukoosilla (FDG). Näiden aineiden ongelmana on kuitenkin se, että ne kulkeutuvat alueille lisääntyneen permeabiliteetin johdosta, eikä välttämättä tulehduksen johdosta. (Lantto 2003, 572–583.)

Valkosolujen leimaus voidaan tehdä in-vitro-menetelmällä, jolloin erotellut valkosolut leimataan <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO:lla tai <sup>111</sup>In-oksiinilla. Vastaavasti in-vivo-menetelmässä käytetään monoklonaalisia vasta-aineita, jotka reagoivat granulosityttien pintarakenteisiin. Käytettäessä in-vitro-menetelmää on valkosolut eroteltava veren muista soluista, koska muutoin myös muut veren solut leimautuisivat. Valkosolut kertyvät tulehdusalueelle aktivoituneen endoteelin ja kemotaktisten tekijöiden vaikutuksesta. (Lantto 2003, 572–583.)

<sup>99m</sup>Teknetiumin hyvänä puolena on sen hyvä kuvannettavuus ja alhainen säderasitus. Huonona puolena verrattuna <sup>111</sup>indiumiin on se, että <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO-valkosolusidos ei ole kovin vahva, vaan valkosoluista eluoituu <sup>99m</sup>teknetiumia pois noin 7 % tunnissa. (Lantto 2003, 572–583.)

**Työtavat.** Valmistettava radiolääke tulee suojata mahdollisilta kontaminaatioilta. Radiolääkettä valmistettaessa tulee huolehtia, ettei tapahdu kontaminaatiota välineiden kautta. Tavaroita, jotka eivät täytä laatuvaatimuksia, ei tule käyttää radiolääkkeiden valmistuksessa. Valmistuksessa tulee noudattaa valmistajan antamia ohjeita niin  $^{99m}\text{Tc}$ -generaattorin kuin kittien osalta. Kumitulpat, jotka joudutaan läpäisemään neulalla, tulee desinfioida ennen kumitulpan läpäisyä. Desinfiointiaineen tulee haihtua kumitulpasta kokonaan pois ennen pistoa. Käytettävät lyijysuojat tulee puhdistaa ennen käyttöä mielellään 70 % etanolilla tai isopropyylialkoholilla. Niistä tulee myös varmistaa, etteivät ne ole kontaminoituneet. Radiolääkkeiden valmistuksessa tulee noudattaa aseptisia työtapoja. (EANM-guideliness 2007.)

**Työtila.** Radiofarmasian laboratorion toiminnassa ja huonetilojen suunnittelussa ja toteutuksessa on noudatettava lakisääteisiä vaatimuksia. Työtilalle asetettavat vaatimukset riippuvat toiminnan laadusta. Radiolääkevalmistusta varten täytyy työtilassa olla laminaarivirtauskaappi, joka on varustettu HEPA- tai HESPA-ilmansuodattimella. Lisäksi koko tilan ilmanvaihdon on sovelluttava lääkevalmistukseen. Laminaarivirtauskaappi tulee olla sijoitettu siten, että sen ohitse ei kuljeta. Ennen leimaustilaan, eli puhdastilaan, siirtymistä tulisi olla eteinen, joka on alipaineinen suhteessa leimaustilaan. Eteisen tulee olla ylipaineinen suhteessa muuhun laboratoriotilaan. Solujen leimauksen aikana tulisi leimaustilan olla suljettuna muusta laboratoriotilasta. (EANM-guideliness 2007; Karonen 2003, 678–680.)

Työtilan puhtautta tulee valvoa pienhiukkasten ja bakteerien leviämisen ehkäisemiseksi. Ensiarvoisen tärkeää on pyrkiä estämään se, että työtilaan ei pääse haitallisia hiukkasia. Työskentelytilassa ei saa olla mitään biologista materiaalia, lukuun ottamatta leimattavia ihmisen soluja. Soluja leimattaessa käytettävänä tulisi olla luokan A puhdastila. Työtilan ympäristön tulisi olla vähintään tasoa D. Työtilan ja sen ympäristön puhtautta tulee seurata mikrobiologisen laadun kannalta. (EANM-guideliness 2007.)

Olosuhteiden seuranta lääkevalmistustiloissa tulee järjestää asianmukaisesti ja mahdollisten olosuhdepoikkeamien vaikutus lääkkeen laatuun tulee selvittää. Mitta- ja muiden laitteiden toimivuudesta, joita lääkevalmistuksessa käytetään, tulee varmistua säännöllisin väliajoin. (Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 7/2007.)

**Laadunvalvonta, laitteet ja tarvikkeet.** Radiofarmasian laboratoriossa, jossa valmistetaan radiolääkkeitä, tulee päivittäin tarkistaa annoskalibraattorit. Tausta-aktiivisuus pitäisi tarkistaa aina, kun annoskalibraattoria on käytetty. Jos tausta-aktiivisuus on lisääntynyt, tulee selvittää sen aiheuttaja. Kaikkia laitteita, joita käytetään radiolääkkeiden valmistuksessa, tulee huoltaa ja kalibroida sekä valvoa niiden toimintakuntoa. (EANM-guideliness. 2007.)

Käyttötilanteessa olevien kriittisten vaakojen ja lämpömittareiden toimivuus tulee tarkistaa ja asianmukaiset huollot ja kalibroinnit tulee tehdä säännöllisesti. Laitteet, jotka on poistettu käytöstä tai ovat epäkunnossa, tulee merkitä selkeästi ja poistaa työtiloista. (Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 7/2007.)

**Radiolääkkeiden laadunvalvonta ja säilyttäminen.** Radiolääkkeiden laadunvalvonnalliset toimet tulee olla kirjallisesti ja yksityiskohtaisesti kuvattu. Radiolääkkeen valmistuksessa tulee noudattaa huolellisesti valmistajan antamia ohjeita. Radiolääkkeen tulee olla kuumetta aiheuttamaton, steriili, sen pH:n tulee olla ihmiselle sopiva, sen tulee olla radiokemiallisesti puhdas ja se ei saa sisältää mitään bakteerien aiheuttamia myrkkyjä. (EANM-guideliness 2007.)

Radiolääkkeiden valmistus tulee dokumentoida, jotta voidaan jäljittää jälkeenpäin siinä mahdollisesti tapahtuneet virheet. Ohjeet kirjaamiskäytännöistä tulee olla kirjallisina. Ohjeet tulee tarkistaa vähintään joka toinen vuosi. Ennen radiolääkkeen antoa potilaalle tulee varmistaa sen sisältämän radioaktiivisuuden määrä. Lisäksi aktiivisuuden määrä tulee kirjata ylös. Potilaalle annettavasta radiolääkkeestä tulee tarkistaa se, että kyseessä on oikea radiolääke ja se, ettei ole havaittavissa selvää hiukkaskontaminaatiota. (EANM-guideliness 2007; Karonen 2003, 678–680.)

Valmiit radiolääkeaineet tulee säilyttää valmistajan ohjeiden mukaisesti ja ne tulee käyttää ennen viimeistä käyttöpäivää. Vanhentuneet radiolääkeaineet tulee poistaa käytöstä radioaktiivisten aineiden poistamista koskevan ohjeen mukaan (Karonen 2003, 678–680.)

Lääkkeiden varastointitilan tulee olla kulunvalvonnan piirissä. Lääkkeiden varastointitilan avaimet ja kulunvalvonta tulee järjestää niin, ettei asiattomat pääse tiloihin. Lääk-

keet tulee säilyttää oikeanlaisissa säilytysolosuhteissa ja säilytysolosuhteita tulee seurata dokumentoidusti. Lääkkeet tulee säilyttää erillään muista välineistä ja tuotteista. (Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 7/2007.)

## 6 POHDINTA

Valkosolujen leimaaminen on haasteellinen työprosessi, jossa työntekijällä tulee olla laaja tietämys käytettävästä radioaktiivisesta aineesta, laboratoriotekniikoista, säteilyturvallisesta työskentelystä, steriilien lääkeaineiden valmistuksesta ja lääkevalmistukseen liittyvästä laadunvalvonnasta. Emme löytäneet uutta tietoa valkosolujen leimaamisesta teknetium-99m-radionuklidilla in-vitro-menetelmää käyttäen leimausprosessin preanalyttisestä ja postanalyttisestä vaiheesta.

### 6.1 Opinnäytetyön luotettavuus

Kirjallisuuskatsaukseen pyritään löytämään alkuperäistutkimuksia, joista huomioidaan niissä käytetyt menetelmät, sovellettavuus ja käytettävyys. Laadukas alkuperäistieto nostaa kirjallisuuskatsauksen laatua ja luotettavuutta. (Khan ym. 2003.) Tuotokseen kelvollisia lähteitä löytyi vähän. Lähteitä oli runsaasti tulehduspesäkkeiden kuvantamisesta, mutta vähänlaisesti varsinaisesta leimaamisesta. Tuotoksessa kävimme läpi uusia tietoa valkosolujen leimausprosessin mukaisessa järjestyksessä. Aineistona olemme käyttäneet vain luotettavina pitämiämme lähteitä. Pre- ja postanalyttisiin työprosessin vaiheisiin emme löytäneet tietoa.

Tämän opinnäytetyön luotettavuutta vähentää vähäinen aikaisempi tietämyksemme valkosolujen leimaamisesta ja radioaktiivisista aineista. Ongelmana on ollut se, ettei aiheeseemme liittyen löytynyt aikaväliltä 2000–2010 tutkimustietoa ja eikä alkuperäistutkimuksia.

## 6.2 Opinnäytetyön eettisyys

Tutkimuksen eettisyydellä liittyen tiedon hankintaa ja julkaisuun tarkoitetaan, että kenenkään toisen tekstiä ei saa kopioida eikä kummankaan tutkimuksen tekijän osuutta saa vähätellä, eikä yhteistyönä tehtyä tutkimusta saa julkaista missään vain omissa nimissään, vaan on mainittava kaikki tutkimuksen tekijät. Käytetyistä lähteistä tulee olla tekstissä ja lähdeluettelossa asianmukaiset merkinnät. Tutkimuksen raportoinnin tulee olla rehellistä eikä tutkimuksen tuloksia saa vääristellä eikä niitä saa esittää harhaanjohtavasti. (Hirsjärvi, Remes & Sajavaara 2000, 25–28.) Tutkimuksen tekemiseen on tarvittu lupa, joka on liitteenä 4.

Olemme koonneet tämän opinnäytetyön kirjallisuuslähteiden pohjalta. Olemme merkinneet tekstiin ja lähdeluetteloon lähdeviitteet käyttämistämme lähdeaineistoista. Olemme koonneet opinnäytetyön tuotoksen parhaan ymmärryksemme mukaan.

## 6.3 Opinnäytetyöprosessi

Halusimme tehdä opinnäytetyön, jossa oppisimme itsellemme jotain uutta tietoa. Olimme kumpikin kiinnostuneet isotooppilääketieteestä. Aiheen saimme Kuopion yliopistolaisen sairaalan kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksiköltä kyselyämme olisiko radiolääkkeiden valmistukseen liittyvää opinnäytetyön aihetta. Opinnäytetyön tuotokseen kokosimme uusimman löytämämme tiedon valkosolujen leimaamisesta radioaktiivisella <sup>99m</sup>tekniumilla, käyttäen tiedon jäsentelyn apuna laboratoriotutkimusprosessin mallia.

Alun perin oli tarkoitus tehdä systemaattinen kirjallisuuskatsaus valkosolujen leimaamiseen radioaktiivisella <sup>99m</sup>Teknetiumilla. Opinnäytetyöprosessin edetessä havaitsimme aineiston haun yhteydessä, ettei systemaattinen kirjallisuuskatsaus tulisi kyseeseen, koska löytämämme alkuperäistutkimukset eivät vastanneet systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vaatimuksia. Tämän vuoksi päädyimme tekemään kirjallisuuskatsauksen aiheesta. Teoreettisessa taustassa käytimme lähdeaineistona valkosolujen leimaamista sääteleviä lakeja, asetuksia, ST-ohjeita ja määräyksiä, koska ne olivat oleellinen osa valkosolujen leimausprosessia. Kehityimme työtä tehdessämme tiedon hakemisessa, tekstin käsittelyssä sekä ATK-taidoissa, kuten Microsoft Office Word 2007 ja Microsoft

Office Excel 2007-ohjelmien käytössä. Lisäksi harjaannuimme hakemaan tietoa erilaisista lähdemateriaaleista ja tietokannoista.

Opinnäytetyö lisää mielestämme eri ammattiryhmien välistä tietämystä valkosolujen leimausprosessista. Opinnäytetyön toivomme vaikuttavan parantavasti valkosolujen leimausprosessin laatuun ja lisäävän työntekijöiden työturvallisuutta.

Tietämyksemme valkosolujen leimaamisesta <sup>99m</sup>Teknetiumilla on lisääntynyt merkittävästi alun ”ei mitään tietoa asiasta” nykyiseen varsin hyvään tietotasoon. Edellä mainitusta syystä jouduimme hakemaan paljon tietoa ja kirjaamaan niitä ylös. Valmiiseen opinnäytetyöhön karsimme paljon kirjoitettua tietoa pois. Poistetut kirjoitukset olivat työn tekemisen ja työstämisen kannalta oleellisia, mutta lopullisen tuotoksen kannalta ne olivat vain ylimääräistä tietoa. Leimausprosessin hahmottaminen on vienyt runsaasti aikaa ja prosessin syvällisempi ymmärtäminen on tapahtunut vasta tämän opinnäytetyöprosessin loppumetreillä. Oivalluksena ovat olleet valkosolujen erottelun osalta painovoiman ja keskipakovoiman vaikutukset valkosolujen leimausprosessissa. Tärkeää oli ymmärtää, että verinäytteen sedimentaatiossa maanvetovoima vaikuttaa siten, että ainesosat painuvat ruiskun pohjalle kerroksittain niiden massan määräämässä järjestyksessä ja ovat siten eroteltavissa. Massaltaan suurempien ainesosasten painuminen sentrifugiputken pohjalle aiheutui puolestaan sentrifugissa keskipakovoiman vaikutuksesta ja ainesosat pysyivät myös erillään sentrifugoinnin jälkeenkin, koska niihin vaikuttaa maan vetovoima.

Näytteen sekoittaminen tietyissä tilanteissa on käsittääksemme tärkeää, jotta saadaan kasvatettua sellaisten ainesosien reagointipinta-alaa, joiden tulisi reagoida keskenään. Toisaalta ainesosasia ei saa jättää liian pitkäksi aikaa seisomaan, koska muutoin alkaa tapahtua liiallisessa määrin ei toivottuja reaktioita. Koko leimausprosessi perustuu oikeastaan maanvetovoiman, keskipakovoiman vaikutuksiin ja siihen, että pyritään antamaan mahdollisuudet halutulle kemialliselle reaktiolle ja estämään ei toivotut reaktiot.

Olemme paneutuneet siihen, millaisia valkosoluja on ihmisen elimistössä ja mikä on kunkin valkosolutyypin tehtävä elimistön immuunipuolustusjärjestelmässä. Olemme selvittäneet millaisia tulehdustyyppisiä on olemassa ja opetelleet mikä on tulehduksen ja infektion ero.



Olemme perehtyneet teoriassa kuinka radioaktiivista  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumia tulee käsitellä ja mitkä ovat sen ominaisuudet ja kuinka voidaan suojautua  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumin lähettämältä säteilyltä. Olemme myös oppineet sen mikä osa  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumin lähettämästä säteilystä on vaarallisinta ja mikä vähemmän vaarallista.  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumiin tutustuessamme olemme myös perehtyneet säteilyn käyttöön liittyviin poikkeaviin tilanteisiin ja matala-aktiivisen jätteen käsittelyyn.

Olemme syventyneet parhaan kykymme mukaan valkosolujen leimaamiseen ja oppineet monia keinoja, joilla pyritään steriiliin tuotteeseen  $^{99m}\text{Tc}$  teknetiumilla leimattuihin valkosoluihin. Aseptiseen työskentelyyn vaikuttaa moni asia lähtien työntekijän henkilökohtaisesta hygieniasostasta ja terveydestä, oikeisiin työtapoihin ja työtiloihin.

Olemme oppineet teoriassa kuinka laadunvarmennusta toteutetaan valkosolujen leimausprosessin eri vaiheissa dokumentoinnin, kromatografian ja aktiivisuusmittausten muodossa. Lisäksi valvotaan myös työtilojen puhtautta.

Tutkimuksen tekemisestä olemme oppineet, että se vaatii syvää perehtymistä tutkittavaan asiaan, tiukkaa tutkimusalueen rajaamista ja erityisesti se vaatii lujaa tahtoa ja periksiantamattomuutta tutkijalta monien ongelmien ratkaisemiseksi ja nöyryyttä pyytää tarvittaessa apua itseään viisaammilta ihmisiltä.

Havaitsimme tätä opinnäytetyötä tehdessämme, että valkosolujen leimausprosessiin liittyy useita tekijöitä, jotka voivat vaarantaa leimattujen valkosolujen steriiliyden. Näitä tekijöitä ovat väärät työtavat, vääränlaiset paineolosuhteet, ilmanpyörteet ja leimaustilan ohikulku, pienhiukkaset ja leimaustilan epäpuhtaudet, pakettien aukaisu leimaustilassa, työntekijästä irtoavat partikkelit ja roiskeet, kontaminoituneet neulat ja ei steriilit kumitulpat käytettävissä putkissa. Työntekijälle vaaraa aiheuttivat väärät työtavat aiheuttaen kontaminaatiovaaran ja tarpeettoman ionisoivalle säteilylle altistumisen.

Valkosolujen leimaamisesta voisi tehdä jatkotutkimusta liittyen eri vaaratekijöiden vaikutukseen leimattuihin valkosoluihin, käyttäen apuna hiukkasnäytteitä tai tutkimalla käytettyjä työtapoja.

## LÄHTEET

**Abdelhamid, H. E.** 2001. Mechanism of radiopharmaceutical localization. 1. Nuclear medicine, 2. radionuclide imaging. Germany. Springer.

**Apteekkien lääkevalmistus 4/2006.** Lääkelaitos. Määräys 4/2006.

**Becker, W.** 2000. Imaging infection and inflammation. C. Schiepers (toim.) Diagnostic nuclear medicine. Berlin. Springer, 103- 106, 109–110.

**Bergström, K. & Någren, K.** 2003. Radiolääkkeet. Teoksessa A. Sovijärvi, A. Aho-  
nen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.)  
Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 29–39.

**Cousins, C., Voutnis, D. & Peters, A.** 2003. Undiagnosed fever. A. Peters (toim.) Nuc-  
lear medicine in radiological diagnosis. London. Martin Dunitz, 703–705.

**EANM-guideliness.** 2007. Guidelines on current good radiopharmacy practice  
(cGRPP) in the preparation on radiopharmaceutical. cGRPP-guidelines, version 2  
March 2007. EANM Radiopharmacy Committee.

**Haug, E., Sand, O., Sjaastad, Ø. V. & Toverud, K.C.** 1999. Veri ja immuunijärjes-  
telmä. Ihmisen Fysiologia. Suom. K. Siliman. Helsinki. WSOY.

**Hirsjärvi, S., Remes, P. & Sajavaara, P.** 2000. Aineiston analyysi, tulkinta ja johto-  
päätökset. Tutki ja kirjoita. 6. painos. Helsinki. Kustannusosakeyhtiö Tammi.

**Husso, K., Kauppinen, E. & Timonen, K.** (Ei valmistusvuotta) Tulehduspesäkkeen  
gammakuvaus. Kuopion yliopistollinen sairaala. Menetelmäohje.

**Johansson, K.** 2007. Kirjallisuuskatsaukset – Huomio systemaattiseen kirjallisuuskat-  
saukseen. Teoksessa K. Johansson, A. Axelin, M. Stolt & R-L. Ääri (toim.) Systemaat-  
tinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turku. Turun yliopisto, hoitotieteen laitoksen  
julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. Sarja A51, 3–9.

**Jonsson, A.** 2005. Aseptiikka. Teoksessa E. Karhumäki, A. Jonsson & M. Saros (toim.) Mikrobit hoitotyön haasteena. Helsinki. Edita Prima Oy, 54–79.

**Joseph, K., Damann, V., Engeroff, G. & Gruner, K. R.** 1986. Markierung von Leukozyten mit <sup>99m</sup>Tecnetium-HM-PAO. Erste klinische Ergebnisse. NucCompact 17: 277–283.

**Karhumäki, E.** 2005. Mikrobihyökkäys elimistöön. Teoksessa E. Karhumäki, A. Jonsson & M. Saros (toim.) Mikrobit hoitotyön haasteena. Helsinki. Edita Prima Oy, 34–38.

**Karonen, S.-L.** 2003. Radiolääkeaineiden valmistus ja varastointi laboratoriossa. Teoksessa A. Sovijärvi, A. Ahonen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 678–680.

**Karttunen, T., Soini, Y. & Vuopala, K.** 2005. Tautioppi. Helsinki. Edita Publishing Oy.

**Khan, K.S., Kunz, R., Kleijnen, J. & Antes, G.** 2003. Systematic review of support evidence-based medicine. How to review and apply findings of healthcare research. London. The Royal Society of Medicine Press Ltd.

**Korpela, H.** 2004. Isotooppitutkimukset. Teoksessa O. Pukkila (toim.) Säteilyn käyttö. Säteily- ja ydinturvallisuus 3. Helsinki. Säteilyturvakeskus, 225–228.

**Koskinen, M. & Savolainen, S.** 2003a. Radioaktiivinen hajoaminen, säteilyn ja aineen vuorovaikutus sekä käytetyt radionuklidit. Teoksessa A. Sovijärvi, A. Ahonen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 24–29.

**Koskinen, M. & Savolainen, S.** 2003b. Gammakuvaus ja muut isotooppimittaukset. Teoksessa A. Sovijärvi, A. Ahonen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 40–48.

**Kyngäs, H. & Vanhanen, L.** 1999. Sisällönanalyysi. *Hoitotiede* 11(1), 3–12.

**Kämäräinen, E.-L.** 2006. Radiolääkkeiden valmistustilat. Radiofarmasian koulutuspäivämuistio. 17.11.2006.

**Lahtinen, S., Kuikka, J. & Timonen K.** 2008. Steriilien radiolääkkeiden valmistus radiofarm 2000 radiofarmasiakaapissa. Kuopion yliopistollinen sairaala. Työohje 1/2007.

**Lahtinen, S., Romppainen, E.-L. & Vanninen, E.** 2003. Leukosyyttien leimaus. Kuopion yliopistollinen sairaala, kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Menetelmäohje.

**Lantto, T.** 2003. Tulehduspesäkkeen gammakuvaus. Teoksessa. A. Sovijärvi, A. Ahonen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.) *Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede*. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 572–583.

**Latvala, E. & Vanhanen-Nuutinen, L.** 2001. Laadullisen hoitotieteellisen tutkimuksen perusprosessi: Sisällönanalyysi. Teoksessa S. Janhunen & M. Nikkonen (toim.) *Laadulliset tutkimusmenetelmät hoitotieteessä*. Helsinki. WSOY, 21–29.

**Leino-Kilpi, H.** 2007. Kirjallisuuskatsaus – Tärkeää tiedon siirtoa. Teoksessa K. Johansson, A. Axelin, M. Stolt & R.-L. Ääri (toim.) *Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen*. Turku. Turun yliopisto, hoitotieteen laitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. Sarja A51, 2.

**Lääkelaitos** 2008. Valmisteyhteenveto. Drytec<sup>TM</sup> radionuklidigeneraattori. Ihmiselle tarkoitettujen lääkevalmisteiden yhteenvedot. Luettu 3.8.09. Päivitetty 9.6.2008. <http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humspc/2/59322.shtml>

**Lääkelaki 1987/395.** Finlex ajantasainen lainsäädäntö. Luettu 12.5.2009. <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395>

**Niensted, W., Rautiainen, E., Pernaa, M. & Salmi, U.** 1999. Lääketieteentermit. Duodecimin selittävä suursanakirja. 3. painos. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim.

**Nienstedt, W., Kellosalo, J. & Pirttimaa, H.** 2007. Lääketieteen termit. Duodecimin selittävä suursanakirja. 5. painos. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim.

**Niskanen, E.** 1996. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa T. Ruutu, A. Rajamäki & T. Krusius (toim.) Veritaudit. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 13–22.

**Peters, A. Danpure, H. J., Osman, S. ym.** 1986. Clinical experience with  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylepropylene-amineoxine for labelling of leucocytes and imaging inflammation. *Lancet* 2: 946–949.

**Pienehkö sivistyssanakirja.** 2008. i-alkuiset sanat. Luettu 7.5.2010. Päivitetty 25.8.2008. <http://www.cs.tut.fi/~jkorpela/siv/sanati.html>

**Reunanen, T.** 2008. Sairaalanasto ja laboratorioarvoja. 8. painos. Reunanen Minna.

**Rodak, B.** 2002. Hematology – Clinical principles and applications. 2. painos. Philadelphia: W.B. Saunders company.

**Romppainen, E.-L.** 2002. Radiolääkkeiden laadunvalvonta. Kuopion yliopistollinen sairaala. Kliinisen fysiologia ja isotooppilääketiede. Menetelmäohje.

**Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 7/ 2007.** Lääkelaitos. Määräys 7/2007.

**Savolainen, E.-R.** 1996. Verinäytteet ja verenkuvatutkimukset. Teoksessa T. Ruutu, A. Rajamäki, R. Lassila, & K. Porkka (toim.) Veritaudit. Helsinki: Duodecim, 85–88.

**Schümichen, C. & Schölmerich, J.** 1986.  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$  HM-PAO labelling of leucocytes for detection of inflammatory bowel disease. *NucCompact* 17: 274–276.

**Siitonen, T. & Koistinen, P.** 2007. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa T. Ruutu, A. Rajamäki, R. Lassila & K. Porkka (toim.) Veritaudit. 3. uudistettu painos. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim, 16.

**Solunetti.** 2006. Solubiologia. Tutkimus. Biokemiallisia menetelmiä. Kromatografia. Luettu 21.10.2009. <http://www.solunetti.fi/fi/solubiologia/kromatografia/>

**ST-ohje 6.2 1999.** Radioaktiiviset jätteet ja päästöt. Helsinki. Säteilyturvakeskus. Tulostettu 17.4.2009. <http://www.stuk.fi/saannosto/ST6-2.html>

**ST-ohje 7.1 2007.** Säteilyaltistuksen seuranta. Helsinki. Säteilyturvakeskus. Tulostettu 12.1.2007. <http://www.stuk.fi/saannosto/ST7-1.html>

**Tuokko, S., Rautajoki, A. & Lehto, L.** 2008. Kliiniset laboratorionäytteet – opas näytteiden ottoa varten. Helsinki. Kustannusosakeyhtiö Tammi.

**Säteilylaki 1991/592.** Finlex, ajantasainen lainsäädäntö: 27.3.1991/592. Tulostettu 9.1.2007. <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1991/19910592>

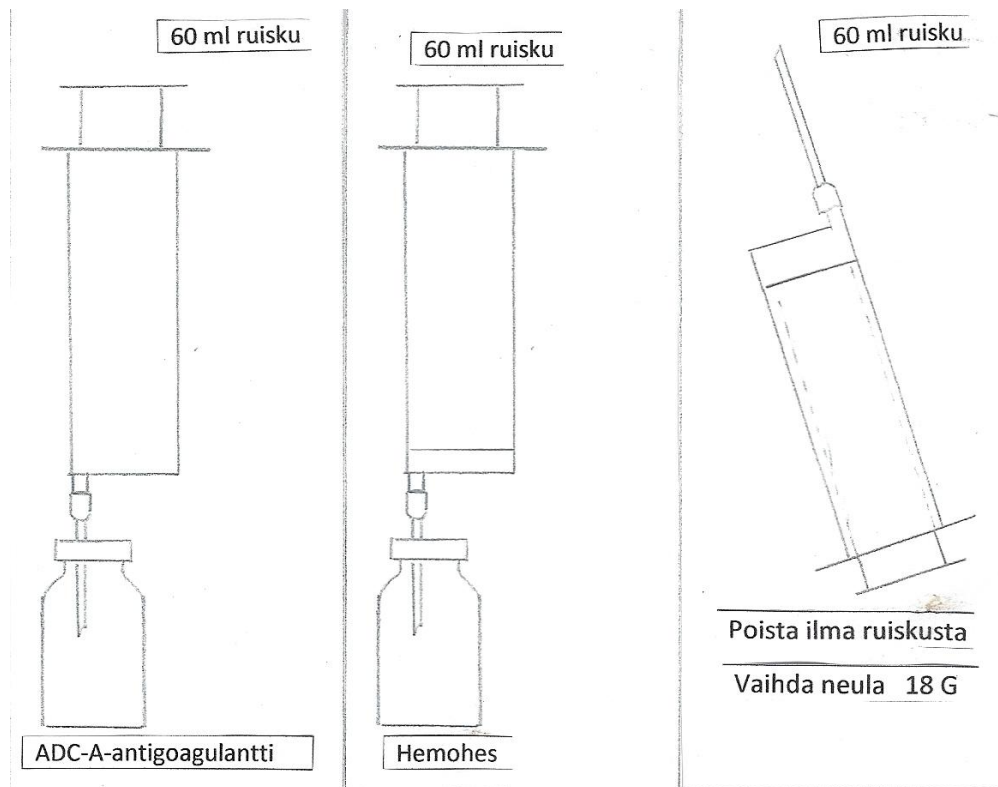
**Tuomi, J. & Sarajärvi, A.** 2004. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. Helsinki. Tammi.

**Törrönen, R., Hänninen, O., Länsimies, E. & Penttilä, I.** 1992. Elimistön toiminnan tutkiminen. Porvoo: Sairaanhoidajien koulutussäätiö.

**Vartti, V.-P.** 2005. Teknetium-99:n alkuperä, leviäminen meriympäristössä ja tutkiminen suomen rannikon meriympäristössä. Pro gradu -tutkielma. Helsingin yliopisto. Kemian laitos. Radiokemian laboratorio.

**Vorne, M., Leikas, S., Lantto, M., Mokka, R., & Sakki, S.** 1987. Tulehduspesäkkeiden gammakuvaus  $^{99m}\text{Tc}$ -leukosyyteillä – uusi lupaava tutkimusmenetelmä. Duodecim 103: 883–889.

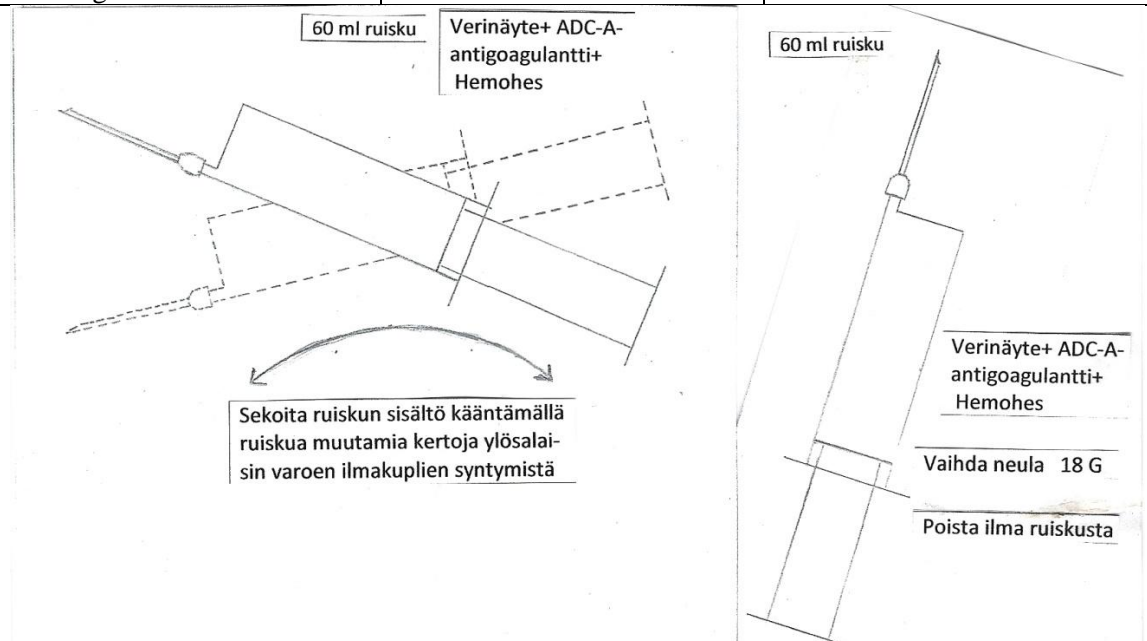
## Liite 1. Valkosolujen leimaaminen kuvina



Kuva 1 Ota 60 ml ruiskuun tarvittava määrä ACD-A-antikoagulanttia

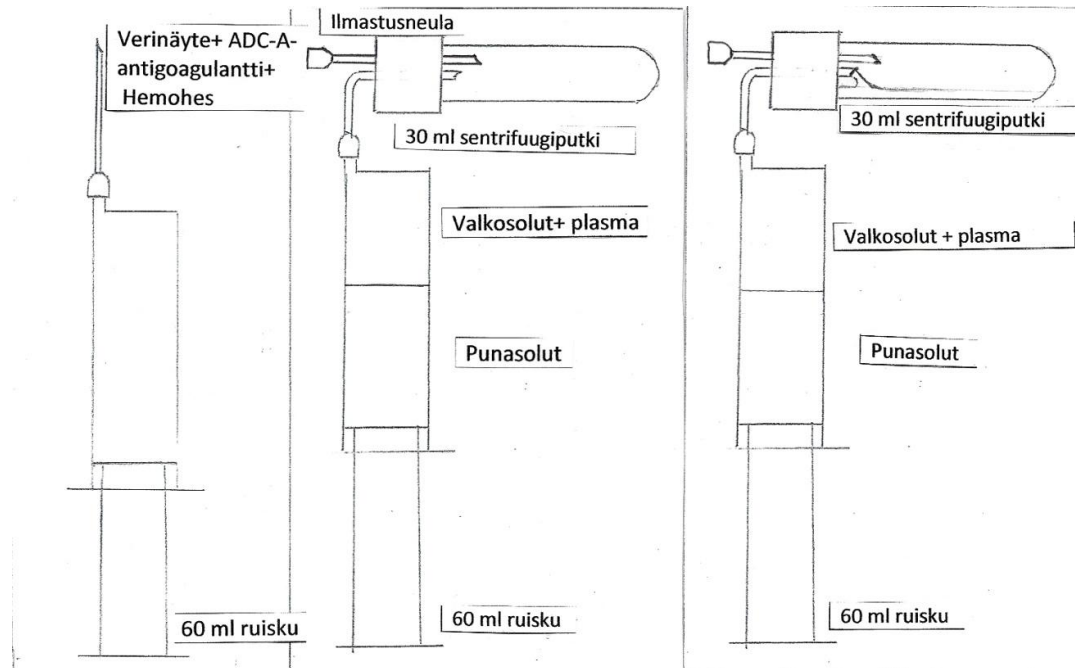
Kuva 2 Ota Hemohepsiä lisäksi 60 ml ruiskuun

Kuva 3 Poista ilma ACD-A-antikoagulantista ja hemohepsiä sisältävästä 60 ml ruiskusta



Kuva 4 Ota verinäyte tutkitavan potilaan laskimosta kyynärtaiteesta ja sekoita ruiskun sisältö. Kirjaa laaduntarkkailulomakkeeseen potilaan paino, ADC-A- ja Hemohepsi-liuosten tilavuudet sekä verimäärä

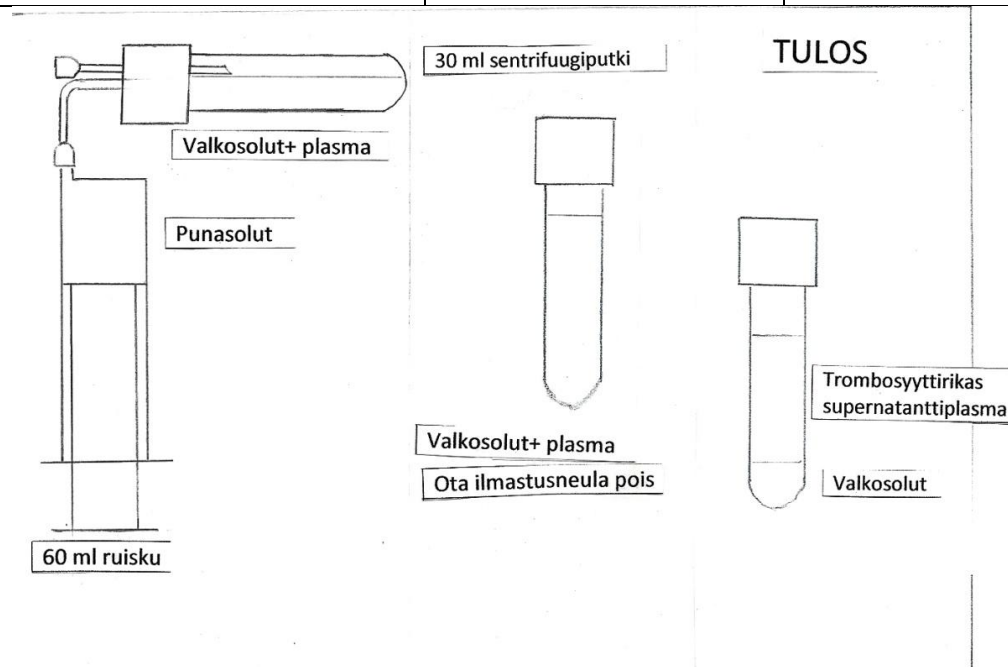
Kuva 5 Poista sekoitetusta ruiskusta kaikki ilma. Irrota neula ruiskusta ja poista steriilillä harsolla veri ruiskun suulta. Laita ruiskuun uusi 18 G neula



Kuva 6 Anna veren sedimentoitua huoneenlämmössä ylösalaisin käännetyssä näytteenotto ruiskussa kunnes punasolupatsaan korkeus on 50–65 % patsaan korkeudesta. Sedimenttaatio aika 30–60 min

Kuva 7 Sedimentaation tapahduttua, taivuta neula 90° kulmaan. Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Laita 30 ml sentrifugiputkeen ilmastusneula. Työnnä ruiskun käännetty neula sentrifugiputken korkin läpi kääntämättä ruiskua

Kuva 8 Paina ruiskua kohti mäntää varoen ettei punasoluja pääse sentrifugiputkeen, jolloin valkosolut sisältävä plasma siirtyy sentrifugiputkeen valumatta takaisin ruiskuun.

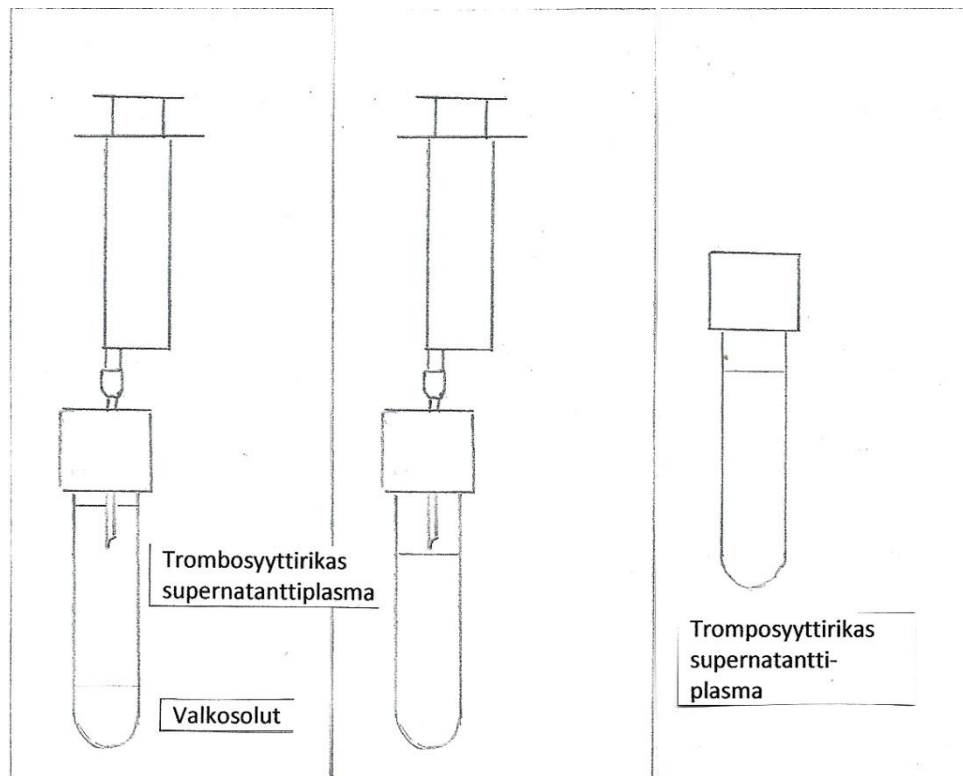


Kuva 9 Poista sentrifugi putki varovasti.

Kuva 10 Sentrifugoi valkosolut sisältävää plasmaa 5 minuutin ajan 900 rpm.

Kuva 11 Sentrifugoinnin seurauksena valkosolut erottuvat putken<sup>1</sup> pohjalle ja pinnalle jää trombosyyttirikas supernatanttiplasma

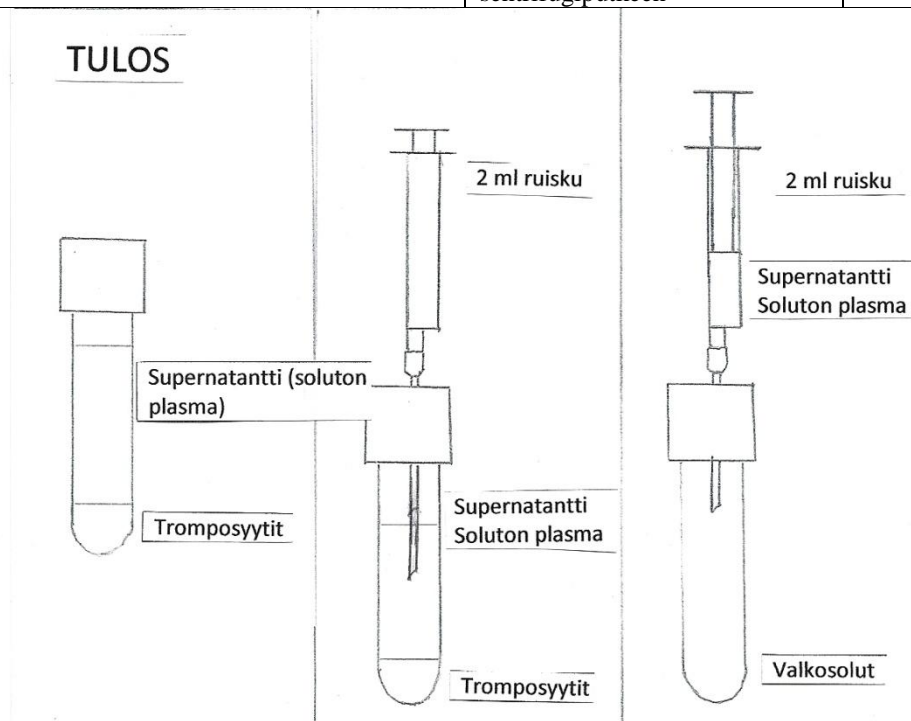




Kuva 12 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Ota ruiskuun putkesta<sup>1</sup> trombosyyttirikas supernatanttiplasma 18 G neulan ja ruiskun avulla.

Kuva 13 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Siirrä trombosyyttirikas supernatanttiplasma toiseen 30 ml sentrifugiputkeen<sup>2</sup>

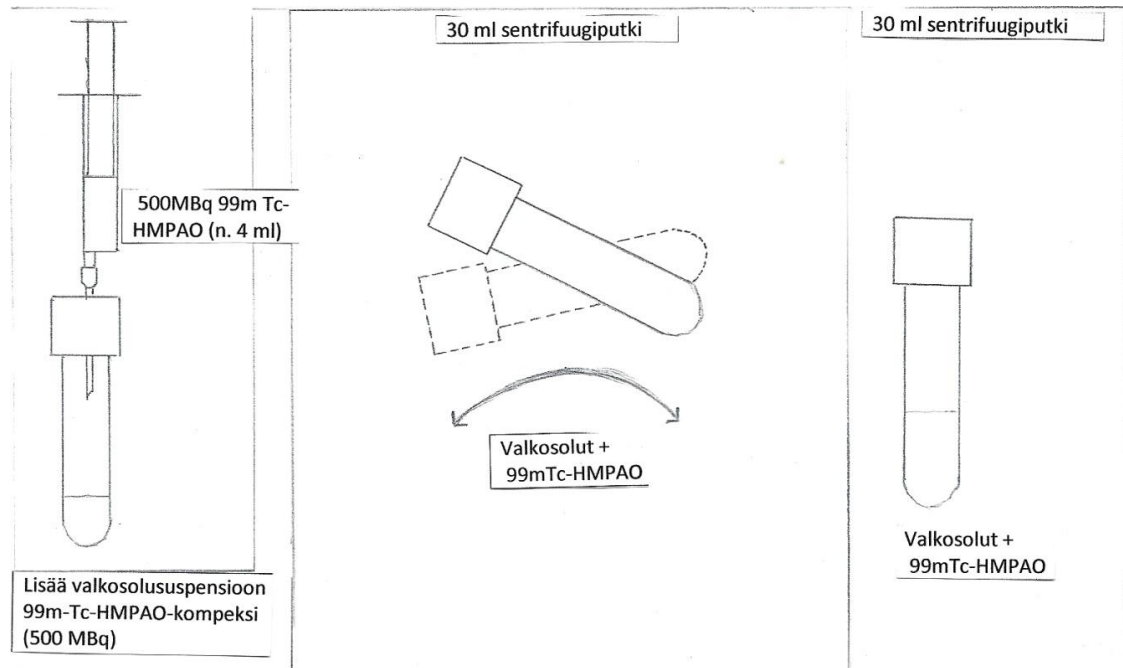
Kuva 14 Sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 3500 rpm



Kuva 15 Trombosyytit erottuvat putken<sup>2</sup> pohjalle ja putken pinnalle jää solutonta plasmaa

Kuva 16 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Ota ruiskuun 1 ml solutonta plasmaa putkesta<sup>2</sup>.

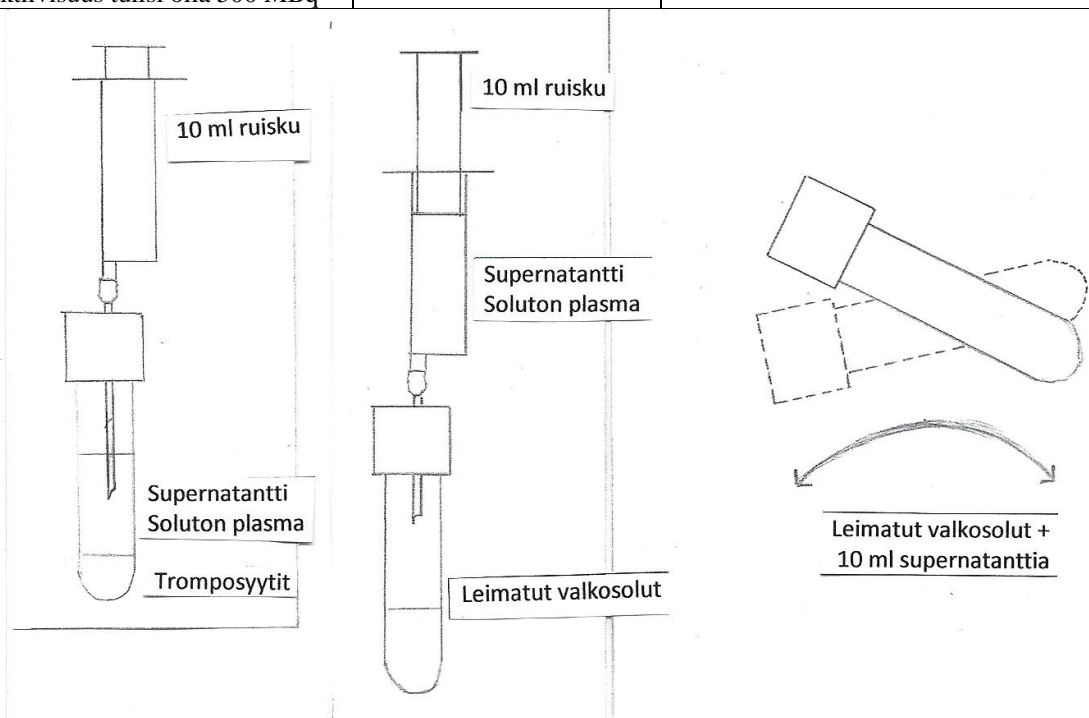
Kuva 17 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Lisää 1 ml solutonta plasma valkosolujen joukkoon (putkeen<sup>1</sup>)



Kuva 18 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Lisää putkeen  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO-kompleksi.  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:n aktiivisuus tulisi olla 500 MBq

Kuva 19 Sekoita putkea<sup>1</sup> varovasti kääntelemällä

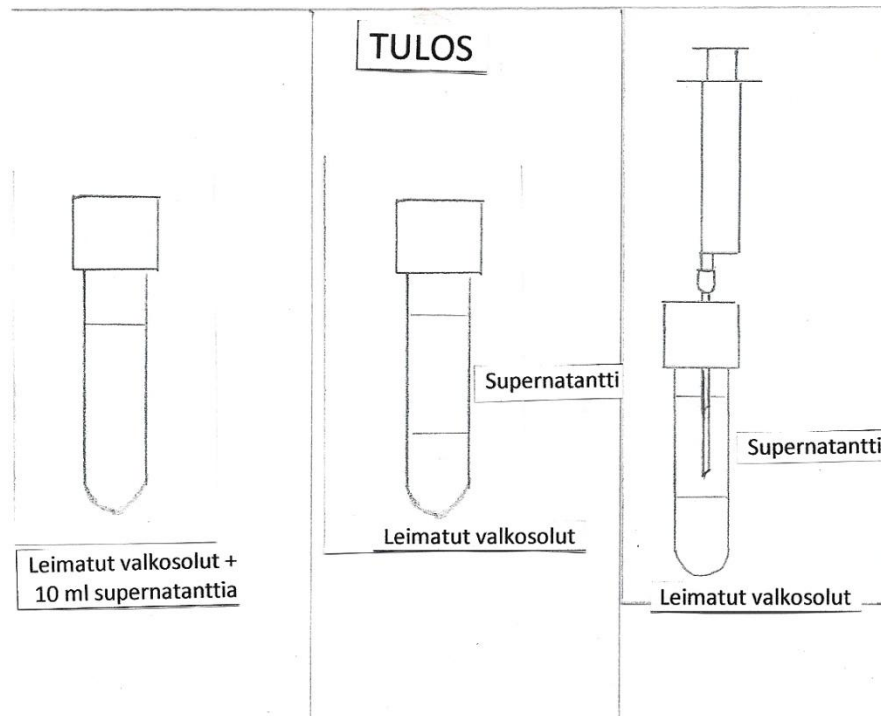
Kuva 20 Inkuboi eli seisota valkosolut ja  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO:ta sisältävää putkea<sup>1</sup> huoneenlämmössä 10 minuuttia



Kuva 21 Ota putkesta<sup>2</sup> 10 ml solutonta plasmaa.

Kuva 22 Lisää 10 ml solutonta plasmaa putkeen<sup>1</sup>

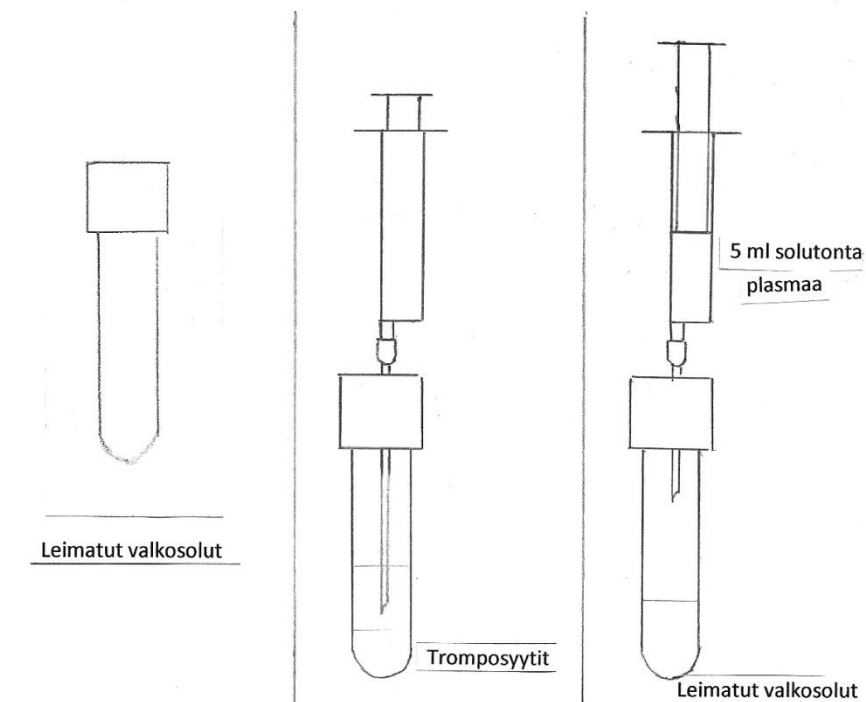
Kuva 23 Sekoita putkea varovasti kallistelemalla



Kuva 24 Sentrifugoi putkesta<sup>1</sup> 5 minuutin ajan 700 rpm.

Kuva 25 Valkosolut painuvat putken pohjalle. Supernatantti jää pintaan.

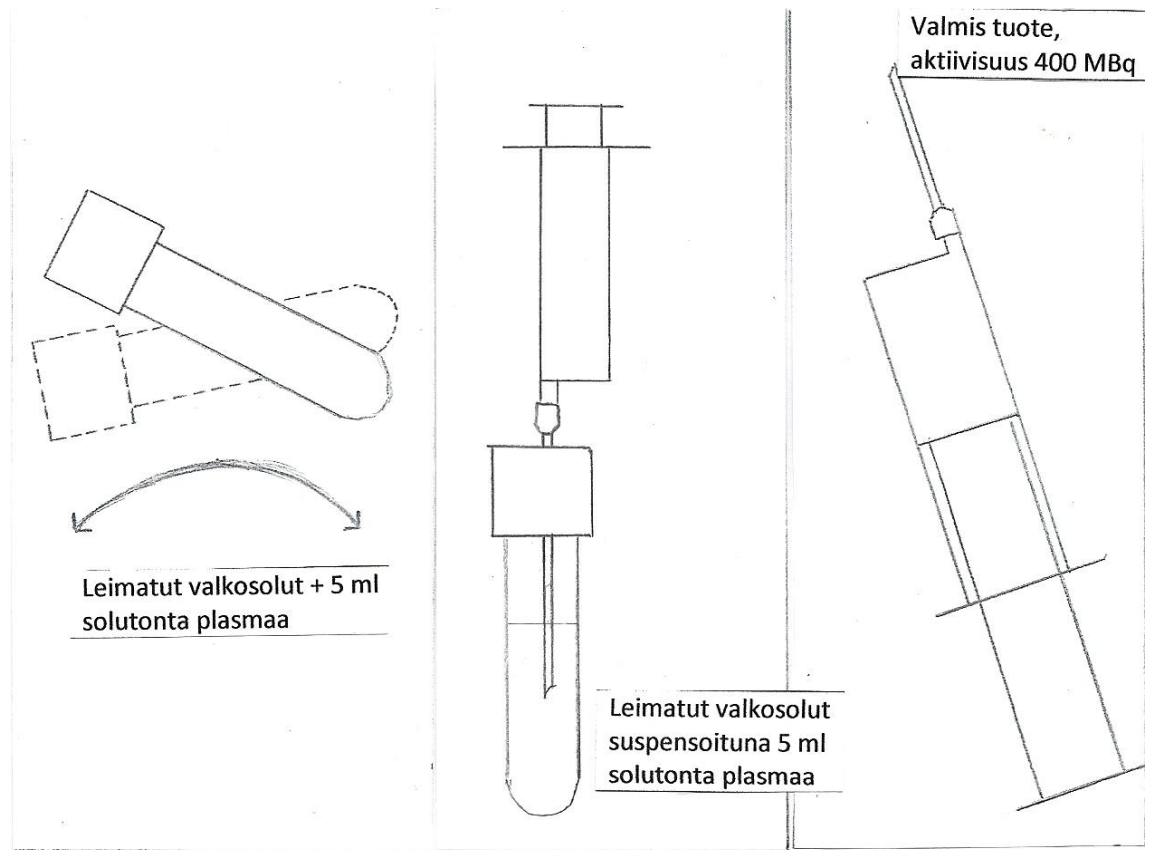
Kuva 26 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Ime putkesta<sup>1</sup> supernatantti mahdollisimman tarkasti talteen. Leimatut valkosolut ovat putken pohjalla.



Kuva 27 Varmista valkosolujen leimautuminen annoskalibraattorissa. Kirjaa mittaustulos ylös. Tuloksen poikkeama saa olla vain  $\pm 5\%$

Kuva 28 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Ota ruiskuun putkesta<sup>2</sup> 5 ml solutonta plasmaa

Kuva 29 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Lisää 5 ml solutonta plasmaa leimattujen valkosolujen joukkoon putkeen<sup>1</sup>.



Kuva 30 Sekoita varovasti solutonta plasmaa ja leimatut valkosolut

Kuva 31 Pyyhi kumitulppa 80 % denaturoidulla alkoholilla. Vedä solususpensio ruiskuun ja mittaa sen aktiivisuus

Kuva 32 Aikuisella injisoitava aktiivisuus on 400 MBq

## Liite 2. Taulukko kirjallisuuskatsauksen aineistosta

Tekijät, tutkimuspaikka ja vuosi	Nimi	Aineisto, aineiston keruu	Keskeiset asiat	Luotettavuus	Näytön aste
<b>EANM-guideliness.</b> 2007. Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation on radiopharmaceutical. cGRPP-guidelines, version 2 March 2007. EANM Radiopharmacy Committee.	Ohjeita hyvistä radiofarmasian käytännöistä	Euroopan radiofarmasian komitean ohje.	Sisältää täsmällisiä toiminta ohjeita hyvistä radiofarmasian käytänteistä.	Luotettava julkaisu. Euroopan alueen virallinen ohjeistus radiofarmasian käytänteisiin	Kansainvälinen ohje
<b>Karonen, S-L.</b> 2003. Teoksessa. A. Sovijärvi, A. Ahonen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim. 678–680.	Radiolääkeaineiden valmistus ja varastointi laboratoriossa.	Koottu 7 julkaisun pohjalta aikaväliltä 1995-1999.	Sisältää tietoa radiofarmasian laboratorion vaatimuksista, Teknetium generaattorin sijoittamisesta, radionuklidien varastoinnista, työtavoista radiofarmasian laboratoriossa sekä tietoa toimintaan liittyvästä dokumentoinnista.	Luotettava lääkäri-seura Duodecimin julkaisu	Kirjalähde, Duodecimin julkaisu
<b>Lantto, T.</b> 2003. Teoksessa. A. Sovijärvi, A. Ahonen, J. Hartiala, E. Länsimies, S. Savonlainen, V. Turjanmaa, V & E. Vanninen (toim.) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim. 572—583.	Tulehduspesäkkeen gammakuvaus.	Koottu 3 julkaisun pohjalta aikaväliltä 1987-1999	Sisältää tietoa tulehdus pesäkkeiden gammakuvauksesta eri menetelmillä	Luotettava lääkäri-seura Duodecimin julkaisu	Kirjalähde, Duodecimin julkaisu
<b>Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 7/ 2007.</b> Lääkelaitos. Määräys 7/2007.	Määräys 7/2007.	Lääkelaitoksen määräys	Sisältää lääkelaitoksen määräykset koskien sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toimintaa	Luotettava julkaisu. Virallinen lääkelaitoksen määräys.	Kansallinen ohje.

## Liite 3. AINEISTON VALINTA KRITEERIT

Vaihe	Kriteerit	Valinta
Otsikot	Vastaako johonkin seuraavista kysymyksistä: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <math>^{99m}\text{Tc}</math>-ominaisuudet</li> <li>❖ radioaktiivisten aineiden käsittely</li> <li>❖ säteilyturvallisuus</li> <li>❖ alkuperäistutkimus tai muuten riittävän luotettava lähde (STUK-julkaisu/hyväksymä julkaisu)</li> </ul>	Kyllä
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 10 vuotta vanha lähde</li> <li>• ei täytä edellä mainittuja kriteereitä</li> </ul>	Ei
Tiivistelmät	Vastaako johonkin seuraavista kysymyksistä: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <math>^{99m}\text{Tc}</math>-ominaisuudet</li> <li>❖ radioaktiivisten aineiden käsittely</li> <li>❖ säteilyturvallisuus</li> <li>❖ alkuperäistutkimus tai muuten riittävän luotettava lähde (STUK-julkaisu/hyväksymä julkaisu)</li> </ul>	Kyllä
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 10 vuotta vanha lähde</li> <li>• ei täytä edellä mainittuja kriteereitä</li> </ul>	Ei
Kokotekstit	Vastaako johonkin seuraavista kysymyksistä: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <math>^{99m}\text{Tc}</math>-ominaisuudet</li> <li>❖ radioaktiivisten aineiden käsittely</li> <li>❖ säteilyturvallisuus</li> <li>❖ alkuperäistutkimus tai muuten riittävän luotettava lähde (STUK-julkaisu/hyväksymä julkaisu)</li> </ul>	Kyllä
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 10 vuotta vanha lähde</li> <li>• ei täytä edellä mainittuja kriteereitä</li> <li>• tutkimus ei ole luotettava</li> </ul>	Ei
Arikkelit	Vastaako johonkin seuraavista kysymyksistä: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <math>^{99m}\text{Tc}</math>-ominaisuudet</li> <li>❖ radioaktiivisten aineiden käsittely</li> <li>❖ säteilyturvallisuus</li> <li>❖ alkuperäistutkimus tai muuten riittävän luotettava lähde (STUK-julkaisu/hyväksymä julkaisu)</li> </ul>	Kyllä
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 10 vuotta vanha lähde</li> <li>• ei täytä edellä mainittuja kriteereitä</li> <li>• artikkeli ei ole luotettava</li> </ul>	Ei

## Liite 4. TUTKIMUSLUPA





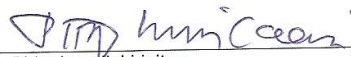
Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri  
KUOPION YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA

HOITOTIETEEN JA MUIDEN TERVEYS-  
TIETEIDEN TUTKIMUSLUPAHAKEMUS

Nro \_\_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

Hakemuksen käsittely on kuvattu hallinnollisessa ohjeessa "Hoitotieteen ja muiden terveystieteiden tutkimuksen ohjeet Kuopion yliopistollisessa sairaalassa". Hakemukseen liitetään tutkimussuunnitelma aineiston keruulomakkeineen ja saatteineen, rahoitussuunnitelma.	
<b>HAKIJA</b>	Koukintie 21a, 49860 Klamila 040-8105315
Vastuullinen tutkija Iris Lehto	iris.k.lehto@student.savonia.fi
Nimi	Osoite, puh, s-posti
Muut tutkijat Piia Väisänen	Pyörönkaari 26 A3 70820 KUOPIO 044-0747464 piia.m.vaisanen@student.savonia.fi
Työ- tai opiskelupaikka	Savonia-amk, Kuopio, terveysala
Virka/toimi (ei koske opiskelijoita)	
Opiskelupaikka	<input checked="" type="checkbox"/> AMK mikä _____ <input type="checkbox"/> yliopisto mikä _____ <input type="checkbox"/> muu mikä _____
Suoritettava tutkinto	radiografian- ja sädehoidon ko. ja biokemian koulutus ohjelma
<b>TUTKIMUS</b>	
Tutkimuksen nimi	Teorettinen kirjallisuuskatsaus: Valkosolujen leimominen tekni- 99m-radiomukiidilla In-Vitro-menetelmä käyttäen
Tutkimuksen lyhyt kuvaus (mm. tutkimuksen tarkoitus, kohderyhmä ja tutkimusmenetelmät) sekä julkaisusuunnitelma (maksimissaan 300 sanaa)	Opinnäytetyön tarkoituksena on tuottaa kirjallisuuskat- sauksen avulla teorettinen katsaus valkosolujen leimaamisesta 99mTc-radiomukiidilla In- Vitro-menetelmällä, käyttäen teorettisen katsauksen pohjana mahdollisimman uutta tutkimustie- toa ja kirjallisuutta sekä aiheita koskevaa lausuaääntöä ja virallisia ohjeita. Teorettinen katsaus tehdään Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen fysiologian ja isotooppi-laboratorian hoitotökönnä käyttöön. Aineisto haetaan käyttäen menetelmiä kirjallisuuskatsausta ja aineisto analysoidaan sisällönanalyysi menetelmällä. Opinnäytetyö on tarkoitettu julkaisusta sähköisessä muodossa Savonia-ammatilliterveyskoulun verkkojulkaisuma ja se toimitetaan kirjallisena KYS:n kliinisen fysiologian ja isotooppi-lääketieteen osastolle.
Tutkimus on	<input checked="" type="checkbox"/> amk-tutkinto <input type="checkbox"/> ylempi amk-tutkinto <input type="checkbox"/> pro gradu <input type="checkbox"/> lisensiaattityö <input type="checkbox"/> väitöskirja <input type="checkbox"/> muu, mikä _____
Monikeskustutkimus	<input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/> kyllä <input type="checkbox"/> kansallinen <input type="checkbox"/> kansainvälinen
Tutkimuksen kokonaisaika- 25.3.2008 - 30.5.2010	Aikataulu KYSissä
Kustannukset	
<input type="checkbox"/> Arvio KYSille koituvista kustannuksista _____ €	
Tarkempi kustannuserittely esitettävä erillisellä liitteellä.	
<input checked="" type="checkbox"/> Ei aiheuta kustannuksia KYSille	

KYS 81029-2M 11.08

<b>Tutkimuseettisen toimikunnan lausunto</b>	
<input type="checkbox"/> annettu <input type="checkbox"/> käsittelyssä <input type="checkbox"/> ei ole haettu	
Toimikunta _____	Lausunto nro _____ pvm _____
<b>Johtajaylilääkärin lupa rekisteritutkimuksia varten</b>	
<input type="checkbox"/> annettu <input type="checkbox"/> käsittelyssä <input type="checkbox"/> ei ole haettu	
	pvm _____
<b>STM:n lupa rekisteritutkimuksia varten</b>	
<input type="checkbox"/> annettu <input type="checkbox"/> käsittelyssä <input type="checkbox"/> ei ole haettu	
	pvm _____
<b>Henkilöstöpäällikön lupa henkilökuntaa koskevia tutkimuksia varten</b>	
<input type="checkbox"/> annettu <input type="checkbox"/> käsittelyssä <input type="checkbox"/> ei ole haettu	
	pvm _____
<b>Muu lupa (mikä)</b>	
<input type="checkbox"/> annettu <input type="checkbox"/> käsittelyssä	
<b>Opinnäytetyön tuotoksen käyttöoikeus luovutetaan KYSille</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> kyllä <input type="checkbox"/> ei	
<b>ALLEKIRJOITUS JA SITOUMUS</b>	
Allekirjoittaneet tutkijat sitoutuvat noudattamaan tulosyksikön esimiesten antamia ohjeita, sairaalan yleisiä sääntöjä sekä salassapito- ja vaihtolovelvollisuutta ja lähettämään tutkimusraportin yksikköön jossa tutkimus on tehty sekä luvan myöntäjälle.	
__ / __ 20__	
	
Tutkijan allekirjoitus	Tutkijan allekirjoitus
Iris Lehto	Pia Väisänen
Nimen selvennys	Nimen selvennys
_____	_____
Tutkijan allekirjoitus	Tutkijan allekirjoitus
_____	_____
Nimen selvennys	Nimen selvennys
_____	_____
<b>OPINNÄYTETYÖN OHJAAJAT</b>	
	_____
Ohjaajan allekirjoitus	Ohjaajan allekirjoitus
Pirjo Leppasaari	_____
Nimen selvennys	Nimen selvennys
_____	_____
Osoite, puhelin, s-posti	Osoite, puhelin, s-posti
_____	_____
PIRJO. LEPPASAARI @ SAVONIA. FI	
<b>PUOLTO</b> Potilastutkimuksissa puolto tarvitaan joko tulosyksikön ylilääkäriltä (yksi tulosyksikkö), tulosaluejohtajalta (useita tulosyksiköitä) tai johtajaylilääkäriltä (useita tulosalueita).	
<input type="checkbox"/> Puollan hakemusta	
<input type="checkbox"/> En puolla, perustelut	
__ / __ 20__	
Allekirjoitus	
_____	
Nimen selvennys, virka-asema	
_____	



**PÄÄTÖS**

- Myönnän tutkimusluvan
- Myönnän tutkimusluvan, mutta ennen tutkimuksen aloittamista tutkimukselle tulee hakea tutkimuseettisen toimikunnan lausunto / johtajaylilääkärin lupa rekisteritutkimuksia varten / STM:n lupa rekisteritutkimuksia varten / KYS:n henkilöstöpäällikön lupa henkilökuntaa koskevia tutkimuksia varten / muu lupa, mikä

Tulosyksikön / -alueen ylihoitajan / hallintoylihoitajan päätös-nro 1/2010

15.1.2010

Mallisa Pellon  
Allekirjoitus

MARJETTA PÖLLÄNEN  
Nimen selvennys

**YHTEYSHENKILÖ KYSISSÄ** (Tulosyksikön /-alueen ylihoitaja tai hallintoylihoitaja nimeää)

EJA KETUNEN

Nimi

EJA.KETUNEN@KUH.FI

S-posti

2111

Työyksikkö

017/173286

Puhelin

**LIITTEET**

- Tutkimussuunnitelma 42 sivua
- Rahoitussuunnitelma \_\_\_\_\_ sivua
- Muita liitteitä \_\_\_\_\_ sivua