

Soile Aamulijja, Sara Pulkkanen & Janina Suoraniemi

OPPIMATERIAALI MYELOOSISTA LEUKEMIOISTA

OPPIMATERIAALI MYELOOSISTA LEUKEMIOISTA

Soile Aamulilja
Sara Pulkkanen
Janina Suoraniemi
Opinnäytetyö
Syksy 2019
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Tekijät: Soile Aamullija, Sara Pulkkanen & Janina Suoraniemi
Opinnäytetyön nimi: Oppimateriaali myelooisista leukemioista
Työn ohjaajat: Koulutus ja tki-johtaja, dosentti Mika Paldanius & lehtori Katja Nummilinna
Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Syksy 2019 Sivumäärä: 42

Hematologian opinnot kuuluvat bioanalytiikon ammattiopintoihin. Opintojen yhtenä tavoitteena on oppia erilaisista veritaudeista ja veren sivelyvalmisteen mikroskooppisesta tarkastelusta. Eräs pahalaatuisten veritautien luokka on leukemiat. Ne voidaan jakaa karkeasti akuutteihin ja kroonisiin sekä erilaistumissuuntansa perusteella lymfaattisiin ja myelooisiin leukemioihin. Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä ajantasaista oppimateriaalia myelooisista leukemioista käytettäväksi hematologian opinnoissa. Työmme toimeksiantajana toimi Oulun ammattikorkeakoulu. Materiaalin saamiseksi teimme yhteistyötä NordLab Oulun hematologian laboratorion kanssa. Saimme heiltä veren sivelyvalmisteita sekä niihin liittyvät verenkuvaa-analysaattorin tulosteet.

Työmme tavoitteena oli luoda ajantasaista ja laadukasta oppimateriaalia sekä hematologian kursseille että itsenäisesti tapahtuvaan opiskeluun. Halusimme luoda opiskelijoille mahdollisuuden saada tietoa työhömmme valikoituneista leukemioista.

Työn tuloksena saimme aikaan laadukkaan, selkeän ja monipuolisen oppimateriaalin. Opiskelijat saavat oppimateriaalista yleiskäsityksen myelooisista leukemioista, oppivat myelooisten leukemioiden aiheuttamat muutokset verenkuvassa sekä pääsevät tutustumaan siihen, miltä kyseiset leukemiat näyttävät mikroskooppisesti. Osa materiaalista on verkossa Moodle-alustalla. Opiskelijat voivat hyödyntää sähköisessä muodossa olevaa teoriaa sekä kuvia mikroskopoidessaan veren sivelyvalmisteita. Moodle-alustalla voi lopuksi myös testata omaa osaamistaan akuutista ja kroonisesta myelooisesta leukemiasta.

Tuotettua materiaalia voidaan hyödyntää Oulun ammattikorkeakoulussa hematologian opetuksessa. Materiaali on toteutettu siten, että opiskelijat voivat halutessaan tutustua akuuttiin myelooiseen leukemiaan sekä krooniseen myelooiseen leukemiaan myös itsenäisesti. Oppimateriaalin teoriaosuutta voidaan käyttää lisäksi NordLab Oulun hematologian laboratoriossa opiskelijoiden ja uusien työntekijöiden opetukseen.

Asiasanat: akuutti myeloinen leukemia, krooninen myeloinen leukemia, sivelyvalmiste, oppimateriaali, mikroskopointi, verkko-oppiminen

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

Authors: Soile Aamulilja, Sara Pulkkanen & Janina Suoraniemi

Title of thesis: Learning Material of Myeloid Leukemias

Supervisors: Director of Education and RDI, Adjunct professor Mika Paldanius & Lecturer Katja Nummilinna

Term and year when the thesis was submitted: Autumn 2019 Number of pages: 42

The purpose of this thesis was to create a hematology learning material to be used in biomedical laboratory science studies at Oulu University of Applied Sciences. The assignment for this practice-based Bachelor's thesis was given by Oulu University of Applied Sciences. Collaboration was made with the hematology laboratory of NordLab Oulu in order to get blood smears and hematology analyzer printouts.

The main objective of the Bachelor's thesis was to create good quality and up-to-date learning material about acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukemia for biomedical laboratory science students. The material is available on Moodle learning platform and it can not only be used on hematology study unit but also as independent studies.

The learning material on Moodle consists of hematology analyzer printouts, PDF files about acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukemia as well as tests based on the learning material. The learning material also contains blood smears which can be found at the hematology classroom.

The outcome of the study is a high-quality and explicit learning material easily accessible for students. The material helps to understand how acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukemia looks through a microscope. It is also important to know details about the context of these leukemias.

We hope that this material will give good knowledge about myeloid leukemias before starting a practical placement or employment in the hematology laboratory. This material can also be used as a familiarization material for students and employees at the hematology laboratory of NordLab Oulu.

Keywords: acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, blood smear, learning material, microscoping. e-learning

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	VERISOLUJEN SYNTY JA KYPSYMINEN	8
2.1	Punasolujen kypsyminen.....	8
2.2	Lymfosyyttien kypsyminen.....	10
2.3	Granulosyyttien kypsyminen.....	11
2.4	Monosyyttien kypsyminen	13
2.5	Trombosyyttien kypsyminen	14
3	VEREN SIVELYVALMISTE JA SEN TUTKIMINEN	16
3.1	Veren sivelyvalmisteen tekeminen	16
3.2	Veren sivelyvalmisteen mikroskooppinen tarkastelu	17
4	KROONINEN MYELOOINEN LEUKEMIA	18
4.1	Taudinkuva.....	18
4.2	Etiologia	18
4.3	Tyypilliset muutokset	19
4.4	Diagnostiikka	19
4.5	Hoidot.....	20
5	AKUUTTI MYELOOINEN LEUKEMIA	22
5.1	Taudinkuva.....	22
5.2	Etiologia	22
5.3	Tyypilliset muutokset	23
5.4	WHO:n luokitus ja FAB-luokat akuuteille myelooisille leukemioille	23
5.4.1	Akuutti myelomonosyyttileukemia	26
5.4.2	Akuutti monoblasti- ja monosyyttileukemia	26
5.5	Diagnostiikka	27
5.6	Hoidot.....	27
6	VERKKO-OPPIMATERIAALI	29
7	TARCOITUS JA TAVOITTEET	31
8	TOIMINNALLISEN OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS	32
8.1	Toiminnallinen opinnäytetyö.....	32
8.2	Opinnäytetyön toteutus	33
8.3	Oppimateriaalin sisältö	34

8.4	Oppimateriaalin arviointi ja palaute	35
9	POHDINTA.....	37
	LÄHTEET.....	39

1 JOHDANTO

Oulun ammattikorkeakoululla on tarve uusia veren sivelyvalmisteita sekä oppimateriaalia käytettäväksi hematologian kurssille ja itsenäiseen opiskeluun. Yhteistyökumppanimme NordLabin kanssa tarkensimme aiheen myeloisiin leukemioihin. Keräsimme veren sivelyvalmisteet ja verenkuvanalysointitulokset yhteistyössä NordLabin kanssa.

Toiminnallisen opinnäytetyön tarkoitus oli luoda ajantasainen, selkeä ja laadukas kroonisen myeloisen leukemian sekä akuutin myeloisen leukemian verkko-oppimateriaali, johon on liitetty mukaan veren sivelyvalmisteet. Työssämme syvennytään kahteen eri akuutin myeloisen leukemian alaluokkaan, joita ovat akuutti myelomonosyyttileukemia sekä akuutti monoblasti- ja monosyyttileukemia.

Teimme erittelylaskennat NordLabilta saaduista veren sivelyvalmisteista ennen niiden ottamista opetuskäyttöön. Vertasimme saamiemme tuloksia verenkuvanalysointituloksiin ja toistemme tuloksiin. Erittelylaskentojen ja verenkuvanalysointitulosten perusteella perehdyimme kattavasti myeloisissa leukemioissa esiintyviin solutyyppeihin. Oppimateriaaliin ja raporttiin päätyneet kuvat otimme pääosin itse mikroskopoinnin yhteydessä.

Hematologian opintojakso kuuluu bioanalytiikan ammattiopintoihin. Kurssilla opitaan teoretietoja erilaisista veritaudeista sekä verisolujen tunnistamista mikroskoopin avulla. Taitoa tunnistaa verisolut tarvitaan etenkin hematologian laboratorioissa, kun poikkeavista näytteistä tehdään mikroskooppinen erittelylaskenta ja käytetään automaattimikroskooppia. Poikkeava verenkuvanalyysi voi olla merkki leukemian kaltaisesta vakavasta verisairaudesta.

2 VERISOLUJEN SYNTY JA KYPSYMINEN

Veren solut syntyvät hematopoieettisista kantasoluista, jotka sijaitsevat luuytimessä. Monikykyisillä hematopoieettisilla kantasoluilla on kyky tuottaa itsensä kaltaisia kantasoluja tai erilaistumiskyvyllään suppeampia jälkeläisiä. (Siitonen & Koistinen 2015, 16-17.) Kasvutekijöiden vaikutuksesta monikykyinen hematopoieettinen kantasolu erilaistuu myelooiseksi tai lymfaattiseksi kantasoluksi. Lymfaattinen kantasolu erilaistuu edelleen T-, B- ja NK-soluksi. Myeloinen kantasolu erilaistuu granulositytti-, monosyytti-, erytrosyytti- ja megakaryosyyttilinjan soluksi. (Rodak & Carr 2017, 12.) Jokainen verisolu käy läpi prosessin, johon kuuluu solujakautuminen, linjavalinta, erilaistuminen sekä kypsyminen. Tätä alati jatkuvaa tapahtumasarjaa kutsutaan hematopoieesiksi. Luuydin kykenee tuottamaan päivittäin yli 10^{12} uutta verisolua. (Siitonen & Koistinen 2015, 16.)

Verenkierrossa kulkevien solujen ikä vaihtelee joistakin tunneista jopa useisiin vuosiin. Kontrolloidun solutuotannon mahdollistamiseksi hematopoieesin tulee olla tarkasti säädeltyä. Hematopoieesin aikana esiintyvät säätelyn häiriöt voivat johtaa erilaisiin verisairauksiin, joihin liittyy yhden tai useamman solulinjan solujen lukumäärän, erilaistumisen sekä kypsymisen epäsäännöllisyyttä. (Siitonen & Koistinen 2015, 16.)

Lapsilla uutta verta muodostavaa kudosta on kaikkien kehon luiden luuydinonteloissa. Aikuisilla sitä esiintyy normaalisti elimistön litteissä luissa kuten kylkiluissa sekä reisiluiden ja olkavarren luiden proksimaalisissa päissä. Ikääntyessä luuydinontelon rasvan määrä lisääntyy ja tämä vähentää hematopoieettisen kudoksen määrää. Lasten luuytimessä rasvakudosta on ainoastaan 25 %, kun taas ikääntyneillä rasvan määrä on noin 60-70 %. (Siitonen & Koistinen 2015, 16.)

2.1 Punasolujen kypsyminen

Punasolu eli erytrosyytti on eräs myelooisen linjan solu. Sen kypsymisessä on kuusi morfologisesti tunnistettavaa vaihetta. Ensimmäinen tunnistettava erytrooinen solu on proerytroblasti. Se on kooltaan $15-20\mu\text{m}$ ja sen sytoplasma on syvän sinistä. Tuma on pyöreä ja siinä voi näkyä tumajyväsiä. (Siitonen & Koistinen 2015, 23.)

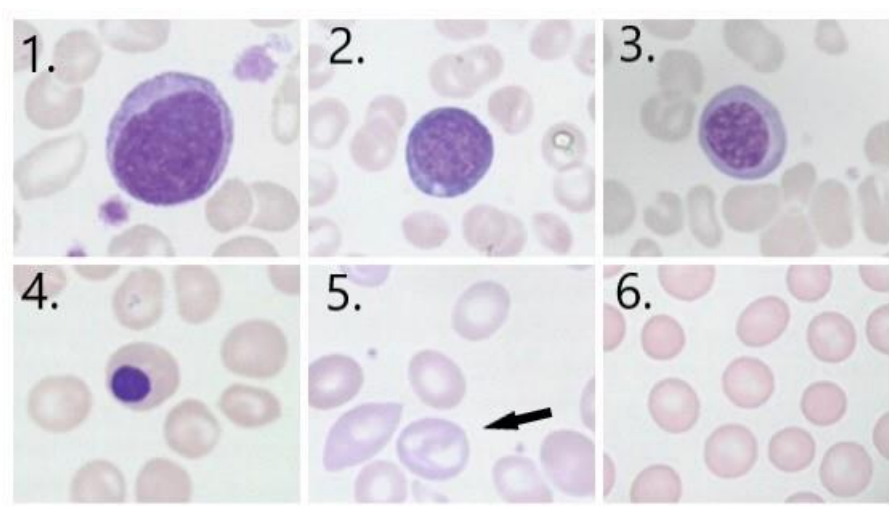
Seuraava tunnistettava solu on basofiilinen erythroblasti. Se on edeltäjäänsä pienempi (10-16 μm), mutta muuten samankaltainen. Tuman kromatiinirakenne on tiivistyneempi ja karkeampi. Lisäksi tumassa ei näy enää tumajyväsiä. (Siitonen & Koistinen 2015, 23.)

Kolmantena on polykromaattinen erythroblasti. Sen sytoplasmassa näkyy punertavia alueita, jotka ovat merkki hemoglobiiniuotannosta. Tuman kromatiini on vielä tiiviimpää kuin basofiilisessä erythroblastissa. Polykromaattinen erythroblasti on viimeinen jakautuva erytrooinen solu. (Siitonen & Koistinen 2015, 23.)

Ortokromaattinen erythroblasti on neljäs tunnistettava solu. Se on viimeinen solu, jossa on tuma. Tuma on pyknoottinen eli pieni ja erittäin tiivis. Ortokromaattisen solun kypsymisen loppuvaiheilla tuma poistuu solusta. (Siitonen & Koistinen 2015, 23.)

Ensimmäinen tumaton erytrooinen solu on retikulosyytti. Se on viimeinen esiaiste ennen varsinaista kypsää punasolua. Retikulosyytti on väriltään sinertävä, mikä johtuu solun RNA:sta. RNA:n avulla retikulosyytti kykenee vielä muodostamaan hemoglobiinia. (Siitonen & Koistinen 2015, 23.)

Kypsä punasolu on väriltään lohenpunainen ja se on retikulosyyttiä pienempi (Hubbard 2014, 101). Tunnusomainen piirre on solun kaksoiskovera muoto (Siitonen & Koistinen 2015, 23).



KUVIO 1. Erythropoieesin solut: 1. Proerythroblasti, 2. Basofiilinen erythroblasti, 3. Polykromaattinen erythroblasti, 4. Ortokromaattinen erythroblasti, 5. Retikulosyytti, 6. Kypsiä punasoluja (Ek 2009, 52-53, mukailtu)

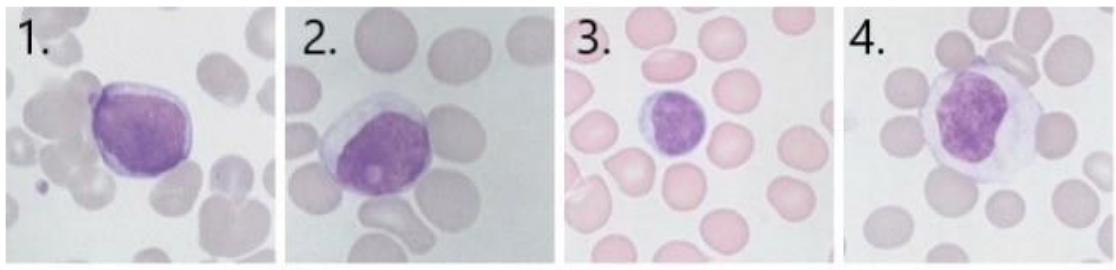
2.2 Lymfosyyttien kypsyminen

Lymfosyyttien kypsyminen johtaa kolmeen morfologisesti samanlaiseen, mutta immunologisesti ja toiminnallisesti erilaiseen soluun. Kyseisiä soluja ovat T-, B- ja NK-solut. Lymfosyyttien kypsymisessä on kolme morfologisesti tunnistettavaa vaihetta. (Laudicina 2014, 167.) Tässä osiossa keskitytään lymfosyyttien kypsymisen morfologiseen tunnistamiseen.

Lymfoblasti on kooltaan 8-20 µm. Tuma on pyöreä tai soikea ja kromatiini on hienojakoista. Tumassa on vähintään yksi huonosti erottuva tumajyvänen. Lymfoblastin sytoplasma on granulaton sekä basofiilinen ja sitä on niukasti. Lymfoblastia ei voi luotettavasti erottaa myeloblasteista ja siksi se lasketaan yleisesti blastisoluihin. (Palmer, Briggs, McFadden, Zini, Burthem, Rozenberg, Proytcheva & Machin 2015, 295.)

Prolymfosyytin tuma on pyöreä ja siinä on yksi näkyvä tumajyvänen. Prolymfosyytillä on enemmän sytoplasmaa kuin lymfoblastilla. Kromatiini on myös tiivistyneempää. Lymfoblasteja ja prolymfosyyttejä ei normaalisti nähdä perifeerisessä veressä. (Palmer ym. 2015, 295.)

Kypsän lymfosyytin koko voi vaihdella 10-16 µm välillä. Sen vuoksi puhutaankin pienestä ja isosta lymfosyytistä. Pieni lymfosyytti on kooltaan 10-12 µm. Se on muodoltaan pyöreä ja tuma peittää valtaosan solusta. Tuman kromatiini on karkeaa ja tiivistä. Iso lymfosyytti on kooltaan 12-16 µm. Se on epäsäännöllisen muotoinen. Tuman kromatiini ei ole yhtä karkeaa kuin pienessä lymfosyytissä. Sytoplasmaa on runsaasti ja se on väriltään vaaleaa taivaansinistä. Ison lymfosyytin sytoplasmassa voi olla myös granuloita, jolloin puhutaan LGL-solusta. (Palmer ym. 2015, 295-296.)



KUVIO 2. Lymfopoieesin soluja: 1. Lymfoblasti, 2. Prolymfosyytti, 3. Pieni lymfosyytti, 4. Iso lymfosyytti (Ek 2009, 20, 23, mukailtu)

2.3 Granulosyyttien kypsyminen

Granulosyytit eli neutrofiilit, eosinofiilit ja basofiilit kypsyvät kuuden eri tunnistettavan vaiheen kautta (Laudicina 2014, 148, 160, 162). Myelosyytti on ensimmäinen kypsyvistä soluista, joka voidaan jaotella sekundaarigranuloiden perusteella neutrofiileihin, eosinofiileihin ja basofiileihin. Jaottelu tehdään myelosyytin jälkeen kypsien liuskatunomaisiin granulosyytteihin saakka. (Rodak & Carr 2017, 42.)

Myeloblasti on varhaisin granulosyyttilinjan solu, joka on mahdollista tunnistaa morfologisesti. Myeloblasti on kooltaan 12-20 μm (Palmer ym. 2015, 294). Sillä on basofiilinen sytoplasma, jossa voi näkyä granuloita. Myeloblastin tuma on suuri, pyöreän tai soikean muotoinen ja siinä on hienojakoista kromatiinia sekä vähintään yksi näkyvä tumajyvänen. (Palmer ym. 2015, 294; Rodak & Carr 2017, 43.)

Promyelosyytti on hiukan myeloblastia suurempi ja sen sytoplasmassa on sinivioletteja ja punertavia primaarigranuloita. Promyelosyytin tuma on muodoltaan pyöreä tai soikea ja kromatiini on hiukan karheampaa kuin myeloblastissa. Tumassa on näkyviä tumajyväsiä. (Palmer ym. 2015, 294; Rodak & Carr 2017, 45.)

Myelosyytin koko on 10-18 μm (Palmer ym. 2015, 294). Sen tuma on pienempi ja tumakromatiini on tiiviimpää kuin promyelosyytissä (Koistinen & Siitonen 2015, 24). Myelosyytin tuma on pyöreä tai ovaali, ja se voi olla eksentrisesti sijoittunut. Myelosyytin tumajyväset eivät enää erotu ja sen sytoplasmassa on sekundaarigranuloita. Myelosyytistä alkaen solut voidaan jakaa neutrofiileihin, eosinofiileihin ja basofiileihin sekundaarigranuloiden perusteella. (Palmer ym. 2015, 294; Rodak & Carr 2017, 42, 47.)

Metamyelosyytti on kooltaan 10-15 μm , ja sen tuma on pavan muotoinen. Tuman kromatiini on kokkareisempaa kuin myelosyytissä, eikä tumajyväsiä ole näkyvissä. Sytoplasma on väriltään vaaleanpunaista, kermanväristä tai väritöntä. (Rodak & Carr 2017, 49.)

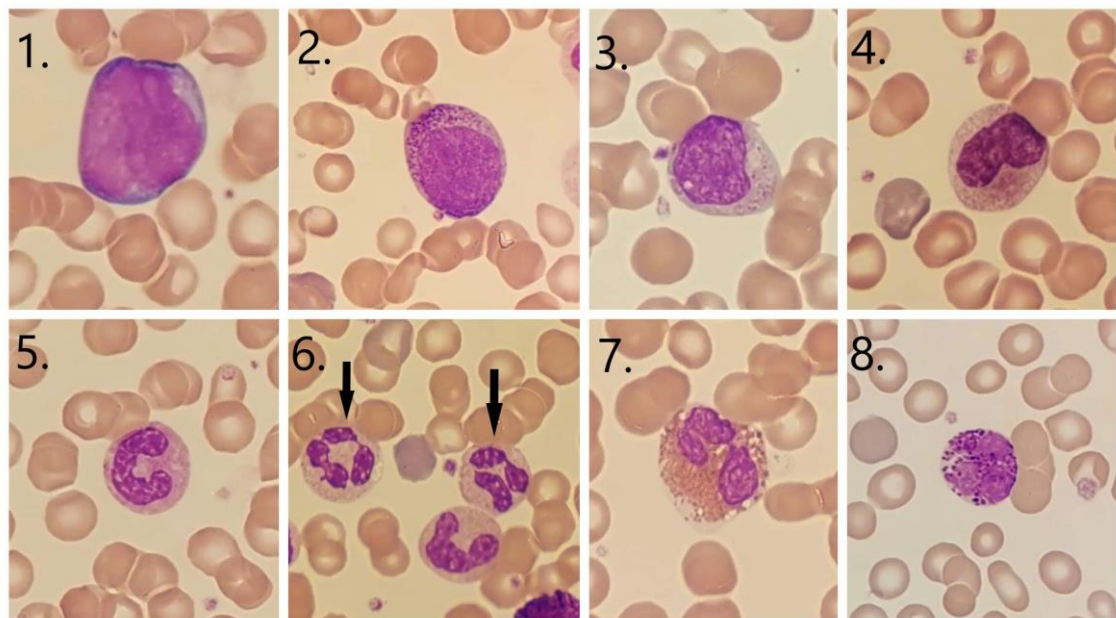
Sauvatumainen neutrofiili on kooltaan 10-15 μm . Tuman kromatiini on karkeaa ja kokkareista. (Rodak & Carr 2017, 51.) Muodoltaan tuma on makkaramainen ja alkaa lohkottua (Koistinen & Siitonen

2015, 24). Sytoplasma on vaaleanpunaista ja siinä on runsaasti sekundaarigranuloita (Palmer ym. 2015, 295; Rodak & Carr 2017, 51).

Liuskatumainen neutrofiili on kypsä neutrofiili (Koistinen & Siitonen 2015, 24). Se on samaa kokoluokkaa sauvatumaisen neutrofiilin kanssa. Tuma on lohkoutunut 2-5 osaan, jotka yhdistyvät toisiinsa ohuilla säikeillä. Tuman kromatiini on karkeaa ja kokkareista. Sytoplasma on vaaleanpunaista ja siinä on sekundaarigranuloita. (Palmer ym. 2015, 295; Rodak & Carr 2017, 53.)

Eosinofiili on kooltaan 12-17 μm ja sen tuma on lohkoutunut yleensä kahteen osaan. Tuman kromatiini on karkeaa ja kokkareista. Sytoplasmaa on runsaasti ja siinä on oransseja granuloita. (Palmer ym. 2015, 295; Rodak & Carr 2017, 73.)

Basofiili on kooltaan 10-16 μm (Palmer ym. 2015, 295). Tuma on lohkoutunut, mutta se voi olla peittyneenä basofiilisten granuloiden alle. Granulat ovat väriltään tumman violetteja tai mustia ja epäsäännöllisen muotoisia. Ne ovat myös vesiliukoisia ja voivat peseytyä pois värjäyksen aikana, jolloin sytoplasmaan jää tyhjiä kirkkaita alueita. (Palmer ym. 2015, 295; Rodak & Carr 2017, 77.)



KUVIO 3. Granulopoieesin soluja: 1. Blasti, 2. Promyelosyytti, 3. Myelosyytti, 4. Metamyelosyytti, 5. Sauvatumainen neutrofiili, 6. Liuskatunaisia neutrofiilejä, 7. Liuskatumainen eosinofiili, 8. Liuskatumainen basofiili (Aamulilja, Pulkkanen & Suoraniemi)

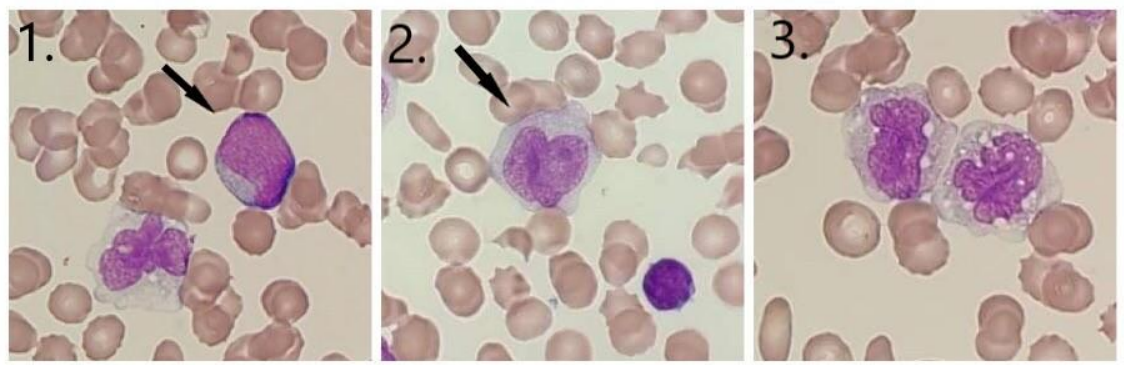
2.4 Monosyyttien kypsyminen

Morfologisesti tunnistettavia monosyyttien esiasteita ovat monoblasti ja promonosyytti. Normaalissa luuytimessä näitä kypsyviä soluja on vähän ja niiden määrä nousee leukeemisissa tiloissa. (Laudicina 2014, 164.)

Monoblasti on kooltaan 12-18 μm ja sen sytoplasma on vaaleansinistä tai harmaata (Rodak & Carr 2017, 57). Sytoplasmassa ei ole granuloita. Monoblastin tuma on suuri ja yleensä pyöreä tai ovaali. Tuman kromatiini on hienojakoista ja siinä voi nähdä 1-2 tumajyväästä. (Palmer ym. 2015, 297; Rodak & Carr 2017, 57.) Monoblastia ja myeloblastia ei voi erottaa toisistaan mikroskooppisesti (Laudicina 2014, 164).

Promonosyytin koko on 12-20 μm . Promonosyytin sytoplasma on vaaleansinistä tai harmaata. Sytoplasmassa voi olla viininpunaista granulaa ja vakuoleja. (Rodak & Carr 2017, 59.) Promonosyytin tuma on epäsäännöllisen muotoinen, laskostunut ja siinä voi olla poimuja. Tumajyväsiä voi näkyä ja kromatiini on hienojakoista tai pitsimäistä. (Palmer ym. 2015, 297; Rodak & Carr 2017, 59.)

Monosyytti on kooltaan 12-20 μm . Sen sytoplasma on sinistä tai harmaata ja siinä voi olla ulokkeita eli pseudopodeja. Sytoplasmassa voi olla hienojakoista granulaa ja vakuoleja. Monosyytin tuman muoto on vaihteleva ja se on usein poimuttunut. Kromatiini on pitsimäistä ja tumajyväsiä ei ole näkyvissä. (Rodak & Carr 2017, 61.)



KUVIO 4. Monoperoxyeesin soluja: 1. Blasti, 2. Promonosyytti, 3. Monosyyttejä (Aamulija ym.)

2.5 Trombosyyttien kypsyminen

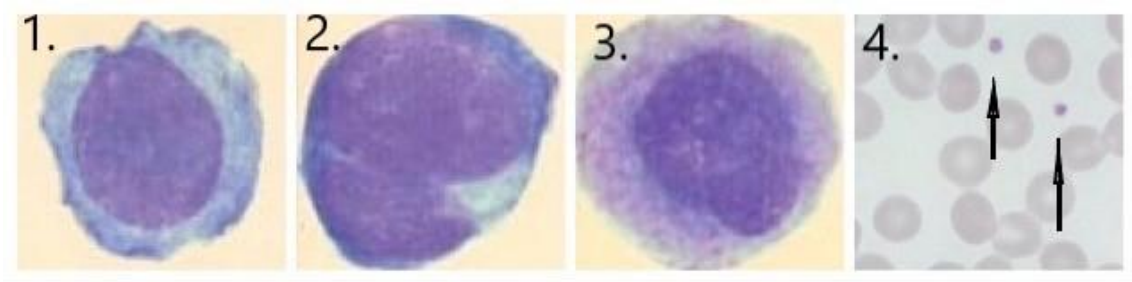
Trombosyyttien eli verihiutaleiden varhaismuotoja ovat megakaryoblasti, promegakaryosyytti sekä megakaryosyytti. Näiden solujen osuus on ainoastaan 0,1 % luuytimen tumallisista soluista. (Siitonen & Koistinen 2015, 26.)

Megakaryoblastin tuma on pyöreä ja solun koko on 10-24 μm . Solussa on havaittavissa kahdesta kuuteen nukleolia ja sen sytoplasma on basofiilista. Kromatiini puolestaan on homogeenistä ja löyhää. Granulat eivät ole havaittavissa Wright -värjäyksellä. Megakaryoblasteja ei voida havaita perifeerisestä verestä. Megakaryoblasti on ulkomuodoltaan samankaltainen myeloblastin sekä proerytroblastin kanssa, joten sen tunnistaminen ainoastaan morfologian perusteella ei ole suositeltavaa. (Rodak & Carr 2017, 33.) Megakaryoblastin kypsymisprosessi verihiutaleita muodostavaksi soluksi kestää noin viidestä kymmeneen päivään (Siitonen & Koistinen 2015, 27).

Promegakaryosyytti on 15-40 μm :n kokoinen solu, jonka tuma on epäsäännöllinen. Nukleoleja on vaihtelevasti ja kromatiini on puolestaan tiivistynyttä. Sytoplasma on basofiilista ja granuloitakin esiintyy. Promegakaryosyyttejä ei esiinny perifeerisessä veressä ja niiden osuus luuytimen varhaisista megakaryosyyteistä on 25 %. (Rodak & Carr 2017, 35.)

Megakaryosyytti on yksi ihmiskehon suurimmista soluista. (Rodak & Carr 2017, 32). Solujen mittoittinen jakautuminen päättyy, kun megakaryosyyttilinjan esiasteet ovat alkaneet erilaistumaan ja kypsymään megakaryoblasteiksi. Solun DNA jatkaa kuitenkin lisääntymistään, jolloin solujen kromosomisto moninkertaistuu. Ilmiötä kutsutaan endomitoosiksi. Samassa yhteydessä megakaryoblasti kypsyy megakaryosyytiksi. Tämä johtaa solun kasvamiseen, sytoplasman basofiilisuuden vähenemiseen sekä granuloitumiseen mutta myös tuman lohkoutumiseen. (Siitonen & Koistinen 2015, 27-28.) Megakaryosyytti on kooltaan 20-90 μm ja sen tumassa on 2 - 32 lohkoa. Useimmiten lohkoja on kuitenkin kahdeksan. Solun koko vaihtelee tuman lohkojen määrän mukaan. Sytoplasmaa on runsaasti ja sen väriyty vaihtelee sinertävästä pinkkiin. Granulat ovat punertavan sinisiä ja niiden määrä vaihtelee. Megakaryosyyttejä ei juurikaan esiinny perifeerisessä veressä. (Rodak & Carr 2017, 37.) Yksittäinen megakaryosyytti kykenee tuottamaan noin 1000-5000 uutta verihiutaletta (Siitonen & Koistinen 2015, 27).

Verihiutaleet syntyvät pseudopodeista, jotka muodostuvat ulokkeisesti megakaryosyytin pinnalle. Nämä ulokkeet fragmentoituvat protrombosyyteiksi ja vapautuvat lopulta vereen trombosyytteinä. (Siitonen & Koistinen 2015, 27.) Verihiutaleet ovat kooltaan 2-4 μm , eikä niissä ole tumaa. Niiden sytoplasma on väriltään haalean sinistä tai täysin väritöntä. Granulat ovat puolestaan punaisen tai violetin sävyisiä ja niitä on runsaasti. Verihiutaleita esiintyy ainoastaan verenkierrossa. (Rodak & Carr 2017, 39.)



KUVIO 5. 1. Megakaryoblasti, 2. Promegakaryosyytti, 3. Megakaryosyytti, 4. Trombosyyttejä (Ek 2009, 15, 69, mukailtu)

3 VEREN SIVELYVALMISTE JA SEN TUTKIMINEN

Verenkuva analysoidaan automaattisella verenkuva-analysointilaitteella, joka määrittää erilaisia parametreja, kuten valkosolujen, punasolujen ja trombosyyttien määrän. Lisäksi verenkuva-analysointilaitteet pystyvät tekemään valkosolujen erittelylaskennan eli ne kykenevät erottamaan valkosoluista lymfosyytit, neutrofiilit, monosyytit, eosinofiilit ja basofiilit. Analysointilaitteet kykenevät luotettavasti erittelylaskentaan, kun kyseessä on normaali tai vain vähän poikkeava näyte. Kun näytteessä on jotain poikkeavaa, kuten granulosityttisarjan eriaikaisesti kypsyneitä soluja tai blastisoluja, laite antaa hälytyksen poikkeavasta solufraktiosta. (Savolainen, Pelliniemi & Koski 2010, 86-87.) Hälytyksiin liittyy tiettyjä sääntöjä, jotka johtavat siihen, että näyte on tarkastettava mikroskooppisesti sivelyvalmisteelta (Savolainen & Tienhaara 2015, 89).

3.1 Veren sivelyvalmisteen tekeminen

Oikein valmistettu veren sivelyvalmiste on edellytys solujen morfologiselle tarkastelulle. Veren sivelyvalmiste tehdään objektilasille, johon laitetaan läpimitaltaan noin 3 millimetrin pisara EDTA-verta. Pisanan oikea koko on tärkeä, koska liian suuri pisara aiheuttaa liian paksun ja pitkän sivelyvalmisteen. Liian pieni pisara puolestaan saa aikaan lyhyen ja ohuen sivelyvalmisteen. Vetolasia laitetaan 30-45 asteen kulmassa objektilasin päälle veripisanan eteen. Tämän jälkeen vetolasia vedetään hiukan taaksepäin veripisanan päälle, jolloin veripisara leviää koko vetolasin leveydelle. (Rodak & Carr 2017, 2.) Pieni pisara jää kuitenkin jäljelle. Vetolasia työnnetään lasin toista päätä kohti asteittain keventäen. Näin saadaan valmiste, joka ohenee tasaisesti häntää kohden. (NordLab 2015b, viitattu 19.9.2019.) Jos vetolasia liu'uttaa liian hitaasti, veren suuret solut, kuten monosyytit ja granulositytit, liikkuvat sivelyvalmisteen loppuun ja sivuille (Rodak & Carr 2017, 2).

Hyvä sivelyvalmiste on 2,5-3,5cm mittainen, siinä on pyöristynyt "häntäosa" ja punasolut ovat mikroskooppisesti tarkasteltuna sopivasti erillään. Valmistuksessa ei saisi olla reikiä, viiruja tai aaltoja. Sivelyvalmiste kuivataan ilmassa heiluttaen tai kylmäilmahuuhtimella. (NordLab 2015b, viitattu 19.9.2019.) Lopuksi sivelyvalmiste värjätään May-Grünwald-Giemsan värjäyksellä (Savolainen & Tienhaara 2015, 89). Hyvin värjäytyneessä sivelyvalmistuksessa punasolujen tulisi olla väriltään lohempunaisia, tummat tummansinisiä tai violetteja, neutrofiilin granulat ovat lavantelin tai liilan värisiä, basofiilin granulat ovat tumman sinisiä tai mustia ja eosinofiilin granulat ovat punaisia tai oransseja.

Lisäksi solujen välinen alue pitäisi olla väritöntä ja puhdasta. Parhaat värjäystulokset saadaan, kun sivelyvalmiste tehdään ja värjätään 2-3 tunnin kuluessa näytteenotosta. (Rodak & Carr 2017, 5.)

3.2 Veren sivelyvalmisteen mikroskooppinen tarkastelu

Näyte esitarkastetaan 10-25 -kertaisesti suurentavalla objektiivilla. Esitarkastuksen aikana pyritään tunnistamaan valmisteessa olevat artefaktat ja löytämään alue, jossa punasolut ovat erillään. Myös leukosyyttien, trombosyyttien ja punasolujen määrää arvioidaan pienellä suurennuksella. Punasolujen ryhmittymisen sekä värin, muodon ja koon arviointi tapahtuu ennen varsinaista erittelylaskentaa. Varsinainen valkosolujen erittelylaskenta tehdään 50-100 -kertaisesti suurentavalla öljyimmissio-objektiivilla laskemalla 100-200 solua. (Savolainen & Tienhaara 2015, 96-97.) Rutiinisti lasketaan 100 solua. 200:n solun laskentaa käytetään akuutin myeloidisen leukemian ja myelodysplastisten sairauksien tutkimisessa. (Palmer ym. 2015, 294.) Erittelylaskenta on hyvä tehdä vain valmisteen hyvältä alueelta (Savolainen & Tienhaara 2015, 96). Laskennan tuloksena saadaan solujen määrät prosentteina. Myös kaikki epänormaalit valkosolut kuten reaktiiviset lymfosyytit tai Auerin sauvat ilmoitetaan. (Rodak & Carr 2017, 7.)

4 KROONINEN MYELOOINEN LEUKEMIA

4.1 Taudinkuva

KML eli krooninen myeloinen leukemia luokitellaan pahanlaatuisiin verisairauksiin ja se on esiintyvyydeltään melko harvinainen. Suomessa siihen sairastuu 50-60 henkilöä vuositasolla. Yleisimmin se ilmaantuu 40-70-vuotiaille, vaikka sairautta esiintyy jokaisessa ikäryhmässä. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303.)

KML:ssä lähes kaikilta potilailta löydetään Philadelphia-kromosomi, joka on seurausta kromosomien 9 ja 22 translokaatiosta (Jabbour, Kantarjian & Cortes 2011, 240). Kyseinen kromosomi saa aikaan BCR-ABL1-tyrosiinikinaasin erityksen, jossa onkoproteiinin indusoimana verenkiertoon vapautuu liian paljon granulosityyttejä sekä trombosityyttejä. Mikäli tautia ei hoideta spesifisti, se muuttuu muutamassa vuodessa akuutin leukemian kaltaiseksi tilaksi ja johtaa nopeasti potilaan kuolemaan. Tauti luokitellaan WHO:n mukaan kolmeen eri vaiheeseen, joita ovat krooninen vaihe, kiihtynyt vaihe ja blastikriisivaihe. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303, 306.) KML:n vaiheista puhuttaessa käytetään myös ilmausta transformaatio tai transformaatiovaihe, mikä tarkoittaa taudin kehittymistä kiihtyneen vaiheen kautta blastikriisiksi (Porkka 2013b, 764).

Krooninen myeloinen leukemia löydetään usein kroonisessa vaiheessa (Alitalo & Siitonen 2012b, 437). Potilaan oireisiin lukeutuvat esimerkiksi poikkeuksellisen voimakas väsymys, hikoilu sekä painon aleneminen, jotka liittyvät veren korkeaan leukosyyttitasoon. Sairastuneella voi esiintyä kipuja luustossa ja suurentuneen pernan vuoksi kipua sekä täyteläisyyden tunnetta ylävatsalla. Leukosyyttien esiintymisen ollessa erityisen korkealla voi seurauksena olla pernainfarkti tai priapismi. (Mustjoki & Koistinen 2015, 304.)

4.2 Etiologia

KML:n etiologia on edelleen tuntematon. Tauti ei myöskään esiinny suvuittain. Tutkimuksissa on kuitenkin saatu selville, että säteilylle sekä bentseeniä sisältäville aineille altistuminen lisää kroonisen myelooisen leukemian esiintyvyyttä. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303.)

4.3 Tyypilliset muutokset

Taudin mahdollisuus on huomioitava aina silloin kun tutkittavalla henkilöllä esiintyy trombosytoosi tai krooninen neutrofiilinen leukosytoosi, mutta havaittavissa ei ole kuitenkaan infektion merkkejä. Oireettomalla potilaalla leukosyyttien määrä tutkittavassa näytteessä alittaa yleensä arvon $50 \times 10^9/l$. Oireisen potilaan verenkuvassa puolestaan leukosyyttien määrä näytteessä on yli $100 \times 10^9/l$. Mikäli valkosoluarvot ylittävät rajan $150 \times 10^9/l$, potilaalla todetaan yleensä lievä anemia, joka johtuu punasolujen muodostumisen vähenemisestä sekä siitä, että suurentunut perna lyhentää punasolujen elinkaarta. (Mustjoki & Koistinen 2015, 304-305.)

Kroonisessa vaiheessa blastien määrä on alle 10 %. Kiihtyneessä vaiheessa blastien määrä lisääntyy ja potilaalle voi kehittyä trombosytopenia. Myös basofiilien määrä voi lisääntyä. (Alitalo & Siitonen 2012b, 437-438.) Taudin transformaatiovaiheessa verestä on todettavissa anemiaa ja trombosytopeniaa, jolloin blastien ja promyelosyyttien osuus kasvaa (Mustjoki & Koistinen 2015, 305). Basofilian korostuminen on myös ominaista transformaatiovaiheelle. Mikäli blastien määrä ylittää 20 %:n rajan, luokitellaan tauti jo blastikriisivaiheeseen. (Alitalo & Siitonen 2012b, 437-438.)

Erittelylaskennassa valkosolut koostuvat pääasiassa kypsistä tai liki kypsistä liuska- tai sauvatunmaisista neutrofiileista. Solujen erittelylaskennassa nähdään myös epäkypsiä neutrofiilisarjan soluja esimerkiksi blasteja, promyelosyyttejä ja etenkin myelosyyttejä sekä metamyelosyyttejä. (Mustjoki & Koistinen 2015, 305.) KML:lle on tyypillistä runsas basofiilien määrä sekä eosinofilia. Trombosytoosia esiintyy noin 30 %:lla potilaista. (Porkka 2013b, 764.)

4.4 Diagnostiikka

Diagnoosi tehdään 90 %:lla potilaista taudin kroonisessa vaiheessa. Taudin löytyminen kiihtyneessä vaiheessa tai blastikriisivaiheessa on harvinaista. (Mustjoki & Koistinen 2015, 306.)

Taudin diagnosointi perustuu BCR-ABL-fuusiogeenin osoittamiseen. Osoittaminen tehdään joko luuytimen tai veren soluista. Nykyään diagnoosi tehdään useimmiten tutkimuksella, joka on nimeltään B-BCR-QR. (Mustjoki & Koistinen 2015, 305.) Tutkimuksella tarkastellaan BCR-ABL-fuusiogeenin transkriptin eli fuusio-RNA:n määrää reaaliaikaisesti kvantitatiivisen RT-PCR:n avulla

(NordLab 2015a, viitattu 14.4.2019). Tällä hetkellä PCR-menetelmä on herkin mahdollinen laboratoriossa suoritettava tutkimus kroonisen myeloosin leukemian löytämiseksi (Mustjoki & Koistinen 2015, 305).

Diagnoosin täydentämiseksi voidaan ennen hoidon aloittamista tehdä kromosomitutkimukset G-raita-värjäyksellä sekä FISH-tekniikalla, joihin käytetään potilaan luuydintä sekä verta. Näillä tutkimuksilla kyetään osoittamaan mahdolliset sytogeneettiset lisämuutokset ja vakio-translokaatiosta poikkeavat varianttimuodot. (Mustjoki & Koistinen 2015, 305-306.) Blastikriisivaiheen KML:ssä voi olla tarpeen tehdä molekyylogeneettisiä erikoistutkimuksia, joilla saadaan suljettua pois akuutti leukemia (Alitalo & Siitonen 2012b, 438).

4.5 Hoidot

Sairauden hoito on edistynyt viimeisen parinkymmenen vuoden aikana. Kun kroonisen myeloosin leukemian molekulaarinen tausta saatiin selville 1980-luvulla, on voitu alkaa kehittämään täsmällisemmin toimivia tehokkaita lääkkeitä. Nykyaikaisella hoidolla voidaan saavuttaa jopa täydellisiä vasteita, jolloin taudin transformaatio kyetään estämään. Allogeeninen kantasolujen siirto on ollut tähän mennessä ainoa täydellisen paranemisen mahdollisuuden tarjoava hoitomuoto. Kantasolujen siirto on hoitomuotona huomattavan toksinen, joten tulevaisuudessa pyritään löytämään keino sairauden pysyvään paranemiseen ilman kantasolusiirtoa. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303, 307.)

Potilaan hoito pyritään aloittamaan mahdollisimman nopeasti taudin löytymisen jälkeen (Mustjoki & Koistinen 2015, 307-308). Hoidon ensimmäisenä tavoitteena on vähentää tautitaakkaa ja saavuttaa hematologinen remissio eli tila, jossa potilaan leukemian oireet ovat hävinneet ja verisoluarvot ovat normalisoituneet. Käytettävä lääkitys riippuu hoidon tavoitteesta ja muista sairauksista. (Yong & Barrett 2019, 188.) KML:n hoitoon voidaan käyttää muutamia tyrosiinikinaasin toimintaa estäviä lääkkeitä eli TKE-läkkeitä. Nykyään käytössä on imatinibi sekä toisen sukupolven TKE-läkkeitä, joita ovat nilotinibi, dasatinibi ja dosutinibi. (Mustjoki & Koistinen, 2015, 307-308.) Imatinibia käytetään ensimmäisenä vaihtoehtona uuden diagnosoidun KML:n hoitoon. Toisen sukupolven TKE-läkkeitä ovat tarpeen, mikäli potilaalla on imatinibiresistenssi tai suuren riskin tai edenneen vaiheen KML. (Porkka 2013b, 765.)

Allogeenista kantasolujen siirtoa käytetään KML:n hoidossa, mikäli TKE-lääkkeillä ei saada haluttua vastetta tai vaste menetetään (Porkka 2013b, 765). Allogeeninen kantasolujen siirto on perusteltu hoitokeino taudin kiihtyneessä vaiheessa (Yong & Barrett 2019, 193). Blastikriisipotilaille on syytä tarjota aina allogeenista kantasolujen siirtoa, mikäli potilaan terveydentila sen sallii (Porkka 2013b, 765). Edellä mainittujen lisäksi on olemassa alfainterferoni, jota voidaan käyttää hoitona niille potilaille, joille muut hoitomuodot eivät käy (Mustjoki & Koistinen 2015, 310).

5 AKUUTTI MYELOOINEN LEUKEMIA

5.1 Taudinkuva

Akuutit leukemiat ovat verta muodostavan kudoksen syöpäsairauksia (Matinlauri & Vilpo 2010, 267). Ne ovat lähtöisin kantasoluista, joille on tyypillistä kypsyshäiriöt ja hallitsematon kasvu. Eri-laistumissuuntansa perusteella akuutit leukemiat voidaan jakaa myeloosiin (AML) tai lymfaattiin (ALL). Suomessa ilmenee vuosittain 200 uutta akuuttia leukemiaa, joista noin 80 % on myeloosia. (Porkka & Koistinen 2015, 270.) Taudin esiintyvyys nousee nopeasti yli 60-vuotiailla ja diagnoosivaiheen mediaani-ikä onkin 67 vuotta (Hourigan & Malkovska 2019, 148). Lapsilla AML on harvinainen (Pihkala 2013, 809).

Akuutit myeloiset leukemiat ovat heterogeeninen eli epäyhtenäinen ryhmä tauteja. Variaatioita on taudin geenitaustassa, patogeneesissa, aggressiivisuudessa ja lääkeresistenssissä. (Elonen 2016, 247.) AML:n monimuotoisuuden vuoksi diagnoosin tukena ja hoidon valinnassa käytetään WHO:n luokitusta (Porkka & Koistinen 2015, 272-273). AML on vaikea hoitaa, koska tauti uusiutuu ja lääkeresistenssi on yleistä. Valtaosa potilaista menehtyy viiden vuoden sisällä diagnoosista itse sairauteen tai hoidon komplikaatioihin. (Walter & Estey 2011, 219-221.)

Diagnoosivaiheessa potilaan yleiskunto on usein huono, vaikka tauti saatetaan löytää hyväkuntoiseltakin. Oireet johtuvat terveiden ja toimivien solujen puutteesta, pahanlaatuisten solujen aiheuttamasta leukosytoosista ja veren viskositeetin lisääntymisestä tai leukeemisten solujen infiltraatiosta eli tunkeutumisesta elimiin. Anemia aiheuttaa väsymystä ja suorituskyvyn heikkenemistä. Trombosytopenia vaikeuttaa veren hyytymistä, mistä seuraa vuotoja ja mustelmia. Granulosytopenia heikentää potilaan immuunipuolustusta, minkä vuoksi potilaalla voi ilmetä pitkittyneitä tai toistuvia infektioita. (Porkka & Koistinen 2015, 270-271.)

5.2 Etiologia

Akuuttiin myeloiseen leukemiaan sairastumisen syyt ovat pääosin tuntemattomia. Valtaosa kantasolujen vaurioista johtuu hankinnaisista syistä ja vain muutama prosentti liittyy geneettisiin oireyhtymiin. On kuitenkin olemassa riskitekijöitä AML:n puhkeamiselle. (Porkka & Koistinen 2015,

270-271.) Ionisoiva säteily ja kemikaalit sekä vanhenemisen myötä tulleet mutaatiot ovat altistavia tekijöitä. Jotkin harvinaiset oireyhtymät tai synnynnäiset taudit sekä myelodysplastiset oireyhtymät ja myeloproliferatiiviset taudit voivat johtaa AML:n syntyyn. Aikaisempien hoitojen aikana saadut alkyloivat ja topoimeraasi II -entsyymiä estävät solunsalpaajat ovat yhteydessä AML:ään. (Hourigan & Malkovska 2019, 148.)

Taustatekijöidensä mukaan leukemiat voidaan jaotella de novo -leukemioihin ja sekundaarileukemioihin. Kun taudin on aiheuttanut jokin tuntematon ja todentamaton riskitekijä, puhutaan de novo -leukemiasta. (Järvenpää, Itälä-Remes, Kauko, Salmenniemi, Kauppila, Putkonen, Salmi & Remes 2016, 1465-66.) Sekundäärileukemian taustalla sen sijaan on myelodysplastinen sairaus tai aikaisempiin hoitoihin liittyvät tekijät, kuten sädehoito tai solunsalpaajat (Lazarevic 2017, 18).

5.3 Tyypilliset muutokset

Vaikea sytopenia, useamman solulinjan muutos, huomattava leukosytoosi ja blastien runsas määrä verenkuvassa ovat merkkejä, joiden tulee johtaa päivystysluontoisiin jatkotutkimuksiin. Potilaista 90 %:lla todetaan valkosolujen erittelylaskennassa leukeemisia blasteja. Kyse on akuutista leukemiasta, kun blastien osuus tumallisista soluista veressä tai luuytimessä on yli 20 %. AML:n diagnoosi voidaan tehdä, vaikka blastien määrä olisi pienempi, mikäli voidaan todentaa jokin AML:lle ominainen kromosomitranslokaatio. (Porkka & Koistinen 2015, 271-272.)

Leukemiasolut vievät paljon tilaa luuytimessä, ja tavalliselle hematopoieesille ei löydy riittävästi tilaa. Tämän seurauksena potilaille kehittyy anemia, granulositytopenia ja trombositytopenia. (Porkka 2013a, 751.) Myelooisten blastien muodostama kasvain missä tahansa kudoksessa on myös merkki AML:stä (Alitalo & Siitonen 2012a, 441). Joissakin AML:n alatyypeissä voi esiintyä ienhyperplasiaa sekä ihoinfiltraatteja (Porkka & Koistinen 2015, 272).

5.4 WHO:n luokitus ja FAB-luokat akuuteille myelooisille leukemioille

Akuuttien leukemioiden luokittelun apuna käytetään WHO:n luokitusta ja FAB (French-American-British) -terminologiaa. FAB-luokittelu on vanhempi menetelmä ja sen luokat perustuvat myelooisten leukemioiden morfologisiin ja sytokemiallisiin ominaisuuksiin. (Alitalo & Siitonen 2012a, 441.)

WHO:n luokituksessa otetaan lisäksi huomioon immunofenotyyppi, sytogenetiikka, molekyyli-
geettiset poikkeavuudet ja kliiniset löydökset (Leclair & Williams 2014, 599). Myös preleukeemisten
tilojen kautta kehittynyt AML ja solunsalpaajahoitojen seurauksena kehittynyt AML ovat mukana
WHO:n luokittelussa (Alitalo & Siitonen 2012a, 441). Taulukoista 1 ja 2 voi nähdä olemassa olevat
luokitukset akuuteille myeloisille leukemioille.

*TAULUKKO 1. WHO:n luokitus (2008) akuutin myeloisen leukemian alaluokille (Porkka & Koisti-
nen 2015, 274, mukailtu)*

WHO:n luokitus (2008) akuutin myeloisen leukemian alaluokille
AML, johon liittyy spesifinen toistuva geneettinen poikkeavuus
AML, johon liittyy myelodysplastisia muutoksia
Aikaisempiin hoitoihin liittyvä AML
Muutoin spesifioimaton AML
Ekstramedullaarinen AML (= myeloinen sarkooma, klorooma, granulosyyttinen sar- kooma)
Downin oireyhtymään liittyvä AML
Blastinen plasmasytoidinen dendriittisoluleukemia
Akuutti leukemia, erilaistumislinja kaksisuuntainen/epäselvä

TAULUKKO 2. Akuutin myeloosien leukemian FAB-luokitus (Leclair & Williams 2014, 598, 602-603, mukailtu; Rodak & Carr 2017, 141-156, mukailtu)

FAB-luokitus (AML)	
M0	Minimaalisesti erilaistunut AML <ul style="list-style-type: none"> • Minimaalisia merkkejä myeloosisesta erilaistumisesta • Ei kypsymistä • Basteissa granulaation sytoplasma
M1	AML ilman kypsymistä <ul style="list-style-type: none"> • Viitteitä myeloosisesta erilaistumisesta • Ei kypsymistä • Luuytimessä basteja yli 90 % muista kuin erytrooisista soluista • Basteissa voi näkyä Auerin sauvoja ja joitakin granuloita
M2	AML, jossa kypsymistä <ul style="list-style-type: none"> • Basteissa granuloita ja Auerin sauvoja • Eriasteisesti kypsyneitä granulosyyttejä • Pelger-huëtin soluja • Hypogranulaatiota • Eosinofiilien esiasteet mahdollisia
M3	Akuutti promyelosyyttileukemia <ul style="list-style-type: none"> • Basteja ja hypergranuloituneita promyelosyyttejä • Basteissa Auerin sauvoja ja merkittävästi granuloita
M4	Akuutti myelomonosyyttileukemia <ul style="list-style-type: none"> • Neutrofiilien ja monosyyttien esiasteita • Vakuoleja • Basteissa Auerin sauvoja
M5	Akuutti monoblasti- ja monosyyttileukemia <ul style="list-style-type: none"> • Valtaosa soluista monoblasteja, promonosyyttejä tai monosyyttejä • Yli 80 %:lla soluista monosyyttinen morfologia
M6	Akuutti erytroleukemia <ul style="list-style-type: none"> • Yli 50 % erytrooisia eriasteisesti kypsyneitä soluja • Muista kuin erytrooisista soluista yli 20 % myeloblasteja • Basteissa saattaa näkyä Auerin sauvoja
M7	Akuutti megakaryosyyttileukemia <ul style="list-style-type: none"> • Sytopenia, johon voi liittyä trombosytopenia • Basofiilisia granulattomia basteja, joissa pseudopodeja • Megakaryoblasteja • Mikromegakaryosyytteja

5.4.1 Akuutti myelomonosyyttileukemia

Akuutti myelomonosyyttileukemia on yksi yleisimmistä akuuteista myelooisista leukemioista. WHO:n luokittelun perusteella se on muutoin spesifioimaton AML ja FAB-luokkaa M4. Kliinisessä tarkastelussa nähdään leukosyyttien lisääntynyt määrä, anemia ja trombosytopenia. Luuytimen soluista yli 20 % on blasteja. Neutrofiilejä ja monosyyttejä sekä niiden esiasteita on yli 20 % soluista. (Leclair & Williams 2014, 598-599, 609.) Perifeerisessä veressä on myeloblasteja, promyelosyyttejä ja muita kypsymättömiä myelooisia soluja. Myös monoblasteja, promonosyyttejä ja monosyyttejä esiintyy. Blasteissa voi näkyä Auerin sauvoja. (Rodak & Carr 2017, 149.)

5.4.2 Akuutti monoblasti- ja monosyyttileukemia

Akuutti monosyyttinen leukemia on eräs AML:n alaluokka. Se on FAB-luokkaa M5. (Villeneuve, Kim, Xu, Brandwein & Chang 2008, viitattu 17.9.2019.) WHO:n luokituksen mukaan akuutti monosyyttinen leukemia on muutoin spesifioimaton AML (Leclair & Williams 2014, 598-599). Kyseisen luokan leukemialle on tyypillistä korkeat leukosyyttiarvot (Villeneuve ym. 2008, viitattu 17.9.2019). Perifeerisessä veressä monosyyttien määrä on kasvanut ja myös monoblasteja esiintyy (Leclair & Williams 2014, 610). Akuutissa monosyyttisessä leukemiassa yli 80 % luuytimen muista kuin erytrooisista soluista on monoblasteja, promonosyyttejä ja monosyyttejä (Villeneuve ym. 2008, viitattu 17.9.2019).

Akuutti monosyyttinen leukemia jaetaan edelleen akuuttiin monoblastileukemiaan (M5a) ja akuuttiin monosyyttileukemiaan (M5b). Monoblastileukemiassa luuytimen soluista yli 80 % on monoblasteja. Monosyyttileukemiassa valtaosa soluista on promonosyyttejä. Vaikka akuutti monoblasti ja monosyyttileukemia eroavatkin morfologisesti toisistaan niiden immunofenotyypissä ja karyotyypissä ei ole merkittävää eroa. Myös kliininen merkitys on molemmissa alaluokissa samanlainen. M5-luokan leukemiat eroavat kuitenkin geneettisesti ja immunofenotyypiltään muista alaluokista. (Villeneuve ym. 2008, viitattu 17.9.2019.)

5.5 Diagnostiikka

Akuutin myelooiden leukemian diagnostiikan perusteena on veren sivelyvalmiste, luuydinnäyte sekä virtausytometrinen immunofenotyyppitys. Veren sivelyvalmisteet ja luuydinvalmisteet värjätään ennen morfologista tutkimusta May-Grünwald-Giemsan värjäyksellä. (Alitalo & Siitonen 2012a, 443.) AML:lle on tyypillistä Auerin sauvojen näkyminen blastien sytoplasmassa (Hourigan & Malkovska 2019, 154). Immunofenotyyppityksellä saadaan varmistettua leukeemisten solujen myeloinen erilaistumislinja. Kromosomi- ja molekyylogeneettisillä tutkimuksilla voidaan tarkentaa diagnoosia ja todeta tiettyjä kromosomi- ja geenipoikkeavuuksia. Kasvainten myeloinen alkuperä varmistetaan kudoksenäytteestä. (Porkka & Koistinen 2015, 272-273.)

5.6 Hoidot

Akuutti myeloinen leukemia on monimuotoinen tautiryhmä, mikä vaikuttaa hoidon valintaan. Potilaan ikä ja yleiskunto on otettava huomioon hoitoa valittaessa. (Hourigan & Malkovska 2019, 157.) Hoitoon on olemassa tietyt standardiohjeet, joita muokataan yksilöllisesti jokaiselle potilaalle sopivaksi (Walter & Estey 2011, 221-224).

Hoito on aloitettava mahdollisimman pian diagnoosin saamisesta. Ensimmäinen hoidon tavoite on saavuttaa remissio solunsalpaajilla. Nuoremmille ja hyväkuntoisille iäkkäille potilaille annetaan 1-2 intensiivistä solunsalpaajahoidoa. (Porkka & Koistinen 2015, 277.) Käytössä on yhdistelmä joka sisältää 3 päivän antrasykliinikuurin ja 7 päivän sytarabiinikuurin (Walter & Estey 2011, 223; Porkka & Koistinen 2015, 277; Hourigan & Malkovska 2019, 158). Lääkityksen avulla alle 65-vuotiaista potilaista 80-90 % pääsee remissioon. Iäkkäille ja muita sairauksia sairastaville samaa lääkitystä sovelletaan pienemmillä annoksilla ja antokerroilla. (Porkka & Koistinen 2015, 278.)

Alku- eli induktiohoitoa seuraa sytopeniavaihe. Sen aikana verisolujen määrät ovat matalat ja potilas tarvitsee tukihoidoja. Esimerkiksi infektioiden hoito ja hengenvaarallisten vuotojen estäminen trombosyyttisiirroilla ovat osa tukihoidoa. (Porkka & Koistinen 2015, 277, 281.) Solunsalpaajien käytön seurauksena potilaalle voi muodostua tuumorilyysioireyhtymä, mikä tarkoittaa hajonneiden leukemiasolujen aiheuttamia aineenvaihdunnan ja munuaistoiminnan häiriöitä. Tuumorilyysioireyhtymän syntyä ehkäistään nesteyttämällä potilas ja seuraamalla tarkasti neste- ja elektrolyyttitasapainoa. (Janes 2013, 954-955.)

Ilman jatkohoitoa AML uusiutuu 1-2 vuoden kuluessa, koska induktiohoidolla ei pystytä tuhoamaan kaikkia leukemiantasoluja. Ilman hoitoa nämä kantasolut lisääntyvät ja aiheuttavat taudin uusiutumisen. Nuorten ja hyväkuntoisten iäkkäiden jatkohoito perustuu suuriannoksiseen solunsalpaajahoitoon eli konsolidaatiohoitoon tai allogeeniseen kantasolujen siirtoon. Käytössä on useita solunsalpaajia, joista etenkin suuriannoksella sytarabiinilla on ennustetta parantava vaikutus. (Porkka & Koistinen 2015, 278.) Valinta konsolidaatiohoidon ja allogeenisen kantasolusiirron välillä pitäisi perustua taudin uusiutumisen riskiin (Hourigan & Malkovska 2019, 159). Keskiuuren ja suuren uusiutumisen riskin potilaat hyötyvät eniten allogeenisestä kantasolusiirrosta (Walter & Estey 2011, 223). Kemoterapialla hoidetuista alle 65-vuotiaista 30-50 % paranee pysyvästi. Ensimmäisen remission jälkeen tehty allogeeninen kantasolujen siirto parantaa 50-70 % potilaista pysyvästi. (Porkka & Koistinen 2015, 279-280.)

6 VERKKO-OPPIMATERIAALI

Yleisesti verkko-oppiminen liitetään verkkokursseihin, joita voidaan opiskella itsenäisesti. Verkko-oppimateriaalia voi hyödyntää sekä oppitunnilla että kotioloissa. (Keränen & Penttinen 2007, 2, 20.) Verkko-oppimisympäristö on kattava ohjelmisto eli oppimisolusta, johon voidaan liittää tarvittavaa sisältöä. Oppimisolustalta löytyy verkko-opiskeluun tarvittavat julkaisu-, hallinta- sekä keskustelutyökalut. Verkko-oppimateriaalin myötä opiskelijan rooli voidaan muuttaa passiivisesta kuuntelijasta aktiiviseksi tekijäksi. Helppo ja esteetön pääseminen verkko-opetukseen on tärkeää sekä opiskelijan että opettajan näkökulmasta. Oppimateriaalissa on hyvä ottaa huomioon kohderyhmä sekä kurssille osallistujien valmiudet, sillä verkossa opiskelee monenlaisia oppijoita. (Suominen & Nurmela 2011, 14, 22, 28, 38.)

Verkko-oppimateriaalit tarjoavat opiskelijoille mahdollisuuden opiskella itselleen parhaaseen aikaan. Se on etu esimerkiksi perheellisille ja työssäkäyville. Konkreettinen etu on myös rahan säästäminen, kun oppilaitokselle kulkeminen vähenee. (Kalliala 2002, 32.) Verkko-oppimateriaalissa siihen liittyvät tiedot ja tiedostot pysyvät tallessa yhdessä ja samassa paikassa. Materiaalin käyttö sopii hyvin osaksi monimuotokoulutusta. Yhteisiä opetustilanteita on mahdollista vähentää opintojen siirtyessä kokonaan tai osittain verkkoon. (Keränen & Penttinen 2007, 20, 23.)

Materiaalin mielenkiintoisuutta lisätään kuvasisällön avulla. Kuvat havainnollistavat sekä tukevat tuotetun tekstin sisältöä. Oppimateriaalin kuvittaminen on helppoa, sillä kuvien tuottaminen onnistuu esimerkiksi digikameralla. Tekstiä selkeytetään jaksottamalla se otsikkojen, leipätekstien, kuvien ja taulukoiden avulla. Näytöltä luettavan tekstin on hyvä sisältää lyhyitä lauseita ja kappaleita, mikä helpottaa lukemista. Oppimisolustat, kuten Moodle, ovat käyttökelpoisia luodessa verkko-oppimateriaalia. Oppimisolustoille voidaan luoda useita erilaisia toimintoja, kuten tiedostoja sekä testejä. (Keränen & Penttinen 2007, 20, 171, 173-174.)

Verkko-oppimateriaalin laadun tulee olla hyvä sekä sisältöjen että toteutuksen osalta. Verkko-oppimateriaalin laadun arviointiin on kehitetty erilaisia järjestelmiä, ja opetushallitus on lisäksi julkaissut omat laatukriteerinsä hyvälle verkko-oppimateriaalille. Opetushallituksen kriteereissä on mainittu neljä laadun osatekijää, jotka ovat pedagoginen laatu, käytettävyys, esteettömyys ja tuotannon laatu. Pedagoginen laatu tarkoittaa sitä, että oppimateriaali sopii luontevasti opetukseen ja oppimiseen sekä tukee opetusta ja oppimista. Käytettävyys tarkoittaa oppimateriaalin rakennetta

ja teknistä toteutusta. Esteettömyydellä tarkoitetaan sitä, että otetaan huomioon erityisryhmien mahdollisuudet käyttää oppimateriaalia. Tuotannon laadulla tarkoitetaan hallittua ja ammattimaista tuotantoprosessia. (Keränen & Penttinen 2007, 149-150.)

Verkko-oppimateriaalin laatuun vaikuttavat samat tekijät kuin paperisen oppimateriaalin laatuun. Sisällön tarkoituksenmukainen rajaus, kohderyhmän tuntemus, sisällöntuottajan asiantuntemus sekä viestinnän ja ilmaisun hallinta vaikuttavat oppimateriaalin laatuun. Verkko-oppimateriaalin laatuun liittyy myös uusia tekijöitä, joita ei paperisessa oppimateriaalissa tarvitse ottaa huomioon, kuten päivitettävyyden, vuorovaikutteisuuden ja yhteisöllisyyden. (Opetushallitus 2006, viitattu 26.4.2019.)

7 TARKOITUS JA TAVOITTEET

Toiminnallisen oppinäytetyömme tarkoituksena oli tuottaa ajantasaista oppimateriaalia Oulun ammattikorkeakoulun hematologian opintojaksolle. Oppimateriaali sisältää verkko-oppimateriaalin, jossa on teoriaosuudet sekä kroonisesta että akuutista myelooisesta leukemiasta ja niihin perustuvat monivalintatestit. Oppimateriaaliin kuuluu lisäksi veren sivelyvalmisteet neljästä eri leukemiata-pauksesta ja niihin liittyvät verenkuvaa-analysointitulosteet.

Työmme välittömänä tavoitteena oli tuottaa laadukasta oppimateriaalia, jonka avulla hematologiaa opiskelevat voivat saada mahdollisimman kattavasti tietoa valitsemistamme leukemioista. Tavoitteenamme oli luoda mielenkiintoinen, helppolukuinen ja luotettava oppimateriaali.

Pitkänajan tavoite oli, että Oulun ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijat saavat opinnoistaan hyvät valmiudet mikroskopointiin ja hematologian laboratorioissa työskentelyyn. Ajatuksenamme oli, että tuottamamme materiaali otetaan osaksi opetusta.

Oppinäytetyöprojektin välittöminä oppimistavoitteina olivat tietoperustan lisääminen myelooisista leukemioista, omien mikroskopointitaitojemme kehittäminen sekä yhteistyön tekeminen ulkopuolisten organisaatioiden kanssa. Pitkän ajan oppimistavoitteena pidimme sitä, että tämän projektin myötä saadut uudet tiedot ja taidot hyödyttävät tulevaisuudessa työelämässä.

8 TOIMINNALLISEN OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

8.1 Toiminnallinen opinnäytetyö

Toiminnallinen opinnäytetyö voi olla sisällöltään esimerkiksi ammatilliseen käyttöön kohdennettu ohje tai opastus. Toteutustapana toimii esimerkiksi kirja, opas, kotisivut, näyttely tai tapahtuma. Tämän kaltaisessa opinnäytetyössä yhdistetään käytännön toteutus sekä sen raportointi tutkimusviestinnän menetelmin. (Vilka & Airaksinen 2003, 9.)

Opinnäytetyön aiheen tulee olla sellainen, joka kumpuaa koulutusohjelman opinnoista. On positiivista, mikäli työn avulla pystyy luomaan kontakteja työelämään ja esimerkiksi aiempiin harjoittelupaikkoihin. Tällä tavoin voi syventää omaa tietämystään itseä kiinnostavista aihealueista omalla alalla. On suositeltavaa, että toiminnalliselle opinnäytetyölle löytyy toimeksiantaja. Tällä tavoin voidaan luoda suhteita ja parhaassa tapauksessa toiminnallisen opinnäytetyön tekeminen auttaa opiskelijaa työllistymisessä. (Vilka & Airaksinen 2003, 16.)

Aiheen valinnassa on hyvä pitää omassa mielenkiinnon kohteissa, sillä kiinnostava aihe motivoi tekemään opinnäytetyötä. Kokemus oman asiantuntemuksen syventämisestä on tärkeää. Huomioiden arvoinen asia on myös se, että oman oppimisen lisäksi opinnäytetyöstä tulee olla hyötyä myös muille. Opinnäytetyön tekijän kannattaakin selvittää, onko aiheesta tehty vastaavanlaista työtä. Kohderyhmä, idean tarpeellisuus, lähdekirjallisuus, tutkimukset sekä muut lähteet on tarpeellista kartoittaa ennen toteuttamisen aloittamista. Vasta pohjatyon tekemisen jälkeen on mahdollista täsmentää opinnäytetyön aihe sekä tavoitteet. (Vilka & Airaksinen 2003, 23-24, 27.)

Kohderyhmän määrittäminen on yksi tärkeimmistä aiheanalyysin vaiheista. Toiminnallisessa opinnäytetyössä valmistettava ohje, tuote tai tapahtuma tehdään aina joidenkin käytettäväksi, sillä työn tavoite on saada ihmiset osallistumaan tapahtumiin tai toimintaan, jota voidaan selkeyttää opinnäytteenä valmistetun ohjeistuksen pohjalta. Tarkkaan tehty kohderyhmän määrittäminen auttaa myös työn laajuuden rajaamisessa. Pelkkä toiminnallisen osuuden tuottaminen ei riitä opinnäyteteeksi, vaan opiskelijan on kyettävä käyttämään oman alan tietoperustaa ja teorioita tekemiensä valintojen perusteluun. Teoreettiseksi näkökulmaksi voi riittää esimerkiksi alaan liittyvien käsitteiden määrittely. (Vilka & Airaksinen 2003, 38-41, 43.)

8.2 Opinnäytetyön toteutus

Osana toteutusta oli veren sivelyvalmisteiden kerääminen yhteistyössä NordLab Oulun hematologian laboratorion kanssa. Sovimme yhdessä keräysajan, jonka puitteissa saimme työhömmemme mukaan tarpeeksi monta leukemiatapausta. Keräys kesti kaikkiaan noin 10 kuukautta ja sivelyvalmisteiden keräämisen lopetimme elokuussa 2019, jonka jälkeen aloitimme oppimateriaalin varsinaisen toteutuksen ja raportin kirjoittamisen.

Työmme toteutukseen kuului oleellisena osana tietoperustan kerääminen luotettavista ja mahdollisimman tuoreista lähteistä. Käytimme lähteinä sekä kotimaisia että kansainvälisiä tieteellisiä julkaisuja. Keräsimme kattavan tietoperustan, jossa käytettiin runsaasti eri lähteitä. Tiedonhaku suunnattiin verisolujen syntyyn ja kypsymiseen eli hematopoieesiin, veren sivelyvalmisteeseen ja sen tarkasteluun, myelooisiin leukemioihin sekä hyvän oppimateriaalin kriteereihin.

Tietoperustan kokoamisen ohella tutkimme yhdessä kaikki NordLabilta saadut veren sivelyvalmisteet ja varmistimme niiden soveltuvuuden opetuskäyttöön. Tekemällä erittelylaskennat kaikille sivelyvalmisteille pystyimme varmistumaan niiden laadusta ja saman leukemiatapauksen eri sivelyvalmisteiden vastaavuudesta toisiinsa. Puhdistimme sivelyvalmisteiden ylä- ja alapinnat mikroskoopin puhdistusaineella ennen niiden tarkastelua, jotta mahdolliset värjäjämmät eivät häirinneet mikroskopointia. Tarkastelimme sivelyvalmisteet ensin 10-kertaisesti suurentavalla objektiivilla, jotta saimme kokonaiskäsityksen sivelyvalmisteiden värjäytymisestä sekä solujen määrästä ja jakautumisesta. Sen jälkeen teimme erittelylaskennan pääasiassa 100-kertaisesti suurentavalla objektiivilla, koska se helpotti solumorfologian tarkastelua ja valkosolujen erittelyä runsaasti soluja sisältävissä näytteissä. Laskimme 100 solua yhdeltä sivelyvalmisteelta. Käyttöön otetut veren sivelyvalmisteet sekä tulosteet numeroitiin selkeästi, jotta eri leukemiatapaukset ja sivelyvalmisteet eivät sekoitu keskenään. Sivelyvalmisteista ja tulosteista poistettiin kaikki sellaiset tiedot, jotka voivat johtaa tunnistettavuuteen.

Kuvien ottaminen oli oleellinen osa opinnäytetyön tekemistä, sillä ilman visuaalista materiaalia solujen ulkonäön oppiminen on käytännössä mahdotonta. Otimme kuvat mikroskoopin okulaarista puhelimella. Kuvia otettaessa käytimme 100-kertaisesti suurentavaa öljyimmersio-objektiivia, jotta kuvattavien solujen morfologia saatiin mahdollisimman hyvin esille. Tarkastelemissamme sivelyvalmisteissa oli huomattavan paljon valkosoluja, joten pienemmällä objektiivilla tarkasteltuna yhdessä näkökentässä ja siten myös kuvassa olisi ollut mielestämme liikaa soluja. Kuvien ottaminen

osoittautui yllättävän hankalaksi, sillä kuvien valotus, värisävyt ja tarkennus vaihtelivat suuresti. Pyrimme valitsemaan mahdollisimman edustavat ja väriykseltään onnistuneet kuvat raporttiin ja oppimateriaaliin.

Käytimme mikroskopointiin Oulun ammattikorkeakoulun hematologian luokkatilassa olevia mikroskooppeja. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelman opettaja toimi solujen tunnistusapuna ennen lopullisen oppimateriaalin ja raportin julkaisua.

Tekemämme oppimateriaali lisättiin Moodle-alustalle. Kokosimme teorian ja kuvat pystysuuntaisiin PDF-tiedostoihin, jotta materiaali on helposti tulostettavissa. Valitsimme OAMK:n käytössä olevan oman Moodle-alustan, jonne opiskelijat voivat lisätä itsensä ilman salasanaa. Saimme muokattavan alustan käyttöömmä Moodle-helpdeskin kautta. Alusta oli aluksi pelkästään opinnäytetyötä tekevien opiskelijoiden hallinnassa. Ohjaavat opettajat saivat oikeudet alustalle siinä vaiheessa, kun se oli työstetty pääosin valmiiksi. Muokkasimme sisältöä opettajilta saatujen parannusehdotusten perusteella.

Työstimme opinnäytetyön raporttia sekä oppimateriaalia pääosin yhdessä. Etenkin mikroskopoidessa yhteistyön merkitys korostui, sillä solujen tunnistaminen oli ajoittain haasteellista. Toisen opiskelijan näkemys auttoi solun luokittelussa oikeaan kategoriaan.

8.3 Oppimateriaalin sisältö

Materiaali on suunnattu pääasiassa Oulun ammattikorkeakoulun opiskelijoiden käyttöön. Tekemämme Moodle-alusta löytyy Moodlesta nimellä Myelooiset leukemiat. Luomamme teoriaosuudet toimitimme myös NordLabille. Oppimateriaalin veren sivelyvalmisteet ovat Oulun ammattikorkeakoululla.

Tekemässämme oppimateriaalissa on ottamiamme kuvia, taulukoita ja teoriaa. Lisäksi oppimateriaali sisältää eri leukemiatapausten veren sivelyvalmisteet. Sivelyvalmisteita on yhteensä 60. Jokaisesta leukemiatapauksesta on 15 sivelyvalmistetta. Sivelyvalmisteet on koodattu numeroin 5100, 5200, 5300 ja 5400. Jokainen leukemiatapaus on eri numeron takana. Tekemämme oppimateriaali koostuu erillisistä kroonisen myelooisen leukemian sekä akuutin myelooisen leukemian osuuksista.

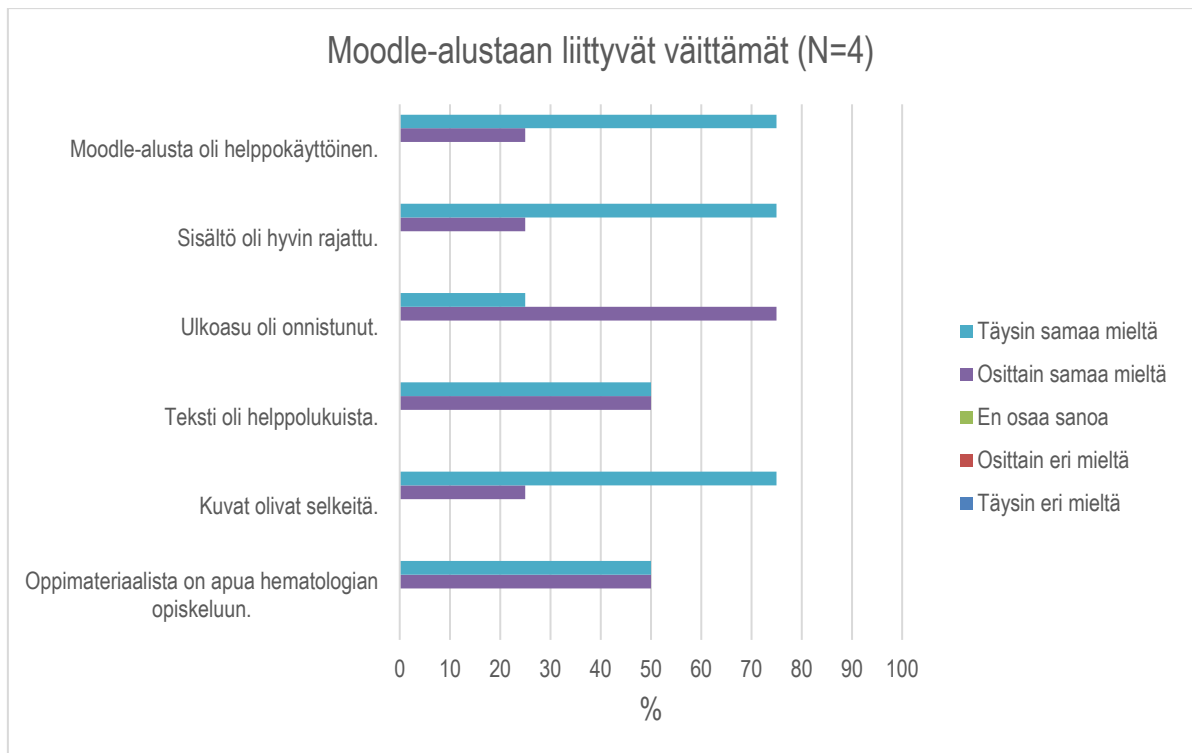
Oppimateriaali löytyy sivelyvalmisteita lukuun ottamatta Moodle-alustalta. Osana oppimiskokonaisuutta alustalla on kaksi oppimista mittaavaa monivalintatestiä. Materiaalissa esiintyviä solukuvia on mahdollisuus käyttää mikroskoppoinnin tukena. Leukemiatapauksiin liittyvät verenkuvaa-analysaattorin tulosteet ovat myös Moodle-alustalla.

Oppimateriaalissa käymme läpi leukemioiden yleistä taudinkuvaa sekä avaamme verenkuvaa-analysaattorin tulosteissa ilmeneviä parametreja. Tämän lisäksi niiden avulla voi tutustua AML:n ja KML:n etiologiaan, niiden aiheuttamiin tyypillisiin muutoksiin, diagnostisiin kriteereihin sekä hoitomuotoihin. Oleellisinta tietoa bioanalytiikan näkökulmasta ovat solutasolla tapahtuvat muutokset, mutta loogisin tapa kertoa näistä leukemioista oli niiden riittävä taustoittaminen myös muulla sairautteen liittyvällä teoriolla.

8.4 Oppimateriaalin arviointi ja palaute

Työmme laadun arvioimiseen käytimme Webropolilla luotua kyselyä, johon vastasivat hematologian opintojakson käyneet bioanalytiikan opiskelijat. He pääsivät tutustumaan luomaamme oppimateriaaliin ennen sen virallista julkaisua opiskelukäyttöön.

Kyselyyn vastasi kaikkiaan neljä opiskelijaa. Kaikki vastaajat pitivät Moodle-alustalle kirjautumista helppona. Kyselyssä arvioitiin Moodle-alustan helppokäyttöisyyttä, sisällön rajausta, ulkoasua, tekstin luettavuutta, kuvia sekä oppimateriaalin hyödyllisyyttä opintojen tukena. Kuviosta 6 voi nähdä, että kaikki vastaajat olivat osittain tai täysin samaa mieltä siitä, että edellä mainitut arvioinnin kohteet olivat onnistuneita.



KUVIO 6. Moodle-alustaan liittyvät väittämät (N=4)

Kukaan vastaajista ei löytänyt oppimateriaalista virheitä. Kyselyssä oli avoin kysymys, johon olisi voinut kirjoittaa vapaamuotoisesti kehittämisehdotuksia. Kyseiseen kohtaan ei tullut yhtään vastausta. Opiskelijoilta saadun palautteen perusteella ei ollut tarpeen tehdä muutoksia oppimateriaaliin. Saatujen vastausten perusteella oppimateriaali on mielestämme pääosin onnistunut ja laadukas.

Totesimme, että Moodle-alustaan tutustumisen ja kyselyyn vastaamisen ajankohta ei ollut optimaalisin, mikä saattoi vaikuttaa vastaajien määrään. Valtaosa kyselyyn vastanneista opiskelijoista oli kyseisenä ajankohtana harjoittelussa. Se mahdollisesti vaikutti koulun sähköpostin seuraamiseen siten, että laittamamme viesti ei tavoittanut tarpeeksi nopeasti opiskelijoita. Olisimme voineet saada enemmän vastauksia, jos kyselyyn olisi vastattu esimerkiksi opettajan pitämällä lähiopetustunnilla.

9 POHDINTA

Opinnäytetyömme tarkoituksena oli luoda ajantasainen ja laadukas oppimateriaali Oulun ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijoille. Halutessaan myös NordLab voi käyttää materiaalin teorioosuksia esimerkiksi hematologian laboratorioissa olevien opiskelijoiden harjoittelussa.

Työmme avulla onnistuimme luomaan Oulun ammattikorkeakoulun sekä NordLabin käyttöön päivitettyä ja laadukasta opiskelumateriaalia hematologian opetukseen. Materiaali on pääosin verkossa lukuun ottamatta veren sivelyvalmisteita.

Nyky-yhteiskunta toimii pitkälti tietotekniikan varassa, mikä näkyy opetuksessakin. Verkko-oppiminen on muuttanut tavan, miten oppiminen tapahtuu. Oli perustelua tehdä oppimateriaali soveltuvien osin sähköisenä eli verkkoon Moodle-alustalle, jotta sitä voidaan käyttää paikasta riippumatta. Koska oppimateriaali on verkossa, se parantaa opinnäytetyön hyödynnettävyyttä tulevaisuudessa. Opettajat, joilla on Moodle-alustan muokkausoikeudet, pystyvät tarvittaessa lisäämään alustalle uudempaa ja ajankohtaista tietoa myeloosisista leukemioista.

Materiaali toteutettiin sellaisessa muodossa, että opiskelijat pystyvät käyttämään sitä myös itsenäisesti. Materiaalin tuotossa keskityimme selkeyteen sekä informatiivisuuteen. Jätimme pois sellaisia tietoja, jotka eivät ole bioanalytiikan ammatillisen osaamisen kannalta erityisen oleellisia, kuten akuutin myeloosin leukemian taustalla olevat geneettiset muutokset ja tarkemmat tiedot myeloosisten leukemioiden hoidoista. Halusimme luoda oppikokonaisuuden, jossa hankalimmat termit on avattu ymmärrettävään muotoon.

Tärkeä osa työtämme oli pohtia opinnäytetyön eettisyyttä. Hoito- ja lääketieteellisten tutkimusten eettisyys on turvattu Suomessa Helsingin julistuksella (1964), jonka mukaan potilaiden yksityisyys ja potilastietojen luottamuksellisuus on turvattava kaikin mahdollisin varotoimin (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2009, 173-174). Tekemästämme oppimateriaalista on poistettu kaikki ne tiedot, joiden avulla potilaat on mahdollista identifioida. Tällaisia tietoja ovat esimerkiksi potilaan ikä ja sukupuoli sekä näytteenottopäivämäärä.

Materiaalin toteutuksen ohessa tavoitteenamme oli oppia myös itse lisää opinnäytetyöhömmöme valikoituneista leukemioista sekä etenkin veren sivelyvalmisteiden mikroskooppisesta tarkastelusta.

Solujen tunnistaminen on taito, joka pysyy yllä parhaiten riittävän usein toistuvalla sivelyvalmisteiden tutkimisella. Teimme kaikille opetukseen päätyneille veren sivelyvalmisteille erittelylaskennan ja sen myötä saimme hyvän pohjan materiaalin tuottamiselle, vaikka mikroskopointi itsessään osoittautuikin työmme haastavimmaksi osuudeksi.

Ajatuksenamme on, että tekemämme oppimateriaalin avulla opiskelijat saavat kattavan käsityksen kroonisesta myelooisesta leukemiasta, akuutista myelomonosyyttileukemiasta sekä akuutista monoblasti- ja monosyyttileukemiasta. Materiaali soveltuu parhaiten käyttöön sellaiselle opiskelijalle, joka osaa jo entuudestaan käyttää mikroskooppia ja jolla on perustiedot hematopoieesista sekä verisolujen mikroskooppisesta tarkastelusta.

LÄHTEET

Alitalo, R. & Siitonen, S. 2012a. Akuutit myelooiset leukemiat. Teoksessa M. Mäkinen, O. Carpen, V. Kosma, V. Lehto, T. Paavonen & F. Stenbäck. Patologia. Helsinki: Duodecim, 441-443.

Alitalo, R. & Siitonen, S. 2012b. Krooninen myeloinen leukemia. Teoksessa M. Mäkinen, O. Carpen, V. Kosma, V. Lehto, T. Paavonen & F. Stenbäck. Patologia. Helsinki: Duodecim, 437-438.

Ek, A., Ek, H. & Turunen, M. 2009. Verisolujen tunnistusaapinen. Kankaanpää: Messon.

Elonen, E. 2016. Akuutit leukemiat. Teoksessa R. Tilvis, K. Pitkälä, T. Strandberg, R. Sulkava & M. Viitanen. Geriatria. 3. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim, 247-248.

Hourigan, C. & Malkovska, V. 2019. Acute Myeloid Leukemia. Teoksessa G.P. Rodgers, G.P. Rodgers, N. S. Young & I. E. Ahn. The Bethesda handbook of clinical hematology. Fourth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 148-167.

Hubbard, J. 2014. The Erythrocyte. Teoksessa B. McKenzie. Clinical laboratory hematology. 2. ed., Pearson new international ed. Harlow: Pearson, 98-121.

Jabbour, E. Kantarjian, H. & Cortes, J. 2011. Chronic Myeloid Leukemia. Teoksessa U. R. Popat, J. Abraham & U. Popat. Leukemia. New York. Demos Medical Publishing, 239-258.

Janes, R. 2013. Tuumorilyysioireyhtymä. Teoksessa H. Joensuu, P. Roberts, P. Kellokumpu-Lehtinen, S. Jyrkkiö, M. Kouri & L. Teppo. Syöpätaudit. 5. uud. p. Helsinki: Duodecim, 954-955.

Järvenpää, J. Itälä-Remes, M. Kauko, T. Salmenniemi, U. Kauppila, M. Putkonen, M. Salmi, T. & Remes, K. 2016. Aikuisten akuutin myelooisen leukemian hoito. Duodecim 2016; 132: 1465-73.

Kalliala, E. 2002. Verkko-opettamisen käsikirja. Helsinki: Finn Lectura.

Kankkunen, P. & Vehviläinen-Julkunen, K. 2009. Tutkimus hoitotieteessä. Helsinki: WSOYpro. 173-174.

Keränen, V. & Penttinen, V. 2007. Verkko-oppimateriaalin tuottajan opas. Helsinki: WSOYpro/Docendo.

Laudicina, R. 2014. The Leukocyte. Teoksessa B. McKenzie. Clinical laboratory hematology. 2. ed., Pearson new international ed. Harlow: Pearson, 143-187.

Lazarevic, V. 2017. Akuutti myeloinen leukemia – tulossa uusia täsmähoitoja. BestPractise 4/2017, 16-19.

Leclair, S. & Williams, J. 2014. Acute Myeloid Leukemias. Teoksessa B. McKenzie. Clinical laboratory hematology. 2. ed., Pearson new international ed. Harlow: Pearson, 593-618.

Matinlauri, I. & Vilpo, J. 2010. Verta muodostavan kudoksen ja imukudoksen syöpäsairaudet. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki. Laboratoriolääketiede: kliininen kemia ja hematologia. 3. uud. P. Helsinki: Kandidaattikustannus, 267-274.

Mustjoki, S. & Koistinen, P. 2015. Krooninen myeloinen leukemia. Teoksessa K. Porkka, R. Lassila, K. Remes & E. Savolainen. Veritaudit 4. uud. P. Helsinki, Duodecim, 303-313.

NordLab. 2015a. BCR/ABL-geenien fuusio-RNA: t(9:22), kvantitatiivinen, verestä. Viitattu 14.4.2019, <http://oyslab.fi/ohjekirja/4894.html>.

NordLab. 2015b. Veren sivelyvalmisteen tekeminen. Viitattu 19.9.2019, https://www.nordlab.fi/sites/default/files/pdf_uploads/verensivelyvalmisteen_tekeminen.pdf.

Opetushallitus. 2006. Verkko-oppimateriaalin laatukriteerit. Viitattu 26.4.2019, https://www.oph.fi/download/47132_verkko-oppimateriaalin_laatukriteerit.pdf.

Palmer, L., Briggs, C., McFadden, S., Zini, G., Burthem, J., Rozenberg, G., Proytcheva, M. & Machin, S. J. 2015. ICSH recommendations for standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. International Journal of Laboratory Hematology, 37: 287-303.

Pihkala, U. 2013. Lasten akuutti myelooinen leukemia (AML). Teoksessa H. Joensuu, P. Roberts, P. Kellokumpu-Lehtinen, S. Jyrkkiö, M. Kouri & L. Teppo. Syöpätaudit. 5. uud. p. Helsinki: Duodecim, 809-810.

Porkka, K. & Koistinen, P. 2015. Akuutit leukemiat. Teoksessa K. Porkka, R. Lassila, K. Remes & E. Savolainen. Veritaudit. 4. uud. p. Helsinki: Duodecim, 270-283.

Porkka, K. 2013a. Akuutin leukemian etiologia ja patogeneesi. Teoksessa H. Joensuu, P. Roberts, P. Kellokumpu-Lehtinen, S. Jyrkkiö, M. Kouri & L. Teppo Syöpätaudit. 5 uud. p. Helsinki, Duodecim, 751.

Porkka, K. 2013b. Krooninen myelooinen leukemia. Teoksessa H. Joensuu, P. Roberts, P. Kellokumpu-Lehtinen, S. Jyrkkiö, M. Kouri & L. Teppo. Syöpätaudit. 5. uud. p. Helsinki: Duodecim, 763-765.

Rodak, B. F. & Carr, J. H. 2017. Clinical Hematology Atlas. Fifth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier.

Savolainen, E-R., Pelliniemi, T-T. & Koski, T. 2010. Hematologian analysaattorit. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki. Laboratoriolääketiede: kliininen kemia ja hematologia. 3. uud. P. Helsinki: Kandidaattikustannus, 86-92.

Savolainen, E-R. & Tienhaara, A. 2015. Verinäytteet ja morfologiset tutkimukset. Teoksessa K. Porkka, R. Lassila, K. Remes & E. Savolainen. Veritaudit 4. uud. P. Helsinki, Duodecim, 84-100.

Siitonen, T. & Koistinen, P. 2015. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa K. Porkka, R. Lassila, K. Remes & E. Savolainen. Veritaudit 4. uud. P. Helsinki, Duodecim, 16-30.

Suominen, R. & Nurmela, S. 2011. Verkko-opettaja. 1. painos. Helsinki. WSOYpro. 28-38.

Vilka, H. & Airaksinen, T. 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Helsinki. Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Villeneuve, P., Kim, D., Xu, W., Brandwein, J. & Chang, H. 2007. The morphological subcategories of acute monocytic leukemia (M5a and M5b) share similar immunophenotypic and cytogenetic features and clinical outcomes. Viitattu 17.9.2019, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212607002524?via%3Dihub#!>.

Walter, R. & Estey, E. 2011. Acute Myeloid Leukemia. Teoksessa U. R. Popat, J. Abraham & U. Popat. Leukemia. New York. Demos Medical Publishing, 219-237.

Yong, A. & Barrett, A. 2019. Chronic Myelogenous Leukemia. Teoksessa G.P. Rodgers, G.P. Rodgers, N. S. Young & I. E. Ahn. The Bethesda handbook of clinical hematology. Fourth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 181-197.