

SAVONIA

ammattikorkeakoulu

OPINNÄYTETYÖ - AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO
SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

PERIFEERISEN VEREN VALKOSOLUT JA YLEISIMPIEN LEUKEMIOIDEN AIHEUTTAMAT SOLUMUUTOKSET

Digitaalinen oppimateriaali

TEKIJÄT Fanni Ahlberg
Pirita Haapala
Saara Jetsonen

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Tutkinto-ohjelma Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma	
Työn tekijät Fanni Ahlberg, Pirita Haapala ja Saara Jetsonen	
Työn nimi Perifeerisen veren valkosolut ja yleisimpien leukemioiden aiheuttamat solumuutokset – Digitaalinen oppimateriaali	
Päiväys 22.11.2021	Sivumäärä/Liitteet 49
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Savonia-ammattikorkeakoulu	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Kliininen hematologia ja verisolujen tunnistaminen kuuluu osana bioanalyytikon osaamiseen. Solujen mikroskooppinen erittelylaskenta on edelleen tärkeä tutkimus hematologisten tautien diagnostiikassa ja seurannassa tutkimusten ja teknologian kehittymisestä huolimatta. Valkosolujen erittelylaskenta mikroskoopilla tehdään jatkotutkimuksena, kun verenkuvanaalysaattori antaa hälytyksen tai ilmoittaa tulosten poikkeavuudesta. Verestä tehdään sivelyvalmiste, joka värjätään May-Grünwald-Giemsan värjäyksellä. Bioanalyytikko ja tarvittaessa hematologian erikoislääkäri mikroskopoi värjätyyn sivelyvalmisteeseen.</p> <p>Opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa digitaalinen oppimateriaali Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyytikko-opiskelijoille oppimisen ja valkosolujen tunnistamisen tueksi kliinisen hematologian opintojaksolle. Digitaalinen oppimateriaali mahdollistaa itsenäisen opiskelun missä ja milloin vain. Oppimateriaali tehtiin blogimuotoon, ja sama oppimateriaali tehtiin myös PDF-tiedostona tulostettavaan muotoon Savonian raporttipohjaan. Blogin saa linkitettyä Moodle-oppimisympäristöön kliinisen hematologian kurssialustalle, sen linkki on helposti jaettavissa ja opiskelijat voivat ottaa tulostettavan version mukaan käytännön harjoitustöihin mikroskooppin tueksi. Savoniassa kliinisen hematologian opintojaksolla opiskelijat oppivat laboratoriotunneilla tunnistamaan normaaleja ja morfologisesti poikkeavia verisoluja perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Oppimateriaalissa on myös ohjeet perifeerisen veren sivelyvalmisteeseen tekemiseen ja värjäämiseen. Opinnäytetyön tavoitteena on tukea bioanalyytikko-opiskelijoita oppimisessa ja itsenäisessä opiskelussa, jotta etenkin morfologisesti poikkeavia valkosolumuutoksia on helpompi tunnistaa. Osaamisen syventämisen myötä valmiudet työskennellä kliinisen hematologian laboratoriossa paranevat ja potilasturvallisuus toteutuu paremmin. Opinnäytetyön toimeksiantajana toimi Savonia-ammattikorkeakoulu.</p> <p>Opinnäytetyö on kehittämistyö, joka koostuu toiminnallisesta osuudesta ja opinnäytetyön raportointiosuudesta. Toiminnallisena osuutena tuotettiin digitaalinen oppimateriaali. Oppimateriaalissa on kuvia perifeerisen veren valkosoluista. Halusimme pitää oppimateriaalin pääpainon morfologisesti epänormaaleissa solutyypeissä, ja siksi siinä onkin enemmän kuvia epäkypsistä soluista, kuin normaaleista soluista. Lisäksi oppimateriaalissa on kerrottu lyhyesti kustakin solumuutoksesta. Digitaalisen oppimateriaalin kuvat otettiin mikroskooppikameralla, puhelimen kameralla sekä digikameralla koulun dioista ja sivelyvalmisteista. Kuvaamiseen käytetyt sivelyvalmisteet saatiin koululta. Oppimateriaalia arvioi ohjaava opettaja ja bioanalyytikko-opiskelijat. Tämä opinnäytetyön raportti sisältää aiheen keskeisimmät teoriatiedot sekä kuvauksen työn toteutuksesta.</p>	
Avainsanat kliininen hematologia, solumorfologia, perifeerinen veri, leukemiat, digitaalinen oppimateriaali	

Field of Study Social Services, Health and Sports	
Degree Programme Degree Programme in Biomedical Laboratory Science	
Authors Fanni Ahlberg, Pirita Haapala and Saara Jetsonen	
Title of Thesis Peripheral white blood cells and cell changes caused by most common leukemias – A digital learning material	
Date 22.11.2021	Pages/Appendices 49
Client Organisation /Partners Savonia University of Applied Sciences	
<p>Abstract</p> <p>Clinical hematology and identification of blood cells are part of the biomedical laboratory scientist's expertise. Microscopic cell count remains an important analysis in the diagnosis and monitoring of hematological diseases despite of laboratory analyses and technology evolving. When the hematology analyzer gives an alarm or reports an abnormality in the results of the blood count, a microscopic white blood cell count is always done. A blood smear is made, which is then stained with May-Grünwald-Giemsa. The microscopic cell count of the stained smear is performed by a biomedical laboratory scientist and, if necessary, a hematologist.</p> <p>The purpose of this thesis was to produce a digital learning material for Savonia University of Applied Sciences' biomedical laboratory science students to support their learning and identification of white blood cells for their clinical hematology course. A digital learning material enables independent study regardless of time and place. The learning material was made in blog form, and a printable version of the same learning material was made as a PDF-document in the Savonia reporting template. The blog can be linked to the Moodle-learning environment for the clinical hematology course platform, the link is easy to share, and students can include a printable version in their laboratory classes to help identify cells. In Savonia's clinical hematology courses, students learn to identify normal and morphologically abnormal blood cells from a peripheral blood smear in laboratory classes. The aim of the thesis was to support biomedical laboratory science students in their learning, so that it is easier for them to identify especially morphologically abnormal white blood cells. With more competence the ability to work in a hematology laboratory will be better and patient safety is improved. The client organization of the thesis Savonia University of Applied Sciences.</p> <p>The thesis was conducted as a development work, which consists of a functional part and a thesis report. The functional part of this thesis was a digital learning material. The material contains pictures of peripheral white blood cells. The focus of the learning material was on morphologically abnormal cell types, and therefore the material has more pictures of immature cells than normal cells. In addition, each cell type is briefly described in the learning material. Pictures in the digital learning material were taken with a microscope camera, a phone camera, and a digital camera of the slides found at the Savonia UAS. The blood smears utilized to photograph the cells were also found at Savonia. The learning material was evaluated by the supervising lecturer and biomedical laboratory science students. This thesis report contains the most important theoretical information on the topic, and a description of the implementation of the work.</p>	
<p>Keywords</p> <p>clinical hematology, cell morphology, peripheral blood, leukemias, digital learning material</p>	

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	6
2	PERIFEERISEN VEREN SOLUT JA NIIDEN MUODOSTUMINEN	8
3	PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE	14
3.1	Sivelyvalmisteen teko	14
3.2	May-Grünwald-Giemsa-värjäys	18
3.3	Verisolujen mikroskopointi.....	19
4	YLEISIMMÄT LEUKEMIAAT JA NIIDEN DIAGNOSTIIKKA.....	21
4.1	Akuutit leukemiat	25
4.1.1	Akuutti myeloinen leukemia	26
4.1.2	Akuutti lymfaattinen leukemia.....	28
4.2	Krooniset leukemiat.....	30
4.2.1	Krooninen myeloinen leukemia.....	30
4.2.2	Krooninen lymfaattinen leukemia	33
5	LAADUKAS DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI.....	36
6	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE	38
7	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS	39
7.1	Kehittämistyö.....	39
7.2	Kehittämistyön suunnittelu	39
7.3	Kehittämistyön toteutus	39
7.4	Kehittämistyön arviointi.....	41
8	POHDINTA.....	42
8.1	Kehittämistyön prosessin ja tuotoksen arviointi	42
8.2	Luotettavuus ja eettisyys.....	43
8.3	Oma oppiminen ja ammatillinen kasvu.....	43
8.4	Johtopäätökset ja kehittämisideat	44
	LÄHTEET	45

KUVALUETTELO

KUVA 1.	Hematopoeesi (Rad 2010)	8
KUVA 2.	Liuskatumaisia neutrofiilejä (Pirita Haapala 2021).....	9
KUVA 3.	Eosinofiili (Fanni Ahlberg 2021).....	10

KUVA 4. Basofiilejä (Fanni Ahlberg 2021).....	10
KUVA 5. Monosyyttejä (Pirita Haapala 2021)	11
KUVA 6. Pieni lymfosyytti (Fanni Ahlberg 2021).....	12
KUVA 7. Suuria lymfosyyttejä (Fanni Ahlberg 2021)	12
KUVA 8. Sivelyvalmisteen tekoon tarvittavat välineet: vetolasi, objektilasi, kapillaari ja EDTA-laskimoverinäyte (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).....	14
KUVA 9. EDTA-putkesta otetaan verta kapillaariin. Näytteen tulee olla hyvin sekoitettu (Saara Jetsonen 2021, CC BY).....	15
KUVA 10. Kapillaarista pudotetaan pisara verta objektilasille (Saara Jetsonen 2021, CC BY).....	15
KUVA 11. Vetolasia vedetään taaksepäin noin 45 asteen kulmassa, jotta veripisara saadaan leviämään (Saara Jetsonen 2021, CC BY).	16
KUVA 12. Veripisaran tulisi levitä tasaisesti lähes koko vetolasin reunan leveydelle (Saara Jetsonen 2021, CC BY).....	16
KUVA 13. Vetolasia lähdetään työntämään eteenpäin nopeasti ja tasaisesti objektilasia pitkin (Saara Jetsonen 2021, CC BY).	17
KUVA 14. Nosta lopussa vetolasi objektilasilta, jotta sivelyn "häntä" ohenee ja pyöristyy (Saara Jetsonen 2021, CC BY).....	17
KUVA 15. Perifeerisen veren sivelyvalmiste ennen kiinnitystä ja värjäystä (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).	18
KUVA 16. Kiinnitetty ja värjätty sivelyvalmiste (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).....	19
KUVA 17. Sivelyvalmisteella eteneminen, tapa 1 (Fritsma, Keohane & Rodak 2012, mukailen).....	20
KUVA 18. Sivelyvalmisteella eteneminen, tapa 2 (Fritsma, Keohane & Rodak 2012, mukailen).....	20
KUVA 19. Bioanalyytikon tarvitsemat välineet luuydinvalmisteiden tekoon: vetolasi, objektilaseja, 2 ml:n steriili ruisku, natriumsitraatti, kellolasi, pinsetit ja lyijykynä potilaan tietojen merkitsemiseen (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).	22
KUVA 20. Puriste- ja sivelyvalmiste luuytimestä ennen kiinnitystä ja värjäystä (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).	23
KUVA 21. Luuytimen puriste- ja sivelyvalmiste kiinnityksen, värjäyksen ja peitinlasilla päällystämisen jälkeen (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).	24
KUVA 22. Blastisolu, jossa 2 nukleolia (Saara Jetsonen 2021, CC BY)	27
KUVA 23. Blastisolu, jossa Auerin sauvoja (Pirita Haapala, CC BY)	28
KUVA 24. KML-verenkuvalöydös (Saara Jetsonen 2021, CC BY).....	31
Kuva 25. Philadelphia-kromosomimuutos (Salonen 2019b, mukailen)	32

1 JOHDANTO

Verisolut syntyvät luuytimessä hematopoieettisista kantasoluista. Perifeerisen veren soluja ovat erytrosyytit, trombosyytit ja leukosyytit eli valkosolut. Valkosolut jaetaan granulositytteihin, monosyytteihin ja lymfosyytteihin. (Siitonen & Koistinen 2015a; Siitonen & Koistinen 2015c.) Verisoluja tutkitaan veren kuvan avulla, joka analysoidaan pääsääntöisesti verenkuvan-analysaattorilla. Analysaattorit pystyvät tekemään valkosolujen erittelylaskentaa, jossa erotellaan valkosolut toisistaan. Valkosolujen erittelylaskenta mikroskoopilla tehdään jatkotutkimuksena, mikäli verenkuvan-analysaattori antaa hälytyksen tulosten poikkeavuudesta. Mikroskooppisessa erittelylaskennassa verestä valmistetaan siveilyvalmiste, josta erittelylaskenta tehdään. Erittelylaskennan suorittaa bioanalyytikko, ja tarvittaessa hematologian erikoislääkäri. (Savolainen & Tienhaara 2015, 87–89, 96.)

Leukemia eli verisyöpä syntyy, kun luuytimessä valkosolujen esiasteet muuttuvat pahanlaatuisiksi. Tyypillisesti syövässä muodostuu yksittäinen kasvain, mutta leukemiassa syöpäsolut ovat kiertävässä veressä ja luuytimessä. Leukemioita on useita eri tyyppiä. Akuutit leukemiat syntyvät nopeasti, kun taas krooniset leukemiat etenevät hitaasti. Suomessa yleisin akuutti leukemia on akuutti myeloinen leukemia ja kroonisista leukemioista lymfaattinen leukemia on yleisempi. (Salonen 2019a.)

Opinnäytetyömme toimeksiantaja oli Savonia-ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyömme tarkoituksena oli tuottaa Savonia-ammattikorkeakoulun käyttöön digitaalinen oppimateriaali perifeerisen veren valkosoluista ja yleisimpien leukemioiden aiheuttamista solumuutoksista. Tavoitteena on tukea bioanalyytikko-opiskelijoita valkosolujen tunnistamisessa ja kliinisen hematologian itsenäisessä opiskelussa. Osaamisen syventämisen myötä valmiudet työskennellä kliinisen hematologian laboratorioissa paranevat sekä potilasturvallisuus toteutuu paremmin. Oppimateriaali tuotettiin digitaalisessa muodossa, jotta se on helppo linkittää esimerkiksi Moodle-oppimisympäristöön. Lisäksi tuotimme samasta oppimateriaalista tulostettavan version, joka on mahdollista tulostaa erittelylaskennan tueksi. Palautetta oppimateriaalista kerättiin ohjaavalta opettajalta sekä bioanalyytikko-opiskelijoilta. Palautteiden pohjalta oppimateriaalia hiottiin ja muokattiin sen lopulliseen muotoon.

Digitaalisen oppimisen avulla hyödynnetään teknologiaa tavalla, jota muut välineet eivät pysty toteuttamaan. Erilaiset virtuaaliset oppimisympäristöt, kuten Moodle, helpottavat opiskelua kotoa käsin. Digitaalisessa oppimisessa teknologia siis vahvistaa ja tukee opiskelijan oppimista, jossa keskiössä on opiskelija itse. (Seppä 2018, 11.)

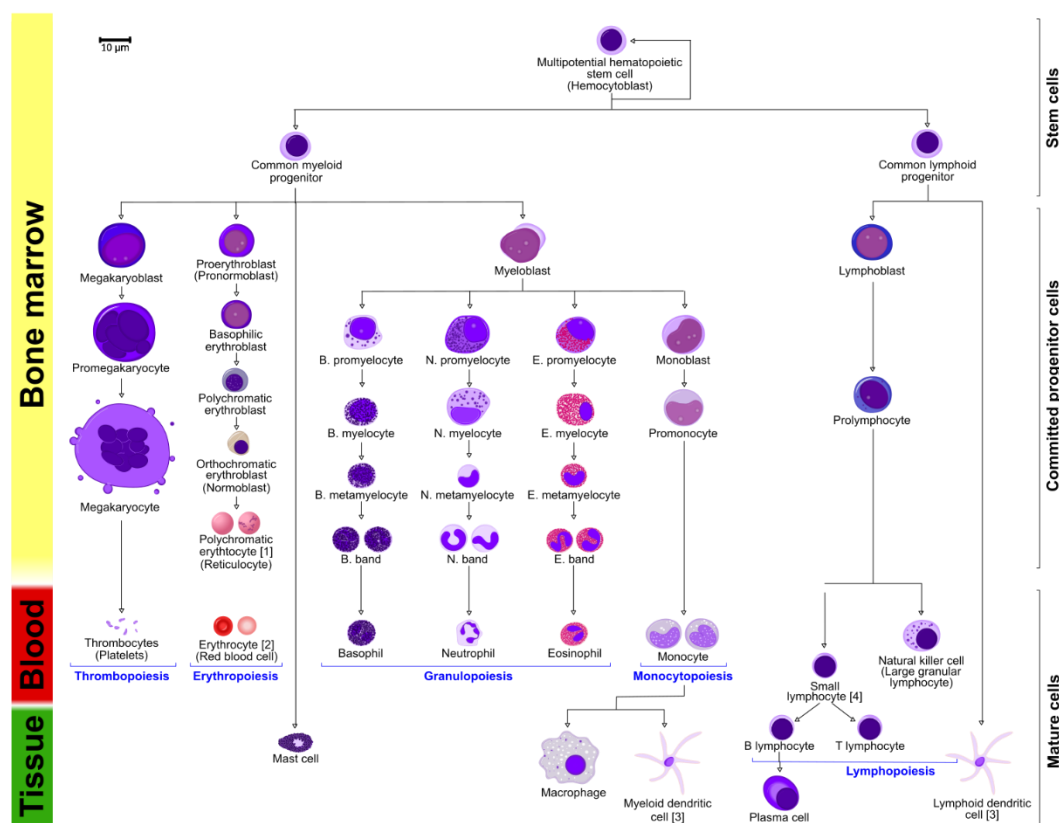
Opiskelijat voivat hyödyntää opinnäytetyötämme kliinisen hematologian opintojaksolla. Opinnäytetyömme avulla soluja voi opetella tunnistamaan itsenäisesti ajasta ja paikasta riippumatta, koska oppimateriaali on helposti saatavilla. Oppimateriaali täydentää jo olemassa olevia materiaaleja. Valkosolut voivat olla hyvinkin vaihtelevan näköisiä, minkä vuoksi on hyvä olla saatavilla useita monipuolisia materiaaleja, joita opiskelijat voivat hyödyntää.

Opinnäytetyömme on merkittävä sekä oman alamme että yhteiskunnallisen näkökulman puolesta, sillä veritautien tunnistaminen on tärkeää hyvän ja laadukkaan diagnostiikan kannalta. Tämän myötä potilasturvallisuus paranee, kun bioanalyttikoiden tuntemus veren soluista syvenee. Veritautien kirjo on laaja, joten koimme tärkeäksi kehittää selkeän ja yhtenäisen materiaalin, josta on helppo opis-

kella solujen tunnistusta. Selkeän ja yhtenäisen materiaalin myötä opiskelijoiden on helpompi kehittää ammatillista osaamistaan liittyen hematologisiin tautitapauksiin. Hyvä digitaalinen oppimateriaali mahdollistaa myös etäopiskelun esimerkiksi poikkeusolojen aikana.

2 PERIFEERISEN VEREN SOLUT JA NIIDEN MUODOSTUMINEN

Perifeerisen veren soluja ovat leukosyytit, erytrosyytit ja trombosyytit. Verisolut muodostuvat hematopoieesin avulla pääasiassa luuytimessä hematopoieettisista kantasoluista eli hemosytoblasteista solunjakautumisen, linjavalmiinnan, erilaistumisen ja kypsymisen seurauksena. Hematopoieesi on esitetty kuvassa 1. Alkion hematopoieesi alkaa ruskuaispussissa raskauden kolmannella viikolla. Pian verisoluja alkaa muodostua myös istukassa ja aortassa. Raskauden viidennellä viikolla verisoluja muodostuu jo maksassa. Kymmenennellä viikolla sikiön luuydin alkaa tuottaa verisoluja, joka on syntymän jälkeenkin pääasiallinen paikka verisolujen muodostukseen. Aikuinen ihminen tuottaa verisoluja noin 3–4 kertaa painonsa verran yhdessä vuodessa. Elimistön häiriöt hematopoieesin säätelyssä johtavat erinäisiin veritauteihin, joille luonteenomaista voi olla poikkeavuudet yhden tai useamman solulinjan solujen määrässä, erilaistumisessa ja kypsymisessä. (Siitonen & Koistinen 2015b; Siitonen & Koistinen 2015d.)

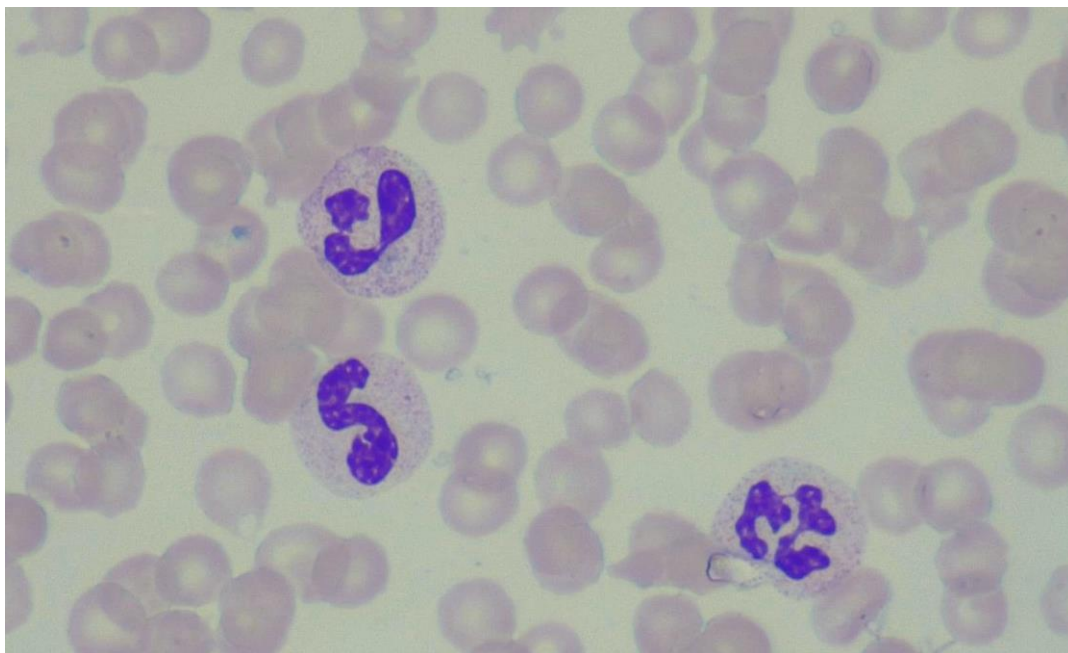


KUVA 1. Hematopoiesi (Rad 2010)

Leukosyytit eli valkosolut ovat elimistön puolustamiseen erilaistuneita veren soluja. Ne jaetaan kolmeen luokkaan: granulosyytteihin, monosyytteihin ja lymfosyytteihin. (Conley & Schwartz julkaisuaika tuntematon.) Granulosyyttilinjan solut eli neutrofiilit, eosinofiilit ja basofiilit kehittyvät samasta alkeellisestä kantasolusta granulopoieesin kautta luuytimessä. Tämän granulopoieettisen linjan ensimmäinen morfologisesti tunnistettava solu on myeloblasti. Siitä solut kypsyvät vaihe vaiheelta promyelosyytiksi, myelosyytiksi, metamyelosyytiksi, sauvatumaiseksi neutrofiiliksi ja lopulta kypsäksi

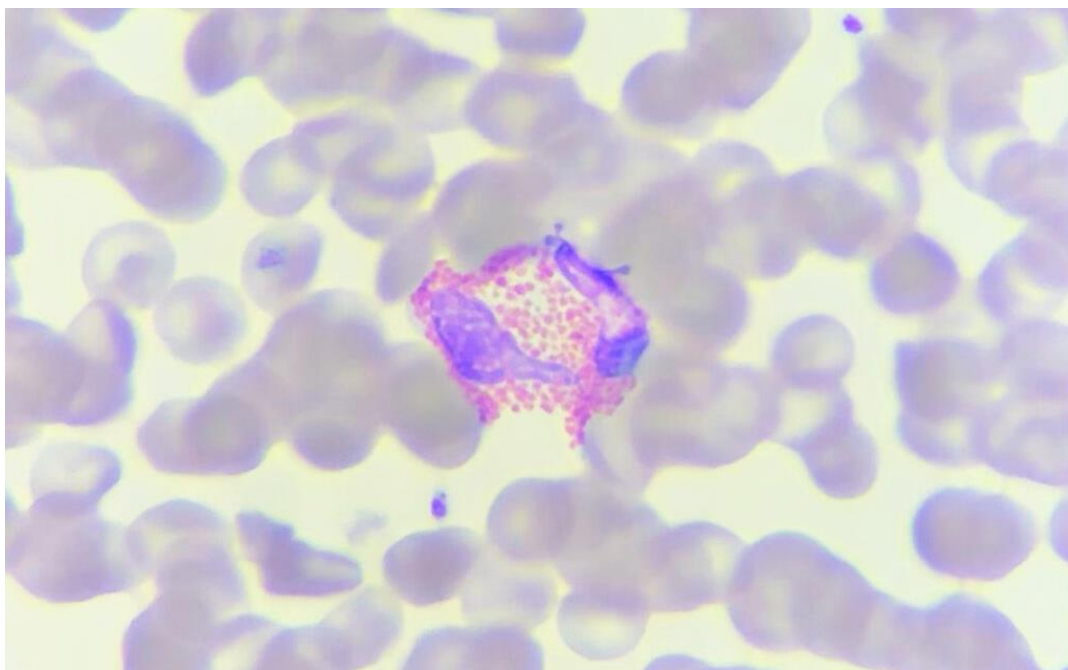
soluksi, joka siirtyy luuytimestä verenkiertoon. Tavallisesti verenkierrosta ei löydy sauvatumaisia neutrofiilejä nuorempia soluja. (Siitonen & Koistinen 2015a.)

Neutrofiilejä (kuva 2) on elimistössä kaikista valkosoluista eniten. Niiden tehtävä on fagosytoida eli solusyödä bakteereja, mikro-organismeja sekä muita mikropartikkeleita granuloidensa sisältämien entsyymien avustamana. Ne ovat lyhytikäisiä, minkä vuoksi luuydin tuottaa niitä suuria määriä päivittäin. Niiden kypsyminen on kuitenkin hidasta, joten luuytimessä on aina suuri varasto neutrofiilejä valmiina vapautettavaksi verenkiertoon vastaamaan tulehduksiin tai kudonsaurioihin. (Conley & Schwartz julkaisuaika tuntematon.) Tällöin koko granulopoiesi aktivoituu tuottamaan lisää soluja. Sauvatumaisen neutrofiilin tuma on jo hieman lohkottunut, ja tuman muoto on sauvamainen tai makkaramainen. Liuskatumaisen neutrofiilin tuma on puolestaan lohkottunut noin 3–5 osaan, jolloin voidaan puhua kypsästä neutrofiilistä. (Siitonen & Koistinen 2015a.) Sytoplasmassa nähdään purpuranväristä granulaa (Solunetti julkaisuaika tuntematon). Kypsän neutrofiilin koko vaihtelee 12–15 µm välillä (Bain 2015, 99).



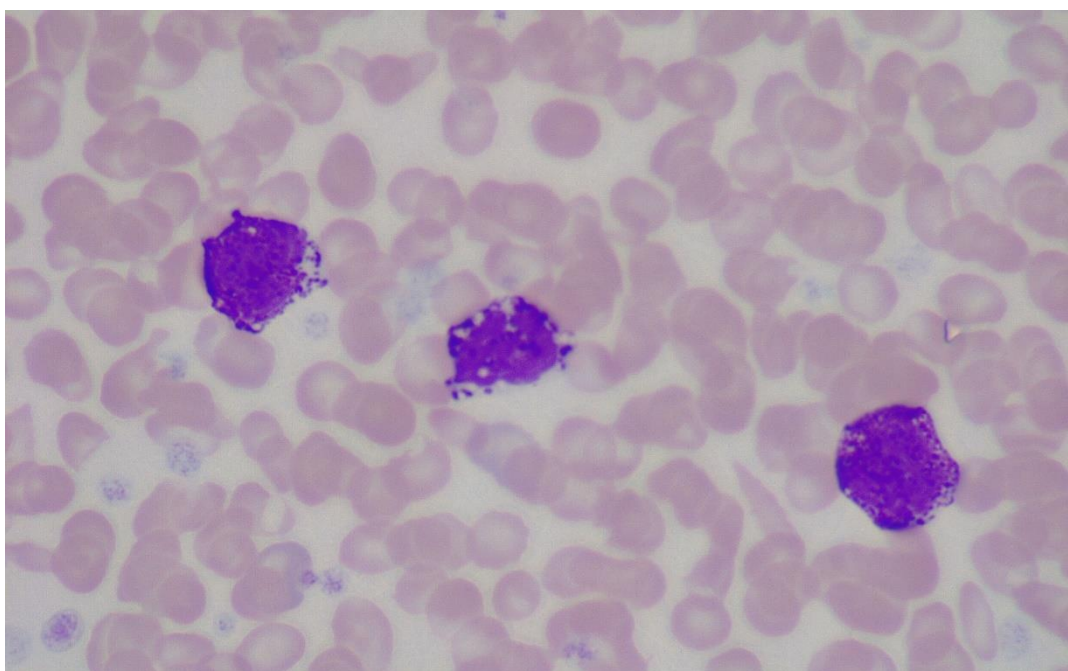
KUVA 2. Liuskatumaisia neutrofiilejä (Pirita Haapala 2021)

Eosinofiilit (kuva 3) ovat valkosoluja, jotka alkavat morfologialtaan erottua muista granulocyteistä myelosyyttivaiheessa. Ne erottuvat muista granulocyteistä helposti karkeiden, oranssinpunaiseksi värjäytyvien granuloidensa avulla. (Siitonen & Koistinen 2015a.) Eosinofiilit puolustavat elimistöä etenkin loisia vastaan, minkä lisäksi ne ovat mukana erilaisissa elimistön immuunivasteissa. Niiden määrä kohoaa parasiitti-infektioiden lisäksi allergisten reaktioiden ja astman yhteydessä. Tulehdusten aikana ne siirtyvät verestä tulehtuneeseen kudokseen, jossa ne kykenevät vapauttamaan erilaisia tulehdusvälittäjäaineita. (Buckland julkaisuaika tuntematon.) Eosinofiilit ovat kooltaan hieman suurempia kuin neutrofiilit (12–17 µm). Tuma on yleensä kaksilohkoinen. Eosinofiilin tunnistaa hyvin sen vaaleasta sytoplasmasta ja oranssinpunaisesta granulasta. (Bain 2015, 119–120.)



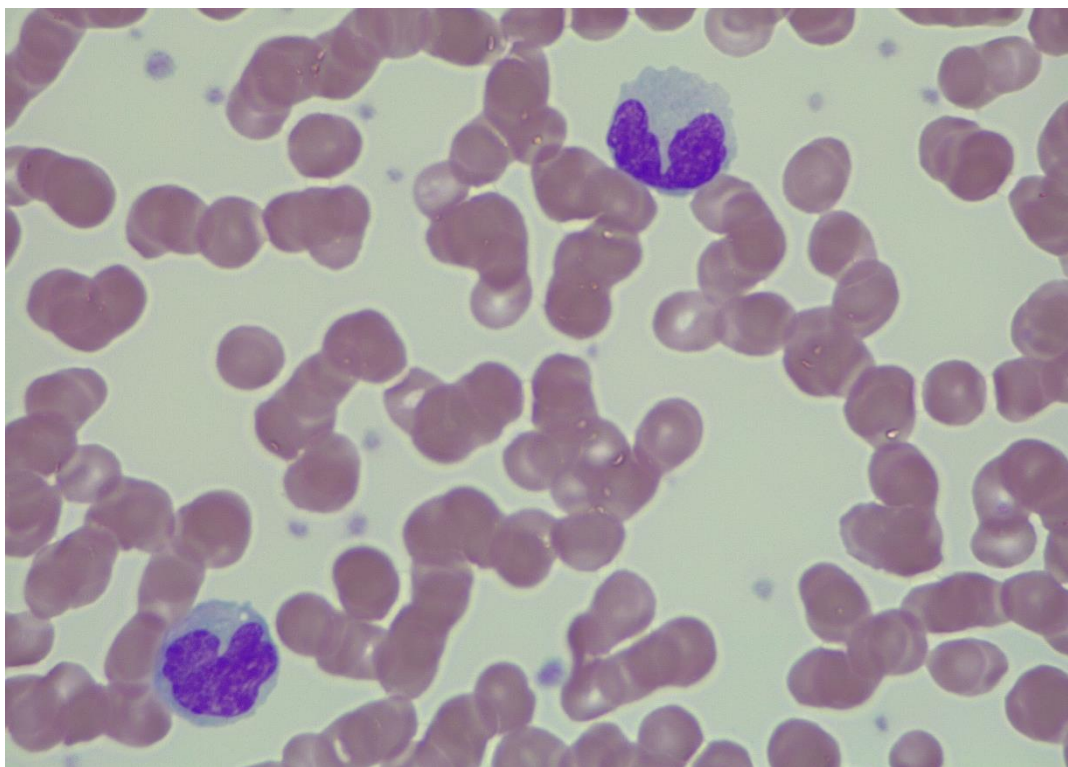
KUVA 3. Eosinofiili (Fanni Ahlberg 2021)

Basofiilit (kuva 4) ovat lähes kokonaan suurten granuloiden peitossa olevia soluja, jotka luuytimestä vapauduttuaan siirtyvät verenkierrosta kudoksiin. Siellä ne syntetisoivat ja varastoivat tulehdusvas-
teen mukauttajana toimivaa histamiinia ja niiden tehtävä onkin toimia elimistön allergisissa reakti-
oissa. (Conley & Schwartz julkaisuaika tuntematon.) Ne ovat hieman suurempia kuin neutrofiilit ja
niiden granulat ovat tummansinisiä. Yleensä lähes koko basofiilisolu on granuloiden peitossa. (Siito-
nen & Koistinen 2015a.)



KUVA 4. Basofiilejä (Fanni Ahlberg 2021)

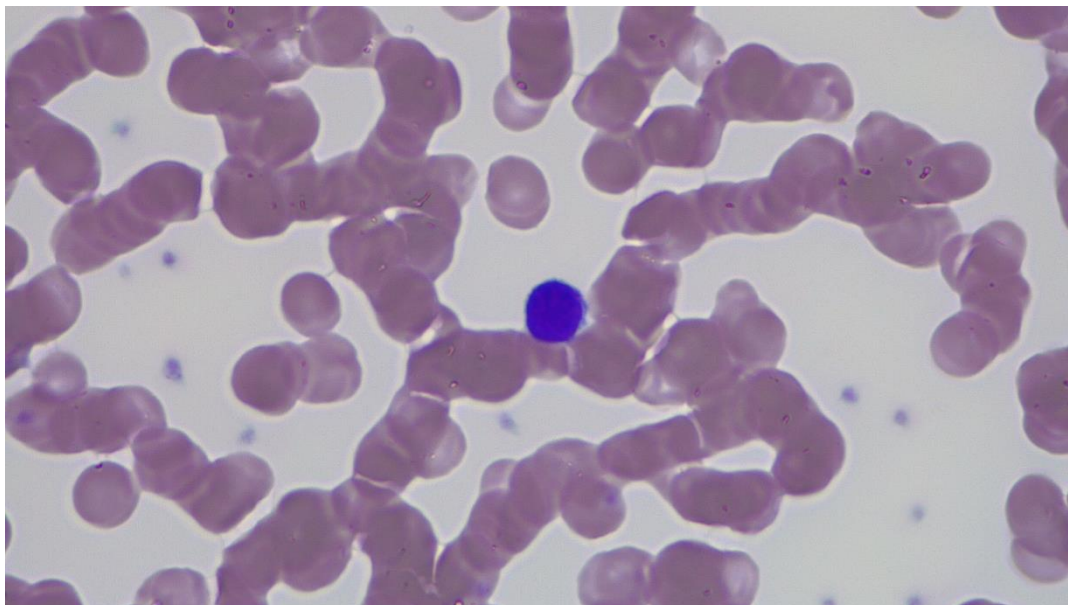
Monosyytit (kuva 5) ovat suurikokoisia ja aktiivisesti liikkuvia soluja. Ne pystyvät fagosytoimaan suuriakin partikkeleita, mutta eivät ole yhtä tehokkaita tuhoamaan bakteereita kuin neutrofiilit. Monosyytit hakeutuvat tulehtuneille alueille hitaammin kuin granulotsyytit, ja niitä esiintyykin kroonisten tulehdusten yhteydessä. Kypsyttyään luuytimessä monosyytit leviävät verenkiertoon, josta ne siirtyvät nopeasti elimistön eri kudoksiin. Kudoksissa ne kehittyvät makrofageiksi, joita usein kutsutaan eri nimillä niiden sijainnin mukaan. Nämä makrofagit toimivat solusyöjinä, minkä lisäksi ne käsittelevät erilaisia antigenejä sellaiseen muotoon, että lymfosyytit tunnistavat ne paremmin vieraaksi materiaaliksi. (Conley & Schwartz julkaisuaika tuntematon.) Monosyytit ovat perifeerisen veren suurimpia soluja, kooltaan 12–20 µm. Monosyytin tuma on tyypillisesti hevosenkengän muotoinen ja se sijaitsee solun reunassa. Sen sytoplasma on harmaansinistä. Monosyyttisolussa on usein 1–2 vakuolia eli solunesterakkulaa. (Solunetti julkaisuaika tuntematon; Bain 2015, 29.)



KUVA 5. Monosyyttejä (Pirita Haapala 2021)

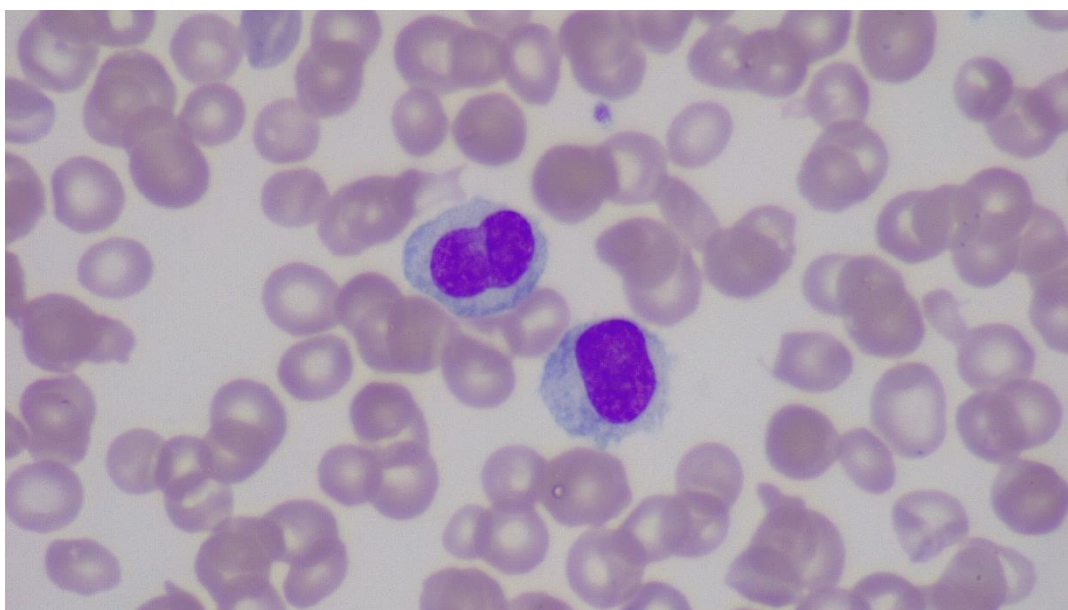
Lymfosyytit ovat immunologisia soluja, jotka ovat aloittaneet kehityksensä luuytimessä samasta monikykyisestä hematopoieettisesta solusta, kuin muutkin valkosolut. Lymfosyytit jaetaan B-lymfosyytteihin ja T-lymfosyytteihin, joista B-solut vastaavat humoraalisesta ja T-solut soluvälitteisestä immuunitetistä. B-solut erilaistuvat luuytimessä, kun taas T-solut siirtyvät luuytimestä kateenkorvaan. Myelooisista soluista poiketen ne saavat erilaistuessaan pinnalleen spesifiset antigeenireseptorit. Ulkoisesti niitä ei voi erottaa toisistaan. Lymfosyytit auttavat elimistön puolustuksessa infektioita vastaan sekä aktivoivat sen immuunipuolustusta. (Siitonen & Koistinen 2015b.) Lymfosyyttejä on 20–30 % veren valkosoluista (Solunetti julkaisuaika tuntematon). Lymfosyytin koko vaihtelee 10–16 µm

välillä. Ne voidaan jakaa pieniin (10–12 µm) ja suuriin (12–16 µm) lymfosyytteihin. Pienille lymfosyyteille (kuva 6) on tyypillistä niukka sytoplasman määrä ja pyöreä tuma. Sytoplasma värjäytyy siniseksi ja tumen kromatiini on yleensä kokkareista. (Bain 2015, 123.)



KUVA 6. Pieni lymfosyytti (Fanni Ahlberg 2021)

Suurilla lymfosyyteilla (kuva 7) sytoplasman määrä on runsaampaa. Sytoplasma värjäytyy vaaleansiniseksi, voidaan puhua myös taivaansinisestä. Niiden muoto on myös epäsäännöllisempää kuin pienten lymfosyyttien. (Bain 2015, 123.) Virusinfektioiden yhteydessä voi esiintyä reaktiivisia lymfosyyttejä. Reaktiiviselle lymfosyytille on ominaista iso koko, voimakkaan sininen sytoplasma sekä epäsäännöllinen muoto tumassa. (Pelliniemi 1998; Tvedten & Raskin 2012, 74.)



KUVA 7. Suuria lymfosyyttejä (Fanni Ahlberg 2021)

Erytrosyytti eli punasolu on hapen kuljettamiseen erikoistunut veren solu (Conley & Schwartz julkaisuaika tuntematon). Punasolujen tilavuusosuus verestä on miehillä yleensä 39–50 % ja naisilla 35–46 % (Tunturi 2021). Punasolut ovat ulkomuodoltaan kiekkomaisia ja keskeltä koveria. Ne ovat rakenteeltaan joustavia, mikä mahdollistaa niiden kulkemisen jopa kaikkein pienimpien verisuonten läpi. Punasolut kehittyvät suurten luiden ytimissä erytropoieesin kautta. Ne jakautuvat ja kypsyvät erythroblasteiksi kutsutuista epäkypsistä soluista, minkä jälkeen ne siirtyvät verenkiertoon. Uusia punasoluja kehittyä jatkuvasti korvaamaan ikääntyneitä soluja ja niiden kokonaismäärä pysyy normaalitilassa tasaisena. Veren menetyksen tai solujen lisääntyneen hajoamisen seurauksena niiden tuotanto puolestaan kasvaa menetettyjen solujen korvaamiseksi. Parhaimmillaan luuydin voi kasvattaa punasolujen tuotannon jopa kahdeksankertaiseksi. (Conley & Schwartz julkaisuaika tuntematon.)

Trombosyytit eli verihiutaleet ovat pieniä solunpalasia, jotka ovat irronneet luuytimen jättikokoisista megakaryosyyttisoluista. Trombosyyttejä löytyy verenkierrosta sekä pernasta ja niiden tehtävä on estää tai vähentää verenvuotoa muodostamalla hyytymiä. Ne myös auttavat haavoja paranemaan nopeammin. (National Cancer Institute julkaisuaika tuntematon.) Trombosyyttien liian vähäinen määrä voikin näkyä verenvuotona, mutta normaalitilanteessa trombosyyttejä on elimistössä niin paljon, ettei kohtuullinen määrän pieneneminen vielä aiheuta oireita tai vuotovaaraa. Trombosyyttien vähenemisen syitä voivat olla muun muassa maksasairaudet, erittäin runsas alkoholin käyttö ja B₁₂-vitamiinin tai folaatin puute. Myös monet luuytimen sairaudet voivat johtaa trombosyyttien määrän vähenemiseen, mutta ne ovat harvinaisia. Verihiutaleiden määrän nousua puolestaan voi tapahtua leikkauksesta tai synnytyksestä aiheutuneen äkillisen verenvuodon jälkeen. Muita syitä voivat olla tulehdukset, raudanpuuteanemia, tupakointi ja raju liikunta. Pitkäaikainen trombosyyttien kohonnut määrä voi johtua myös luuytimen sairaudesta. (Tunturi 2020.)

3 PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE

3.1 Sivelyvalmisteen teko

Perifeerisen veren sivelyvalmiste on nykypäivänäkin yksi informativisimmista kliinisen hematologian tutkimuksista. Sivelyvalmisteeseen käy EDTA-laskimoverinäyte tai kapillaariverinäyte. EDTA tarkoittaa etyleenidiamiinitetraetikkahappoa, joka on verenkuvatutkimuksiin parhaiten sopiva antikoagulantti. Se estää veren hyytymistä sitomalla veren kalsiumia. (Pelliniemi 1998; Savolainen 2007, 86.)

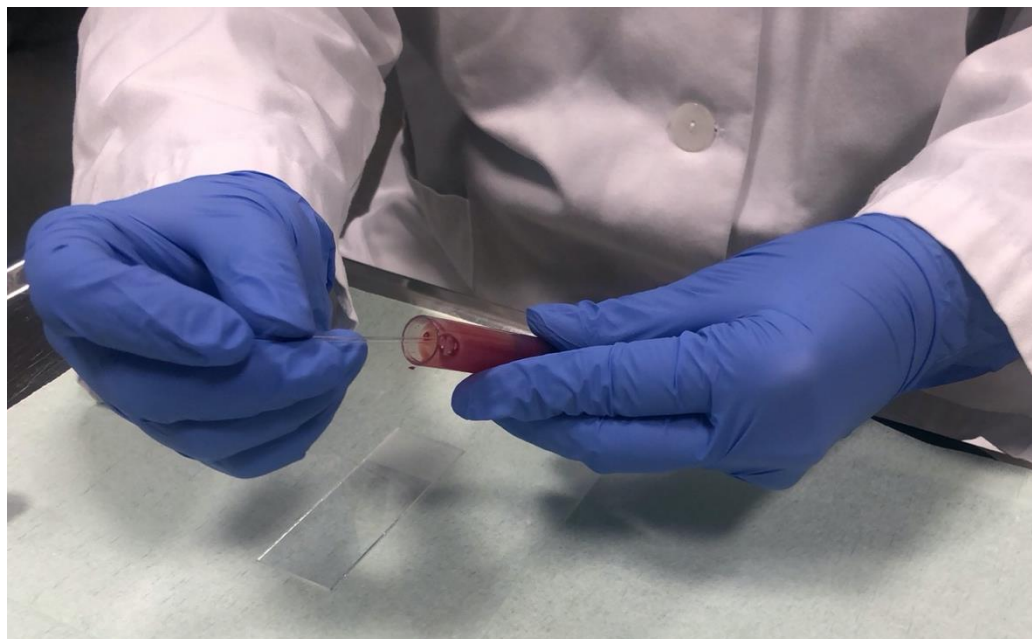
Sivelynäytteestä voidaan tutkia hyvin esimerkiksi punasolujen ryhmityksen poikkeavuuksia, kuten punasolujen koon ja muodon vaihtelua (Nousiainen 2015, 167). Perifeerisen veren sivelyvalmisteen avulla voidaan tutkia valkosolujen jakaamaa erittelylaskennalla. Solut voidaan jaotella automaattisella verisolulaskimella, mutta poikkeava löydös on lisäksi tarkistettava mikroskooppisella tarkastelulla. (Pelliniemi 1998.)

Puhtaalle objektilasille pudotetaan kapillaarista pisara verta, joka levitetään objektilasille hiottureunaisella vetolasilla. Sivelyvalmisteen paksuuden ja pituuden ratkaisee vetonopeus sekä vetolasin ja aluslasin välinen kulma. (Pelliniemi 1998.) Kuvassa 8 on esitetty sivelyvalmisteen tekoon tarvittavat välineet.

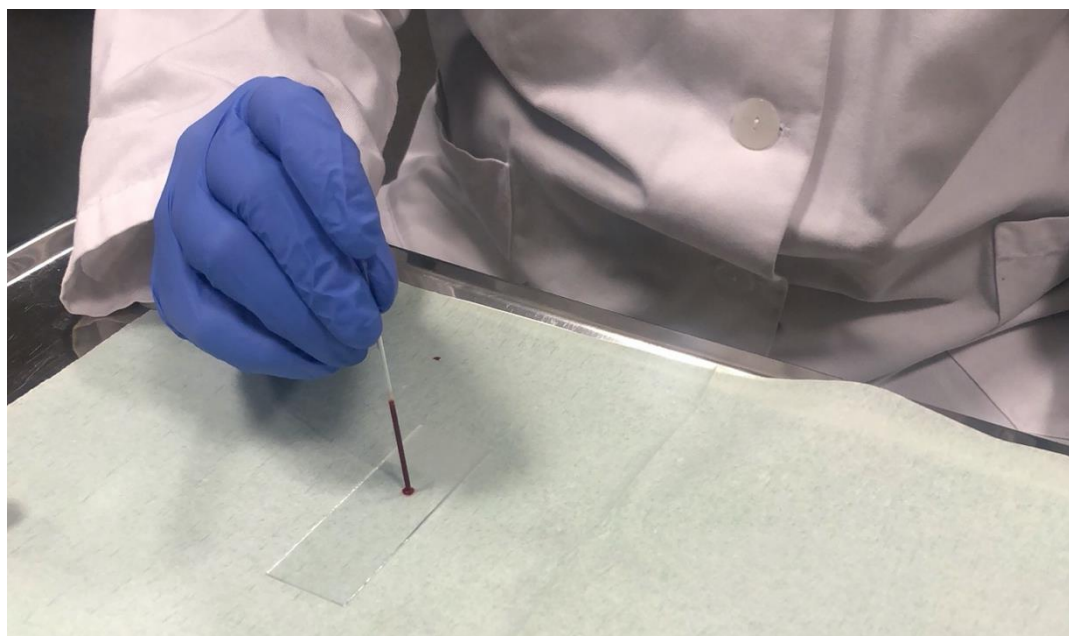


KUVA 8. Sivelyvalmisteen tekoon tarvittavat välineet: vetolasi, objektilasi, kapillaari ja EDTA-laskimoverinäyte (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).

Sivelyvalmisteen teko aloitetaan ottamalla EDTA-putkesta hyvin sekoitettua näytettä kapillaarin avulla (kuvat 9 ja 10).

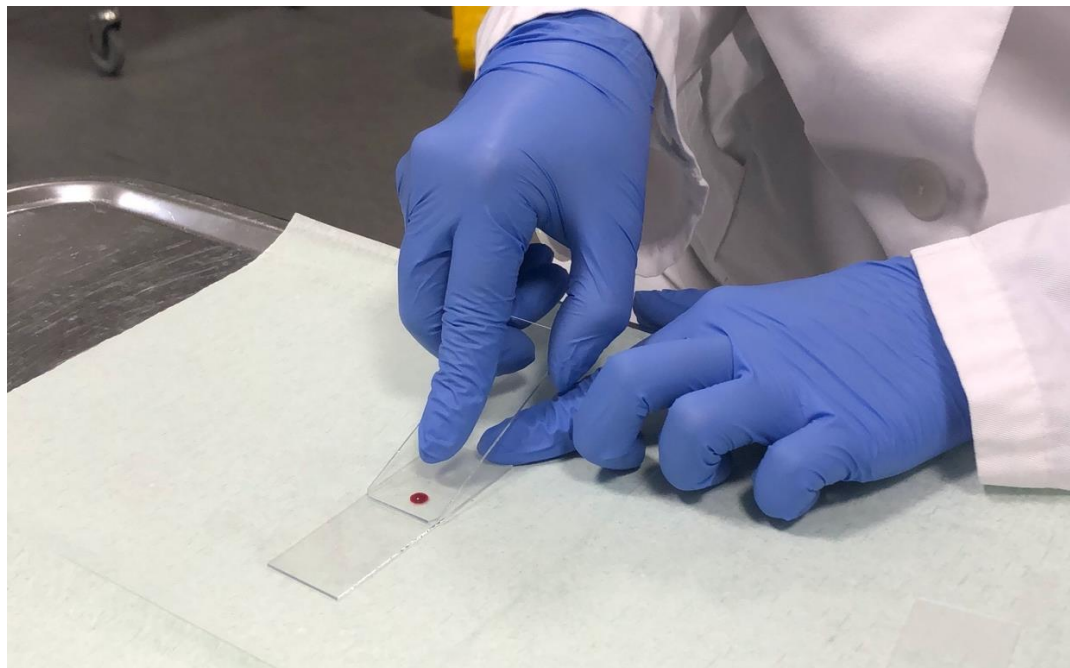


KUVA 9. EDTA-putkesta otetaan verta kapillaariin. Näytteen tulee olla hyvin sekoitettu (Saara Jetsonen 2021, CC BY).

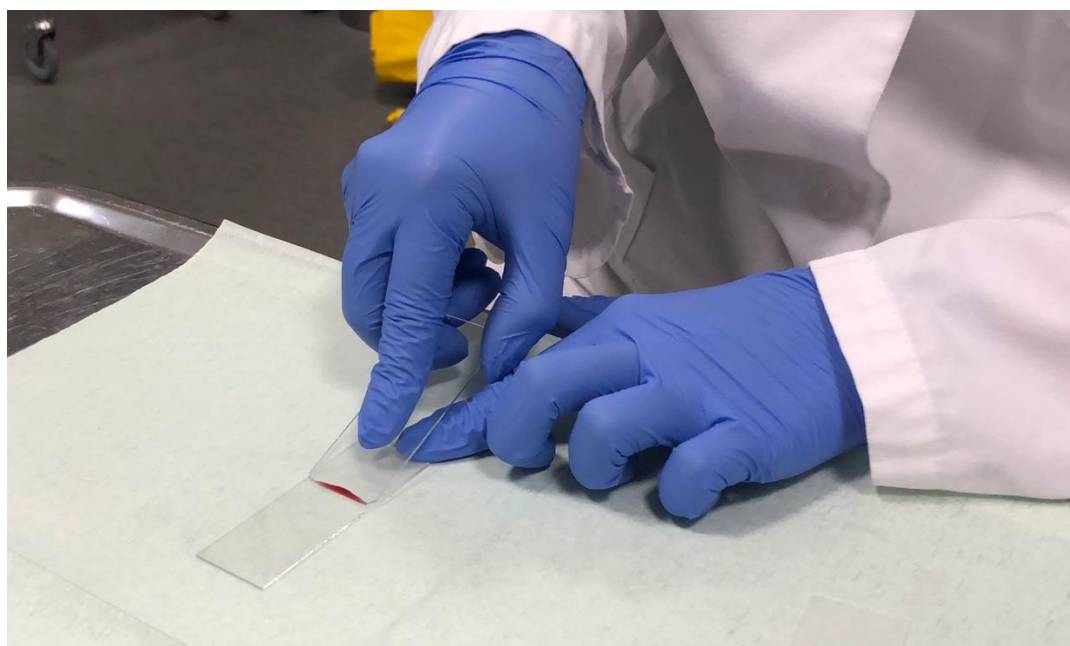


KUVA 10. Kapillaarista pudotetaan pisara verta objektilasille (Saara Jetsonen 2021, CC BY).

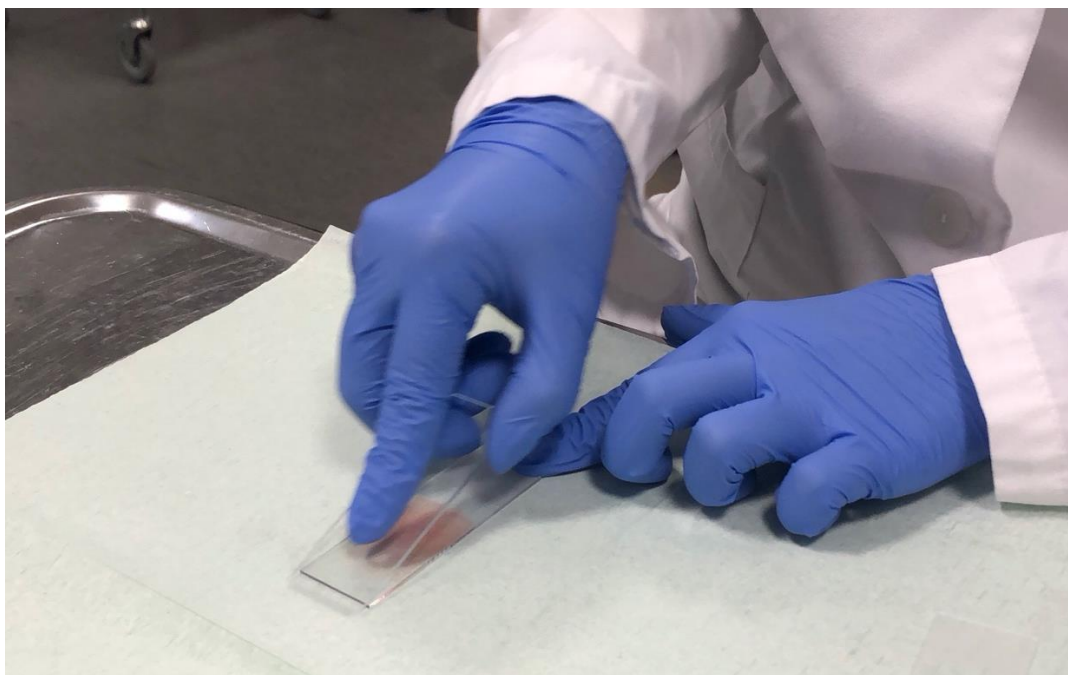
Vetolasia olisi hyvä vetää ensin taaksepäin noin 45 asteen kulmassa, jolloin veripisara leviää lasin reunalle. Sen jälkeen lasia työnnetään nopeasti, mutta tasaisesti eteenpäin. (Rajakylä, Rinne & Laine 2019). Nämä vaiheet on esitetty kuvissa 11–14. Sivelyvalmiste (kuva 15) ilmakuivataan välittömästi, jotta solujen rakenne ei muutu. Ilmakuivauksen jälkeen valmiste kiinnitetään metanolilla. (Pelliniemi 1998).



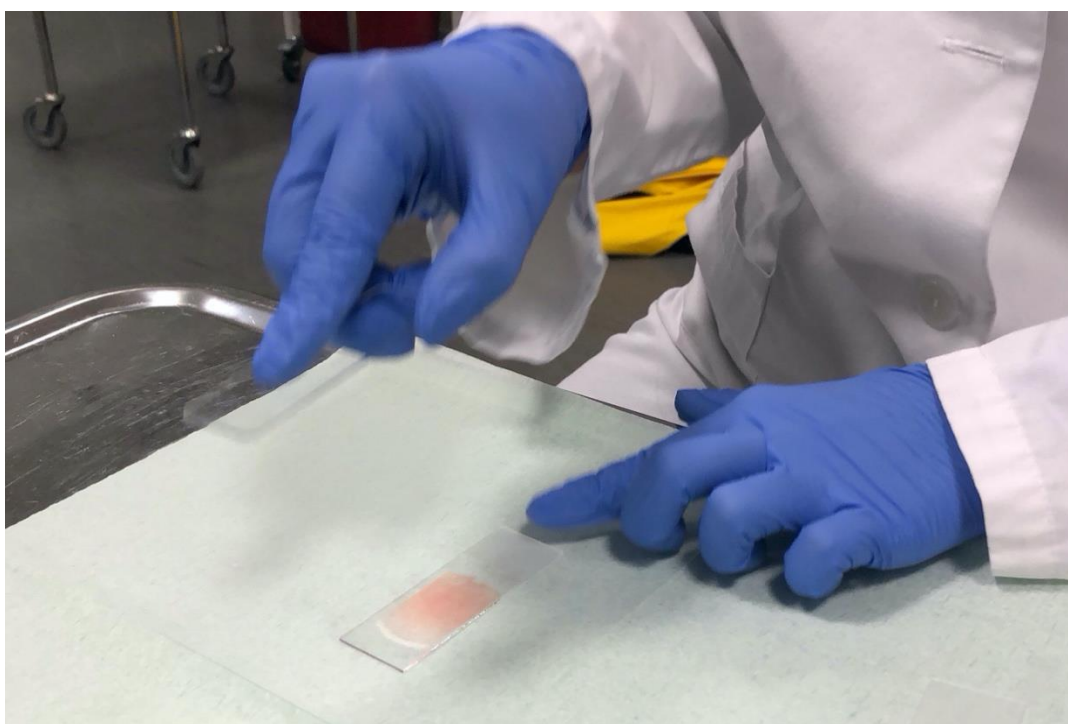
KUVA 11. Vetolasia vedetään taaksepäin noin 45 asteen kulmassa, jotta veripisara saadaan leviämään (Saara Jetsonen 2021, CC BY).



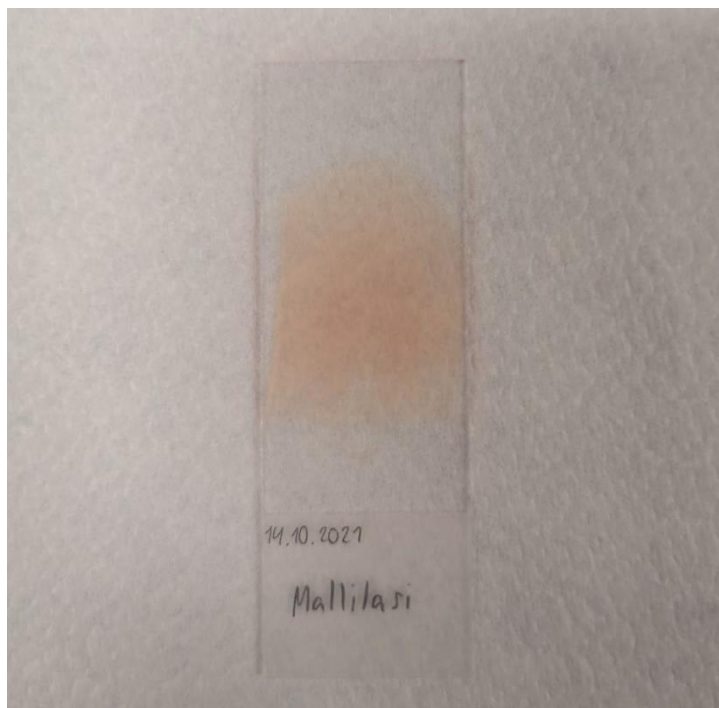
KUVA 12. Veripisaran tulisi levitä tasaisesti lähes koko vetolasin reunan leveydelle (Saara Jetsonen 2021, CC BY).



KUVA 13. Vetolasia lähdetään työntämään eteenpäin nopeasti ja tasaisesti objektilasia pitkin (Saara Jetsonen 2021, CC BY).



KUVA 14. Nosta lopussa vetolasi objektilasilta, jotta sivelyn "häntä" ohenee ja pyöristyy (Saara Jetsonen 2021, CC BY).



KUVA 15. Perifeerisen veren sivelyvalmiste ennen kiinnitystä ja värjäystä (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).

3.2 May-Grünwald-Giemsa-värjäys

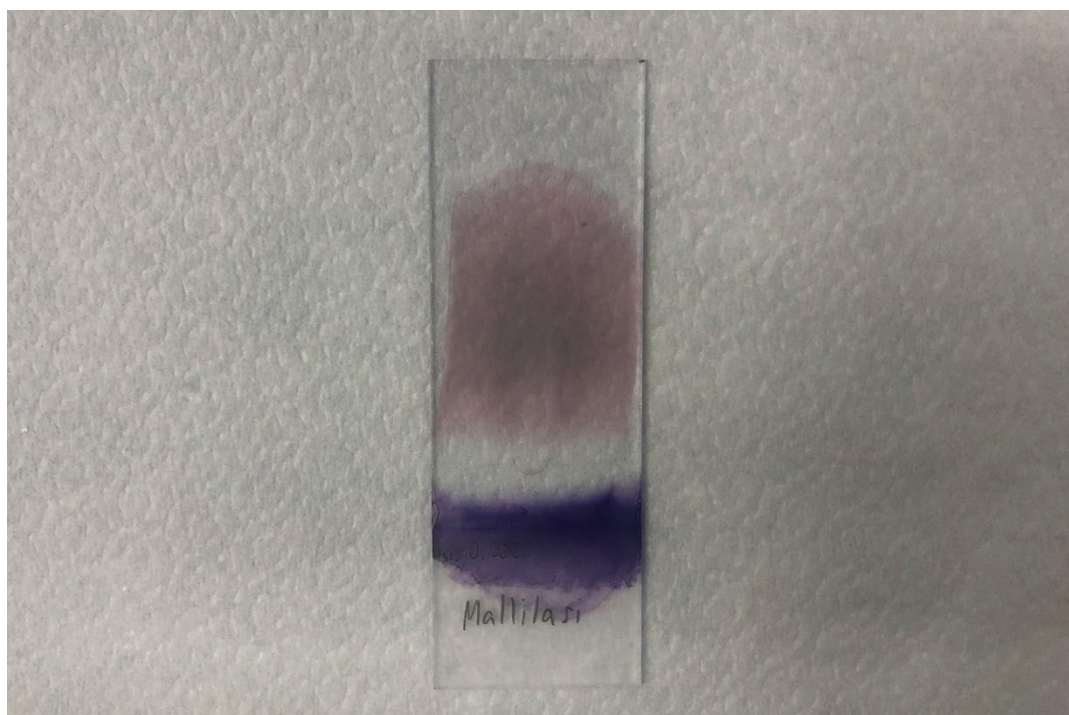
May-Grünwald-Giemsa- eli MGG-värjäystä käytetään morfologisissa tutkimuksissa perifeerisen veren sivelyvalmisteiden ja luuydinvalmisteiden värjäykseen (Savolainen & Tienhaara 2015, 99). Värjäysmenetelmä osoittaa kudoksista erilaiset solutyypit, minkä vuoksi se sopii kyseisille tutkimuksille. May-Grünwaldin liuoksessa hapan eosiini ja emäksinen metyleeninsininen värjäävät solujen happamat tumarakenteet siniseksi ja basofiilisen sytoplasman punertavan pinkiksi. Atsuuriväriä sisältävällä Giemsa-liuoksella tehdään vastavärjäys, joka syventää tumaväriin voimakkuutta ja tehostaa solurakenteiden kontrastia. Huuhteluissa käytetään puskuroitua vettä, koska värjäystulos on riippuvainen oikeasta pH:sta. Puskuroidun veden valmistukseen käytetään fosfaattipuskuria ja tislattua vettä. (Reagena julkaisuaika tuntematon.)

Jokaiseen värjäysmaljaan tehdään 100 ml kutakin liuosta. Puskuroitu vesi valmistetaan laimentamalla fosfaattipuskuria tislattulla vedellä suhteessa 1:20, esimerkiksi 30 ml fosfaattipuskuria ja 570 ml tislattua vettä. Näin saadaan 600 ml puskuroitua vettä kahteen käyttöliuokseen ja kolmeen huuhtelupaljaan. Ensimmäiseen maljaan laitetaan 100 ml metanolia kiinnitystä varten. May-Grünwald-käyttöliuosta varten sekoitetaan 60 ml May-Grünwald-liuosta ja 40 ml puskuroitua vettä. Giemsa-käyttöliuosta varten sekoitetaan 14 ml Giemsa-liuosta ja 86 ml puskuroitua vettä. Kolmeen huuhtelupaljaan lisätään noin 100 ml puskuroitua vettä. (Reagena 2018.)

Ennen värjäystä sivelyvalmiste kiinnitetään metanolissa 10 minuutin ajan. Luuydinnäytteiden kiinnitysaika on 20 minuuttia. Kiinnityksen jälkeen sivelyvalmiste värjätään May-Grünwald-liuoksessa 5 minuuttia ja sen jälkeen Giemsa-liuoksessa 12 minuuttia. Preparaatti huuhdellaan puskuroidussa

vedessä kolmessa eri astiassa 2 minuutin, 5 minuutin ja jälleen 2 minuutin ajan. Värjätyn sivelyvalmisteen (kuva 16) annetaan huolellisesti kuivua huoneenlämmössä. Luuydinpreparaatti peitetään vielä lopuksi peitinlasilla. (Reagena 2018.)

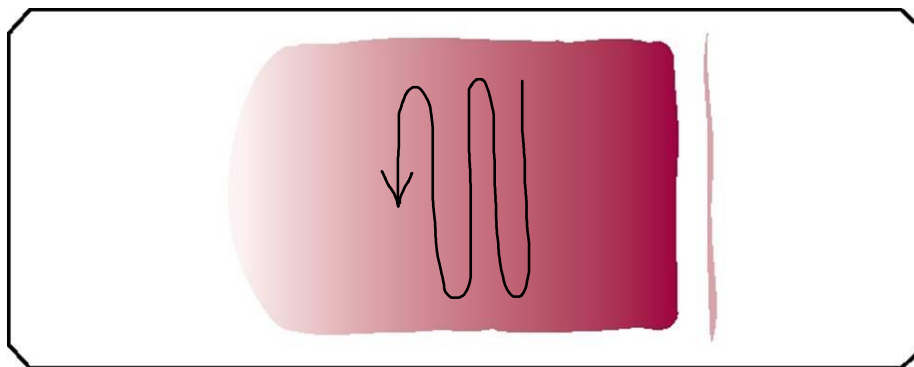
Kun MGG-värjäys on tehty oikein, solut ovat tunnistettavissa ja niiden rakenteelliset poikkeamat, kuten AML:n liittyvät Auerin sauvat, voidaan havainnoida yksityiskohtaisesti. Värjäys on kuitenkin altis monille virheille, kuten ylivärjäytymiselle tai värisävyjen sini- tai punavoittoisuudelle, joten värjäysliuosten valmistuksessa ja värjäyksen suorittamisessa tulee olla tarkka. Myös sivelyvalmisteen laatu vaikuttaa värjäyksen lopputulokseen. (Savolainen & Tienhaara 2015, 99.)



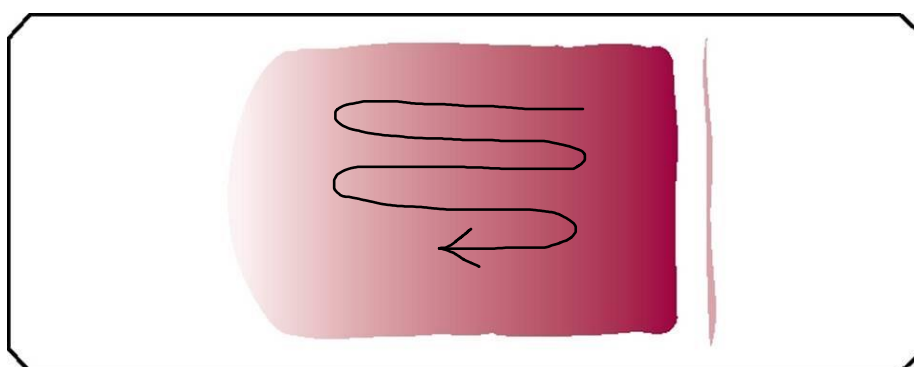
KUVA 16. Kiinnitetty ja värjätty sivelyvalmiste (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).

3.3 Verisolujen mikroskopiointi

Onnistuneen valkosolujen erittelylaskennan yksi tärkeimpiä edellytyksiä on hyvälaatuinen mikroskoopi. Ennen varsinaista erittelylaskentaa näkökenttä tulisi etsiä, ja esitarkastus tehdä 10-kertaisella objektiivilla. Esitarkastuksessa suljetaan pois artefaktien mahdollisuus, etsitään sivelyvalmisteen hyvät alueet ja luodaan yleissilmäys valkosolujen määrään ja jakaumaan. Esitarkastuksessa ja erittelylaskennassa huomioidaan myös punasolut ja trombosyytit. Valmisteen hyvällä alueella solut ovat jakautuneet tasaisesti ja punasolut ovat erillään toisistaan. Varsinainen erittelylaskenta tehdään 50-kertaisella öljyimmersion-objektiivilla. 100-kertaisia objektiivia käytetään harvoin, mutta sitä voidaan hyödyntää esimerkiksi yksittäisten solujen lähempään tarkasteluun. Valkosoluja eritellään ja lasketaan 100–200 solua siten, että valmisteella edetään paksusta päästä ohueen päähän asti ”matomaisesti” tai paksusta päästä ohueen päähän edestakaisin (kuvat 17 ja 18). (Siitonen & Jansson 2007, 100–102.)



KUVA 17. Sivelyvalmisteella eteneminen, tapa 1 (Fritsma, Keohane & Rodak 2012, mukaillen)



KUVA 18. Sivelyvalmisteella eteneminen, tapa 2 (Fritsma, Keohane & Rodak 2012, mukaillen)

Automaattiset verisolulaskijat kykenevät jaottelemaan valkosolut kolmeen (granulosyytit, lymfosyytit ja muut tumalliset solut) tai viiteen luokkaan (neutrofiilit, eosinofiilit, basofiilit, lymfosyytit ja monosyytit). Automaattiset verisolulaskimet antavat erilaisia hälytyksiä mahdollisista poikkeavista valkosoluista, kuten atyyppisistä lymfosyyteistä, blastisoluista tai epäkypsistä neutrofiileista. Poikkeava löydös tai sen epäily varmistetaan perifeerisen veren sivelyvalmisteen mikroskooppisella tarkastelulla. (Pelliniemi 1998.) Valkosolujen tunnistaminen perustuu niiden fysikaalisiin ominaisuuksiin, kuten kokoon, muotoon ja rakenteeseen. Myös solun tumen ja sytoplasman ominaisuuksia tulee tarkastella. (Bain 2015, 23.) Valkosolujen erittelylaskennassa vastataan eri valkosolutyyppien osuus prosentteina (Fimlab 2021).

Punasoluja tarkastellessa kiinnitetään huomiota seuraaviin seikkoihin: solujen ryhmitys, koko, muoto, värjäytyvyys, kypsyyssaste ja solun sisäiset kappaleet. Punasolujen tulisi olla jakautuneena tasaisesti tarkastelualueella; ei kasoissa, muttei myöskään liian ohuella. Normaalit punasolut näkyvät mikroskoopissa melko tasakokoisina ja niiden kaksoiskoveruus on nähtävissä kalpeana ja pyöreänä alueena solun keskellä. (Pelliniemi 1998.)

Trombosyytit esiintyvät sivelyvalmisteessa normaalisti yksittäin, mutta voivat muodostaa joskus trombosyyttikasoja tai ryhmittyä neutrofiilien pinnalle. Morfologiset poikkeavuudet ovat trombosyyteille harvinaisia. Ainoastaan poikkeavuudet trombosyyttien kanssa tai ryhmittymisessä mainitaan tuloksissa. (Pelliniemi 1998.)

4 YLEISIMMÄT LEUKEMIAAT JA NIIDEN DIAGNOSTIIKKA

Leukemia eli verisyöpä on pahanlaatuinen veritauti, jossa luuytimen valkosolujen esiasteet muuntautuvat syöpäsoluiksi ja alkavat lisääntyä hallitsemattomasti. Syöpäsoluja esiintyy kiertävässä veressä ja luuytimessä. Myös syöpäsolujen kerääntyminen muualle elimistöön, kuten imusolmukkeisiin ja pernaan, on mahdollista. Häiriöt esimerkiksi hematopoieesin säätelyssä voivat johtaa veritautien syntyyn. (Salonen 2019a; Siitonen & Koistinen 2015c.) Lisäksi veritautien taustalla voi olla jotkin immunologiset ilmiöt, jotka aiheuttavat muun muassa neutropeniaa (neutrofiilien vähyys) tai trombosytopeniaa (verihituleiden vähyys). Tällöin kyseessä voi olla autoimmuuni-ilmiö tai lääkkeiden aiheuttama reaktio (Mustjoki, Pettersson, Sinisalo & Vakkila 2015). Syöpäsoluksi muuttuminen edellyttää muutosta solun perimässä tai perintöaineuksen säätelymekanismeissa. DNA:n muutoksia voidaan tutkia sytogenetiikan ja molekyyli-genetiikan avulla. Syövälle altistavat muutokset ovat seurausta yleensä vain yksilön poikkeavasta perimästä eli somaattisesta mutaatiosta, jotka eivät periydy. (Autio & Kairisto 2015, 101.)

Leukemiat voidaan jakaa akuutteihin ja kroonisiin leukemioihin. Lisäksi leukemiat jaetaan vielä kahden päätyyppiin solujen erilaistumissuunnan perusteella: myelooisiin ja lymfaattisiin. Akuutit leukemiat syntyvät nopeasti, kun taas krooniset leukemiat etenevät hitaasti ja potilas voi olla oireeton pitkäänkin. Akuuttien leukemioiden yhteinen piirre on kypsyshäiriö ja hallitsematon kasvu luuytimessä. Krooniselle lymfaattiselle leukemialle (KLL) on tyypillistä morfologisesti kypsien, mutta toiminnaltaan vajavaisten B-lymfosyyttien kertyminen elimistöön. Usein KLL todetaan sattumalta. Krooninen myeloinen leukemia on harvinainen pahanlaatuinen veritauti, jossa luuydin tuottaa verenkiertoon liian paljon granulosyyttejä, trombosyyttejä ja epäkypsiä soluja. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303–305; Kuittinen 2015, 354.)

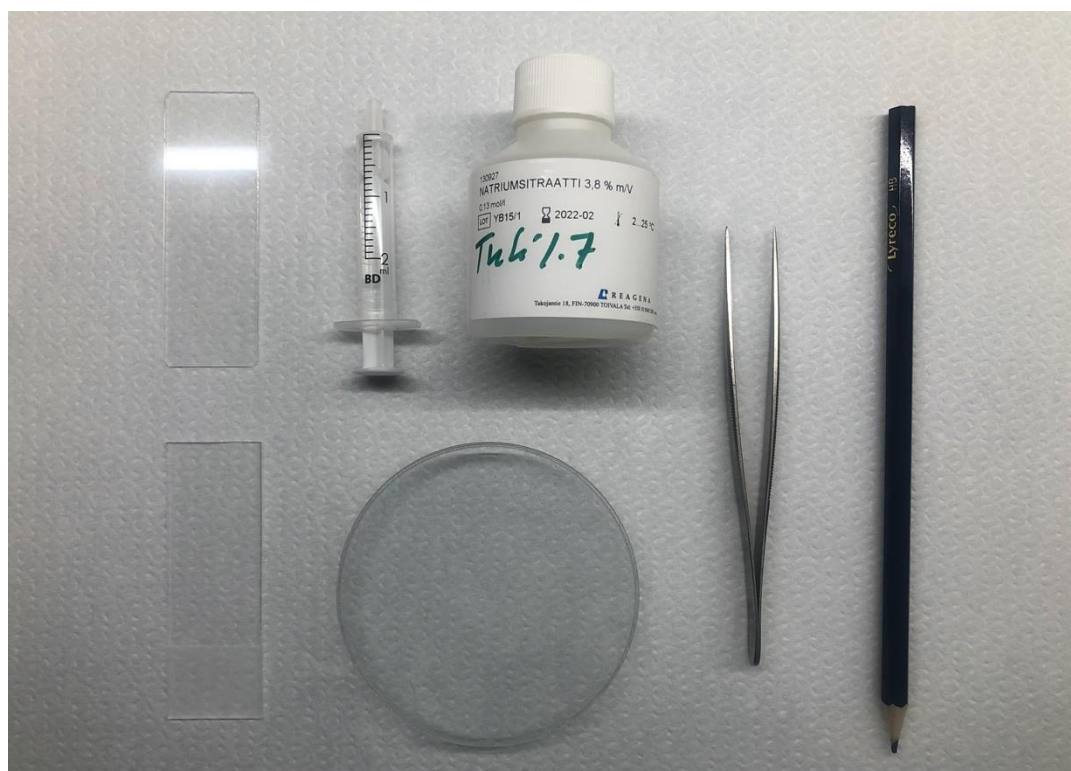
Pahanlaatuisten veritautien diagnostiikka perustuu morfologiseen diagnostiikkaan (Siitonen & Penttilä 2015). Morfologinen diagnostiikka pitää sisällään verenkuvatutkimukset ja luuydintutkimuksen. Jatkotutkimuksina leukemioiden diagnostiikassa voidaan hyödyntää myös virtausytometriaa, jossa immunofenotyyppitys on keskeisessä asemassa. Lisäksi solujen perimän ja perintöaineuksen säätelymekanismeja voidaan tutkia kromosomi- ja molekyylibiologisilla tutkimuksilla. Kromosomi- ja molekyylibiologisten tutkimusten avulla voidaan osoittaa tiettyjä kromosomi- tai geenipoikkeavuuksia, jotka ovat tietyille leukemioille spesifisiä. (Porkka & Koistinen 2015, 273; Siitonen, Ebeling 2015; 284.)

Verenkuva-analyysi on yksi yleisimmistä tutkimuksista, joita sairaaloissa pyydetään. Verisolulaskennassa lasketaan puna- ja valkosolut sekä verihituleet eli trombosyytit. Verenkuvatutkimuksesta selviää lisäksi hemoglobiinipitoisuus, hematokriitti sekä punasoluarvot. Mikäli halutaan selvittää neutrofiilisten, eosinofiilisten ja basofiilisten granulosyyttien, lymfosyyttien ja monosyyttien suhteelliset osuudet ja absoluuttiset määrät, voidaan pyytää lisäksi valkosolujen erittelylaskenta. Verenkuva-analyysaattorit perustuvat nykyään virtausytometriaan. Analyysaattorit käyttävät hyväkseen esimerkiksi valonsirontaa, fluoresenssia ja sähköisen vastuksen mittausta. (Savolainen & Tienhaara 2015, 87.)

Mikäli laite havaitsee jonkin poikkeavan tuloksen, antaa se hälytyksen. Jos kyseessä on aiheellinen hälytys, voidaan näyte laittaa jatkotutkimuksiin työntekijän mikroskoipoitavaksi, jolloin saadaan varmistettua oliko kyseessä oikea hälytys. Virheellisiä hälytyksiä laite voi antaa esimerkiksi hemolyyttisen tai lipeemisen näytteen kohdalla. (Savolainen & Tienhaara 2015, 88.)

Leukemiapotilaiden kohdalla verenkuvasta voi löytyä useita erilaisia muutoksia. Verenkuvamuutoksia voivat olla esimerkiksi trombosytopenia, leukosytoosi (leukosyytit koholla), leukosyyttien nuoruusmuotojen esiintyminen, anemia ja sytopenia (veren solujen niukkuus). (Salonen 2019b; Salonen 2019c.)

Leukemioiden diagnostiikassa luuydintutkimuksella on suuri merkitys. Näytettä ottaessa on tärkeää saada iho, ja ennen kaikkea luukalvo puudutettua. Näyte voidaan ottaa rintalastasta toisen kylkiluuvälin korkeudelta tai suoliluun harjanteelta. Suoliluun harjanne on näytteenoton kannalta turvallisin paikka. Luuydinnäytteestä valmistetaan puriste- ja sivelyvalmisteita. Aspiraatti ei saa olla liian suuri tilavuudeltaan (noin 1–2 ml), jotta luuydinsolukko ei laimene liikaa vereen. Antikoagulanttina voidaan käyttää sitraattiliuosta, jota laitetaan steriilillä ruiskulla muutama tippa kellolasille, johon luuydinaspiraatti tyhjennetään. Liian suuri määrä sitraattia aiheuttaa sivelyvalmisteiden hitaan kuivumisen ja solujen kutistumisen. Potilaan tiedot merkitään objektilasin mattapäähän. (Savolainen & Tienhaara 2015, 97–98.) Kuvassa 19 on esitetty luuydinvalmisteen tekemiseen tarvittavat välineet.



KUVA 19. Bioanalyytikon tarvitsemat välineet luuydinvalmisteen tekoon: vetolasi, objektilaseja, 2 ml:n steriili ruisku, natriumsitraatti, kellolasi, pinsetit ja lyijykynä potilaan tietojen merkitsemiseen (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).

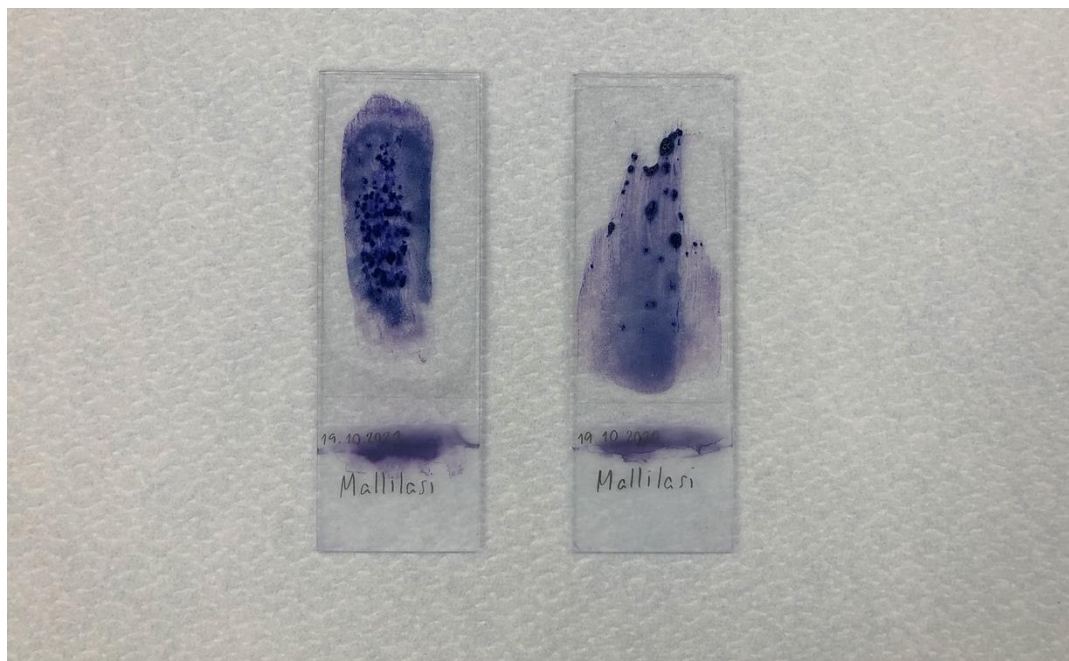
Puristevalmisteen teko tapahtuu poimimalla pinseteillä kellolasilta objektilasille muutamia luuytimen tukikudoksen kappaleita. Valmiste tehdään kädessä, ei pöydän päällä, jotta vältetään liiallisen voiman käytöltä. Näyte levitetään asettamalla vetolasi kuduskappaleiden päälle, jolloin näyte leviää lasien väliin kapillaarivoimien avulla. Sen jälkeen päällimmäinen lasi vedetään hitaasti, mutta kiihtyvällä liikkeellä pois. Lasin poistamisen tulisi matkia hieman lentokoneen nousukiittoa, jolloin soluja ei puristeta ulos kuduskappaleista. Liian nopea lasin poisto voi hajottaa solut syntyvän kitkan takia. Puristevalmisteita tehdään vähintään neljä, joista kaksi värjätään MGG-värjäyksellä, yksi rautavärjäyksellä ja yksi arkistoidaan natiivina eli ilman kiinnitystä ja värjäystä. (Savolainen & Tienhaara 2015, 98.)

Sivelyvalmiste tehdään kuten perifeerisen veren sivelyvalmiste, mutta lasilla on oltava mukana myös luuytimen tukikudoksen kappaleita (kuva 20). Valmiit lasit kuivataan nopeasti ilmassa heiluttamalla tai vaihtoehtoisesti käyttämällä hiustenkuivaajan kylmäilmapuhallusta. Liian hidaskuivuminen vaikeuttaa solujen tulkintaa. Sivelyvalmisteita tehdään vähintään yksi, joka värjätään MGG-värjäyksellä. Sekä puriste- että sivelyvalmisteet päällystetään värjäyksen jälkeen peitinlasilla. (Savolainen & Tienhaara 2015, 98.)



KUVA 20. Puriste- ja sivelyvalmiste luuytimeä ennen kiinnitystä ja värjäystä (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).

Onnistunut luuydinnäyte takaa luotettavan tuloksen, joka on tärkeää diagnostiikan kannalta. Löydökset luuydinnäytteestä tukevat ja täydentävät toisiaan veren sivelyvalmisteen kanssa, jonka takia veren sivelyvalmiste on tärkeä osa luuydintutkimusta. (Savolainen & Tienhaara 2015, 98.) Kuvassa 21 on esitetty kiinnitetyt, värjättyt ja peitinlasilla päällystetyt luuytimen puriste- ja sivelyvalmisteet.



KUVA 21. Luuytimen puriste- ja sivelyvalmiste kiinnityksen, värjäyksen ja peitinlasilla päällystämisen jälkeen (Fanni Ahlberg 2021, CC BY).

Morfologisten tutkimusten lisäksi syto- ja molekyyli-genetiikka ovat osa leukemioiden diagnostiikkaa. Muutoksia solujen perimässä tai perintöaineuksen säätelymekanismeissa tutkitaan syto- ja molekyyli-geneettisillä tutkimuksilla. Sytogenetiikassa tutkitaan solujen jakautumista mikroskoppoinnin ja kuvantamisen avulla. Jakautumisvaiheessa olevan solun kromosomit järjestäytyvät ja ovat siten tunnistettavissa värjätystä valmisteesta. Sytogenetiikan tutkimuksen avulla saadaan siis tunnistettua jakautuvan solun kromosomien poikkeavuuksia. Sytogenetiikka verisyöpien diagnostiikassa on saanut alkunsa jo vuodesta 1960, jolloin löydettiin esimerkiksi KML:ssä esiintyvä Philadelphia-kromosomi. (Autio & Kairisto 2015.)

Molekyyli-genetiikassa perintöaineuksen muutoksia tutkitaan molekyyliitasolla. Molekyyli-genetiikassa polymeerasiketjureaktio eli PCR- menetelmä mahdollistaa DNA- tai RNA-jaksojen monistamisen. Syto- ja molekyyli-genetiikalla on suuri merkitys leukemioiden diagnostiikassa. Mitä enemmän ja tarkempaa tietoa saadaan esimerkiksi solujen geneettisistä muutoksista, sen isompi merkitys sillä on taudin ennusteeseen ja hoitopäätöksiin. Lisäksi geneettiset poikkeavuudet vaikuttavat jonkin verran hoidon seurantaan ja seurantamarkkerin valintaan. (Autio & Kairisto 2015.)

Veritautien diagnostiikassa hyödynnetään myös virtausytometriaa ja immunofenotyyppitystä. Virtausytometriassa yksittäisten solujen läpi kulkeva lasersäde siroaa valoa, jota laite rekisteröi. Valonsirontaa mitataan kahdesta eri suunnasta, joiden perusteella solut saadaan eroteltua. Immunofenotyyppityksessä määritetään solujen erilaistumislinja ja erilaistumisen aste. Tässä hyödynnetään solujen ilmentämiä antigenejä. Immunofenotyyppityksen avulla saadaan siis selvitettyä mikä leukemia-solulinja (myeloinen, B- tai T-lymfaattinen, sekalinjainen) on kyseessä ja sen kypsyysaste. Immunofenotyyppityksen hyödyntäminen on tärkeää erityisesti minimaalisesti erilaistuneen myelooisen leukemian, megakaryoblastileukemian ja erytroblastileukemian diagnostiikassa. (Siitonen & Penttilä 2015.)

4.1 Akuutit leukemiat

Suomessa akuutti leukemia todetaan vuosittain noin 200 aikuisella. Akuutti leukemia on verisyöpä, jossa verisolun esiaste jakaantuu ja käyttäytyy poikkeavasti. Akuutit leukemiat syntyvät nopeasti. Verisolun esiaste muuttuu syöpäsoluksi, joita kertyy luuytimeen sekä kiertävään vereen. Lisäksi syöpäsoluja voi ilmaantua myös imusolmukkeisiin. Akuuteille leukemioille on ominaista normaalien verisolujen tuotannon estyminen ja epä kypsien, blastitasoisten solujen lisääntyminen luuytimessä. Keskeistä leukemiakantasoluille on siis jatkuva jakautumiskyky sekä normaalin kypsymsireitin häiriöt eli differentaatioblokki. Akuutit leukemiat voidaan jakaa kahteen eri päätyyppiin: akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) ja akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (ALL) solujen erilaistumissuunnan perusteella. Aikuisten akuuteista leukemioista noin 80 % on myelooisia ja loput 20 % lymfaattisia. (Elonen 2007, 285; Porkka & Koistinen 2015, 271; Salonen 2019a.)

Akuutit leukemiat luokitellaan morfologian, immunofenotyyppityksen sekä sytogeneettisten ja molekyylogeneettisten tutkimusten perusteella. Luokittelun tarkoitus on tarkentaa diagnoosia, jotta saadaan valittua oikeanlainen yksilöllinen hoitomuoto. Kun luokittelu saadaan tehtyä tarkasti, on ennusteen arviointi helpompaa. Tällä hetkellä käytössä on WHO-luokitus (2008), joka perustuu molekyyli- ja sytogenetiikkaan. WHO-luokituksen rinnalla käytetään FAB-luokitusta, joka perustuu solujen morfologiaan. (Autio & Kairisto 2015, 102; Porkka & Koistinen 2015, 273.)

Akuutin leukemian syy on usein tuntematon. Riskitekijöihin kuuluu kuitenkin tietyt aiemmin saadut solunsalpaajahoidot, ionisoiva säteily, tietyt liuottimet, tupakointi sekä eräät harvinaiset perinnölliset sairaudet. Muutama prosentti akuuteista leukemioista liittyy geneettisiin oireyhtymiin. (Porkka & Koistinen 2015, 270.)

Akuutin leukemian oireet ovat hyvin epäspesifisiä ja vaihtelevat yksilöstä riippuen. Oireena voi olla anemia, joka aiheuttaa väsymystä ja yleisen voimien sekä suorituskyvyn heikentymistä. Anemia syntyy syöpäsolujen vallatessa tilaa luuytimessä, jolloin ne häiritsevät normaalien verisolujen tuotantoa. Tulehdustaipumus johtuu neutropeniasta eli neutrofiilien vähäisyydestä. Trombosytopenia eli trombosyyttien vähäisyys aiheuttaa verenvuotoja erityisesti limakalvoilta sekä alttiutta mustelmien syntymiselle. Oireina voi olla myös maksan, pernan tai imusolmukkeiden suurenemista. Harvoissa tapauksissa syöpäsolut muodostavat kiinteitä kasvaimia eri elimiin. Lisäksi joissain tapauksissa voi esiintyä luusto- ja nivelkipuja. (Elonen 2016; Porkka & Koistinen 2015, 271; Salonen 2019a.)

Akuutin leukemian diagnostiikassa yleisiä löydöksiä ovat huonontunut terveydentila, tulehdustaipumus, huomattava leukosytoosi sekä blastisolujen löytyminen verenkuvassa. Lopullinen diagnoosi perustuu luuytimen ja veren morfologiseen tarkasteluun, leukemiaspesifisten pintaproteiinien ja sytomolekulaaristen poikkeavuuksien todentamiseen. (Porkka & Koistinen 2015, 273.)

Hoitamattomana akuutit leukemiat johtavat kuolemaan yleensä muutamassa viikossa. Akuutteja leukemioita voidaan hoitaa muun muassa solunsalpaajahoidojen avulla. Osalle potilaista suositellaan kuitenkin kantasolujen siirtoa, jossa toiselta ihmiseltä siirretään luuytimen tai veren kantasoluja potilaalle. Kantasolusiirron avulla potilaat yleensä parantuvat kokonaan, mutta siihen liittyy omat riskinsä. (Salonen 2019a; Porkka & Koistinen 2015, 277–280.)

Hoidon valintaan vaikuttavat ennustetekijät paranemisen mahdollisuuteen. Ne pitävät sisällään muun muassa leukemian tyypin, perintöaineksen muutokset, potilaan iän ja veren valkosolujen määrän toteamisvaiheessa. Tärkeää hoitojen kohdalla on se, ettei sitä lopeteta heti remission jälkeen. Mikäli hoito lopetetaan heti remission saavuttamisen jälkeen, tauti uusiutuu melkein kaikkien potilaiden kohdalla muutaman vuoden kuluessa. (Salonen 2019a; Porkka & Koistinen 2015, 273–277.)

Diagnoosi akuutista leukemiasta tulee yleensä yllätyksenä, joka muuttaa koko elämän. Kyseessä on iso kriisi, joka vaatii paljon sopeutumista ja motivoitumista. On tärkeää, että potilas pystyy luottamaan oikeaan diagnoosiin ja hoitohenkilökuntaan, jotta mahdollistetaan potilaalle paras mahdollinen hoito. (Porkka & Koistinen 2015, 273.)

4.1.1 Akuutti myeloinen leukemia

Akuutti myeloinen leukemia (AML) on ryhmä geneettisesti erilaisia veritauteja, joissa yhteisenä tekijänä on verisolujen kypsymishäiriö ja hallitsematon kasvu luuytimessä. (Elonen, Koistinen, Kontro, Porkka & Rätty 2010). Riskitekijöihin kuuluu ionisoiva säteily, tietyt solunsalpaajat sekä edeltävä myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) tai krooninen myeloproliferatiivinen sairaus. AML:aan liittyy siis joukko geneettisiä muutoksia. Muutokset voivat koskea DNA:n emäsjärjestystä tai DNA:n translaation jälkeisiä tapahtumia. AML:aa todetaan Suomessa vuosittain aikuisilla noin 200 tapausta ja lapsilla noin 50 uutta tapausta. Mediaani-ikä tapauksissa on 60 vuotta. Oireina voi olla esimerkiksi yleis-tilan huononeminen, luustokivut, anemia, neutropenia, trombosytopenia, leukostaasi sekä pernan ja maksan suurentuminen. (Alitalo & Siitonen 2021; Porkka & Koistinen 2015, 271; Järvenpää ym. 2016, 1465–1466.) Taulukossa 1 on esitetty AML:n WHO-luokitukset.

TAULUKKO 1. AML:n WHO-luokitus (Porkka & Koistinen 2015, 274.)

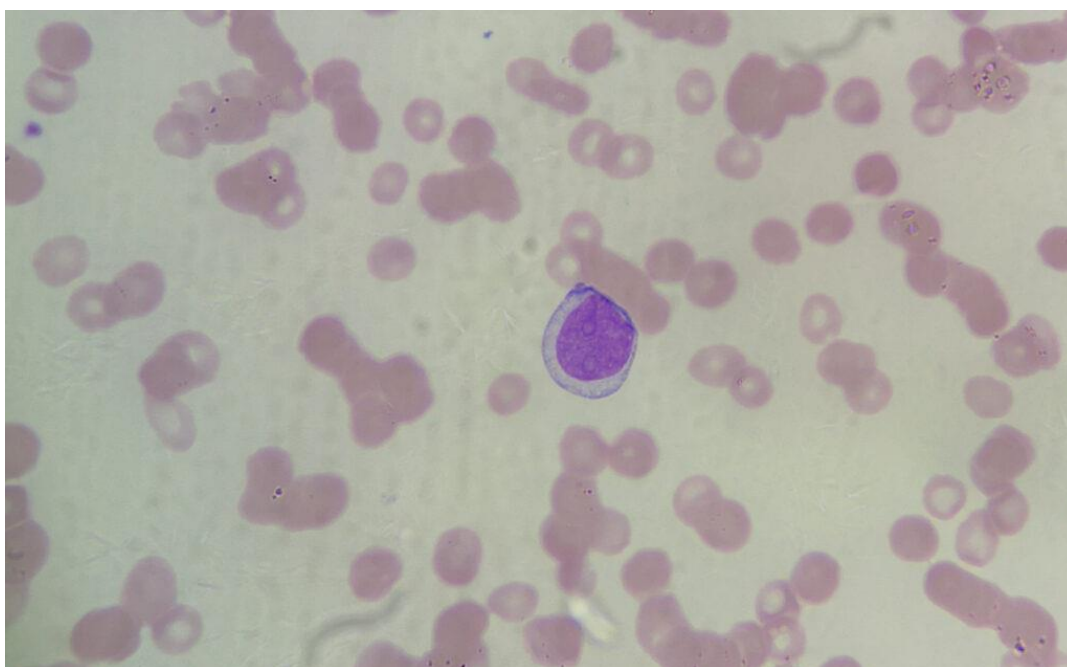
WHO-luokat
AML, johon liittyy spesifinen geneettinen poikkeavuus (mm. Akuutti promyelosyyttileukemia APL, FAB AML-M3)
AML, johon liittyy myelodysplastisia muutoksia (mm. aikaisempi MDA tai MDS/MPD ja blasteja >20% veressä tai luuytimessä)
Aikaisempiin hoitoihin liittyvät AML (mm. altistuminen sytotoksisille aineille)
Muutoin spesifoimaton AML (mm. AML FAB M0-M2 ja M4-M7)
Ekstramedullaarinen AML (mm. myeloinen sarkooma)
Downin oireyhtymään liittyvä AML
Blastinen plasmasytoidinen dendriittisoluleukemia
Akuutti leukemia, erilaistumislinja kaksisuuntainen/epäselvä (mm. akuutti erilaistumaton leukemia)

AML diagnoosi varmistetaan aina luuydintutkimuksella, jossa blastien osuus kaikista luuytimen tumallisista soluista tulee olla yli 20 %. AML:n diagnostiikkaan kuuluu morfologisten tutkimusten lisäksi blastisolujen immunofenotyyppitys sekä molekyyligeneettisiä tutkimuksia. (Porkka & Koistinen 2015, 272–273.) Taulukossa 2 on esitetty AML FAB-tyypit, jotka perustuvat solujen morfologiaan.

TAULUKKO 2. AML:n FAB-luokitus (Porkka & Koistinen 2015, 274.)

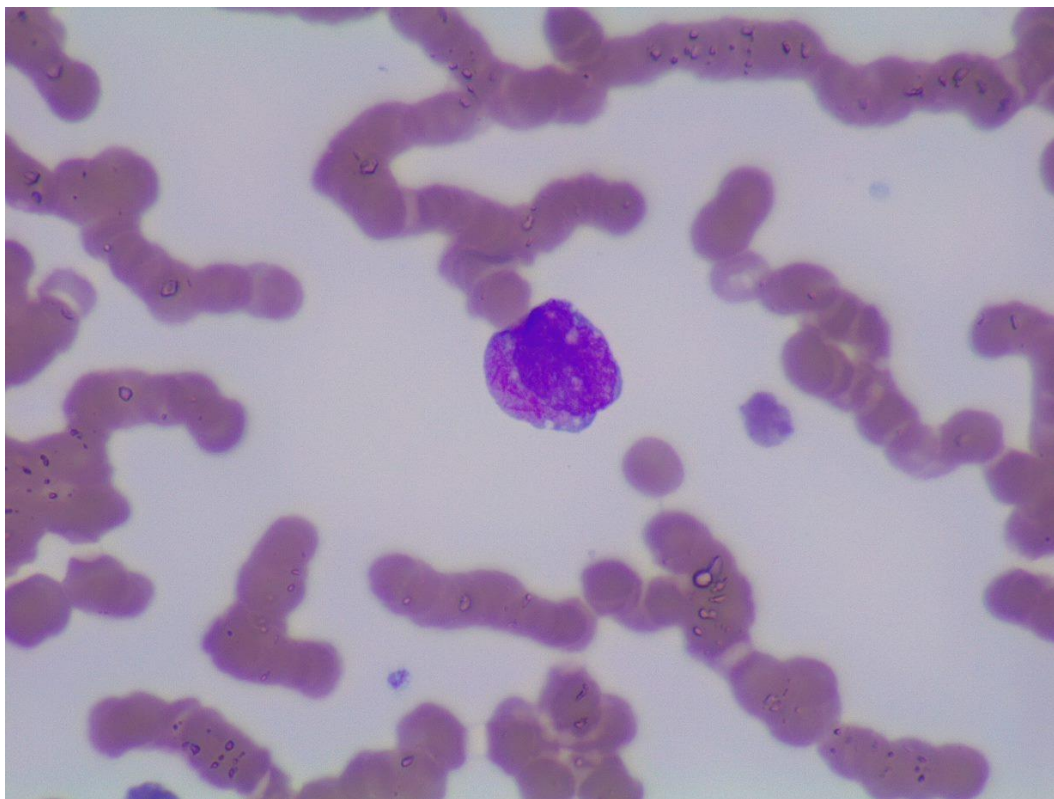
FAB-tyypit
FAB M0 AML, minimaalisesti erilaistunut
FAB M1 AML ilman kypsymistä
FAB M2 AML, vähäistä kypsymistä
FAB M3 AML, promyelosyyttileukemia
FAB M4 AML, myelomonosyyttileukemia
FAB M5 AML, monoblasti/monosyyttileukemia (FAB M5a/M5b)
FAB M6 AML, erytroleukemia
FAB M7 AML, megakaryoblastileukemia

Blastisolut ovat suuria, noin 12–20 µm kokoisia soluja. Blastisolu on usein ovaali tai sen ääriviivat voivat olla hieman epäsäännölliset. Tuma on muodoltaan pyöreä tai ovaali ja se täyttää lähes koko solun. Tuman kromatiini on hienojakoista ja se sisältää 1–5 nukleolia eli tumajyväästä. Sytoplasma on vaaleansinistä eikä siinä yleensä ole granulaa. (Bain 2015, 134.) Kuvassa 22 on blastisolu, jossa on kaksi tumajyväästä.



KUVA 22. Blastisolu, jossa 2 nukleolia (Saara Jetsonen 2021, CC BY)

Blastisoluissa voi myös myös Auerin sauvoja. Auerin sauvat viittaavat aina akuuttiin myeloiseen leukemiaan. (Bain 2015, 134.) Kuvassa 23 on blastisolu, jossa on useampi Auerin sauva.



KUVA 23. Blastisolu, jossa Auerin sauvoja (Pirita Haapala, CC BY)

AML jaetaan molekyylogeneettisten muutosten perusteella uusimisriskiryhmiin (pieni, keskisuuri ja suuri riski). Tämä luokittelu vaikuttaa hoidon valintaan. Pienen riskin AML:n hoidossa on vältettävä liian suurta riskinottoa, kun suuren riskin taudit hoidetaan mahdollisimman tehokkaasti. Hoidon tavoite on saavuttaa remissio eli tila, jossa luuytimen blastiosuus on laskenut alle 5 %:iin. Intensiivisen kemoterapian avulla työkäisistä noin 80 % saavuttaa remission. Remissioon tähtäävässä hoidossa on käytetty yleensä sytarabiinin ja antrasykliinin yhdistelmää (esimerkiksi idarubisiini). Kun remissio on saavutettu, aloitetaan konsolidaatio- eli vakautushoidot estäen taudin uusiutuminen. AML:n remission jälkeiseen hoitoon, johon liittyy keskisuuri tai suuri uusiutumisen riski, on pyritty liittämään allogeeninen kantasolujen siirto. Allogeeniseen kantasolusiirtoon liittyy kaikista vähäisin relapsin riski, mutta siinä on myös merkittävä kuolleisuus, joten sitä täytyy harkita aina yksilökohtaisesti. Riski kuolleisuuteen kasvaa esimerkiksi iän kasvaessa. (Porkka & Koistinen 2015, 277–279; Järvenpää ym. 2016, 1466.)

4.1.2 Akuutti lymfaattinen leukemia

Akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (ALL) valkosolulinjan kehitys pysähtyy blastisolujen tasolle, jonka jälkeen ne lisääntyvät ja valloittavat luuytimen häiriten samalla normaalien verisolujen muodostumista. Akuutista lymfaattisesta leukemiasta voidaankin puhua akuuttina lymfoblastileukemiana. (Nylund ym. 2014.) Taulukossa 3 on esitetty ALL:n WHO-luokitukset.

TAULUKKO 3. ALL WHO-luokitukset (Mäkinen 2016.)

WHO-luokitus ja niihin liittyvät muutokset
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, muuten määrittämätön
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, t(v;11q23)
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, t(12;21)(p13;q22)
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, hyperdiploidia
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, hypodiploidia
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, t(5;14)(q31;q32);IL3-IGH
B-lymfoblastinen leukemia/lymfooma, t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1
Burkittin leukemia-lymfooma
T-lymfoblastileukemia/lymfooma

ALL:ssa blastisoluja kertyy luuytimen lisäksi myös vereen. Leukemiasoluja kertyy usein myös imusolmukkeisiin, mutta muualle elimistöön niitä kertyy vain harvoin. Suomessa ALL:aa ilmenee noin 30–40 tapausta vuosittain. Taudin ilmentyminen johtuu siitä, kun varhaisessa hematopoieesin kantasolussa on tapahtunut useita geneettisiä vaurioita. Geenimuutoksista suurin osa on hankinnaisia, mutta jotkin synnynnäiset tilat altistavat leukemian synnylle. Riskitekijöinä tunnetaan ainakin ionisoiva säteily, tietyt solunsalpaajat ja tupakointi. Yleensä etiologia kuitenkin jää tuntemattomaksi. (Nylund ym. 2014.) Taulukossa 4 on esitetty ALL:n FAB-luokitukset, jotka perustuvat solujen morfologiaan.

TAULUKKO 4. ALL FAB-luokitus (Mandal 2019.)

	FAB-luokitus		
	ALL, L1=Pienisoluihin	ALL, L2=Suurisoluihin	ALL, L3=Burkittin lymfooma
Tuma	Säännöllinen muoto	Epäsäännöllinen, halkioita ja uurteita	Säännöllinen muoto
Nukleolit	Ei näkyvissä	Yksi tai useampia	Yksi tai useampia
Solu	Pieni	Suuria, heterogeenisiä	Suuria, homogeenisiä
Syttoplasma	Niukka	Kohtalainen	Runsas, basofiilinen

ALL:n liittyy yleensä aina oireita, joihin voi kuulua muun muassa heikentynyt yleistila, anemia sekä infektio- ja verenvuototaipumus. Lisäksi potilaalla voi ilmentyä lymfadenopatiaa eli imusolmukerautta tai maksan ja pernan suurentumista. Myös verenkuvasta löytyvät muutokset, kuten sytopeniat, leukosytoosi ja erittelylaskennassa löytyvät blastisolut viittaavat akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan. (Nylund ym. 2014.)

ALL:n diagnoosi perustuu veren ja luuytimen mikroskopointiin. Veren tai luuytimen tumallisista soluista on blastisoluja oltava 20 % tai enemmän. Diagnosoinnissa voidaan käyttää apuna immunofenotyyppitystä, jossa määritetään blastisolujen pinta-antigeeniprofiili. Profiilin avulla voidaan erottaa myelooisten ja lymfaattisten solujen solulinjat, mutta myös B- ja T-soluiset taudit toisistaan. ALL:n diagnostiikassa rutiinitutkimuksina käytetään sytogenetiikan ja molekyylibiologian tutkimuksia, kuten perinteistä raitavärjäystä ja FISH-tutkimusta (fluoresenssi in situ hybridisaatio). Myös PCR (polymeraasiketjureaktio) kuuluu rutiinitutkimuksiin. Tutkimukset täydentävät toisiaan, ja näin saadaan diagnoosi varmistettua luotettavasti. Tutkimuksia voidaan käyttää myös tarvittaessa jäännöstaadin (minimal residual disease, MRD) seurantaan. (Nylund ym. 2014.)

4.2 Krooniset leukemiat

Kroonisia leukemioita todetaan Suomessa vuosittain noin 200–250. Toisin kuin akuutit leukemiat, krooniset leukemiat etenevät hitaasti. Usein epäily kroonisesta leukemiasta alkaa sattumalta esimerkiksi terveystarkastuksen verikokeiden tulosten takia. Krooniset leukemiat jaetaan myös krooniseen myelooiseen (KML) ja krooniseen lymfaattiseen leukemiaan (KLL). (Salonen 2019b; Salonen 2019c.)

4.2.1 Krooninen myeloinen leukemia

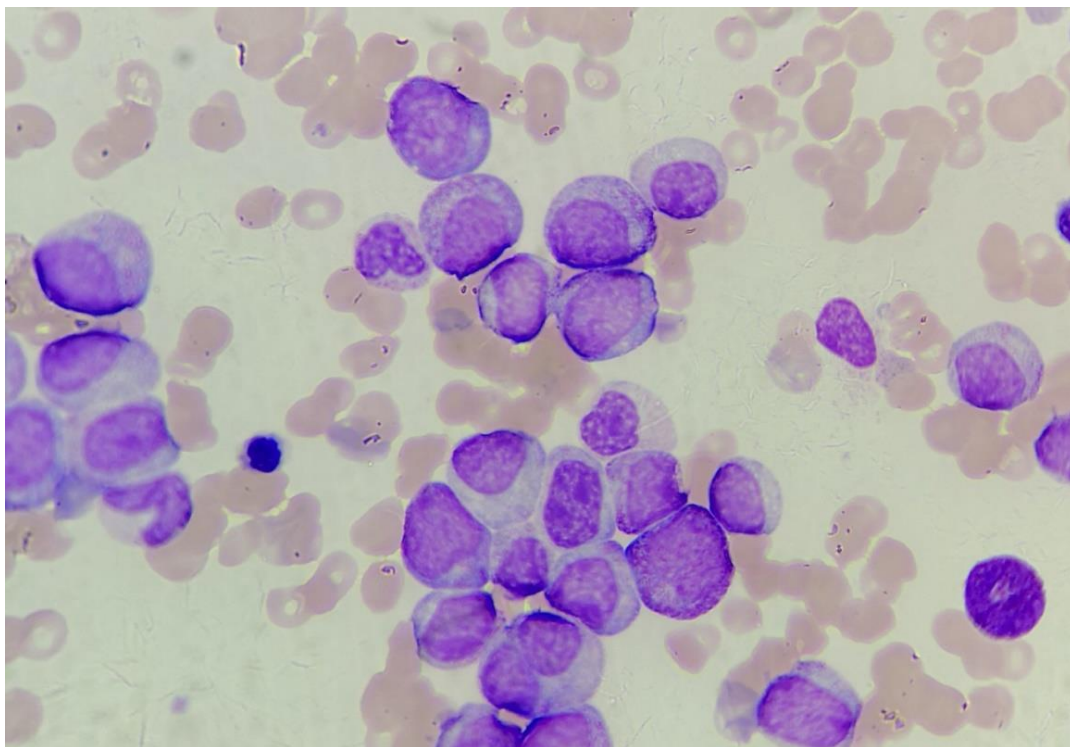
Krooninen myeloinen leukemia (KML) on harvinainen pahanlaatuinen veritauti. Suomessa krooniseen myelooiseen leukemiaan sairastuu vuosittain noin 50–60 henkilöä. KML esiintyy yleisimmin 40–70-vuotiailla. KML:ssa verenkiertoon kertyy paljon granulosityyttejä ja trombosyyttejä luuytimen tuottaman onkoproteiinin (BCR-ABL1-tyrokinaasi) takia. Mikäli KML:aa ei hoideta spesifisesti, se kehittyy muutaman vuoden kuluttua akuutin leukemian kaltaiseksi tilaksi, joka johtaa nopeasti potilaan kuolemaan. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303.)

Syitä KML:n syntymiseen ei tunneta. Riskitekijöinä voidaan kuitenkin pitää esimerkiksi säteilyä ja altistumista bentseeniä sisältäville kemikaaleille. Usein taudin toteamishetkellä potilas on täysin oireeton, sillä epäily KML:stä tulee yleensä sattumalta esimerkiksi terveystarkastuksen takia. Osa potilaista kuitenkin kärsii oireista, joita voivat olla esimerkiksi yöhikoilu, painonlasku, kuumeilu ja lisääntynyt väsymys. Lisäksi oireita, kuten ylävatsaan liittyvä täyteläisyys ja kipu, voi aiheuttaa potilaan suurentunut perna. Suurimmalla osalla potilaista leukosyytti- ja trombosyyttimäärä on suurentunut. Mikäli potilaalla ei ole infektion merkkejä tai kroonista trombosytoosia, on KML:n mahdollisuus huomioitava aina. Suuri valkosolujen määrä ($>150 \times 10^9/l$) aiheuttaa yleensä jo anemiaa. Tällöin punasolujen muodostus on vähentynyt ja suurentunut perna johtaa punasolujen eliniän lyhentymiseen. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303–305; Salonen 2019b.)

Verenkuvan erittelylaskennassa nähdään yleensä valkosolujen koostuvan kypsistä tai lähes kypsistä neutrofiileistä. Myös blasteja, promyelosyyttejä, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä esiintyy jonkin

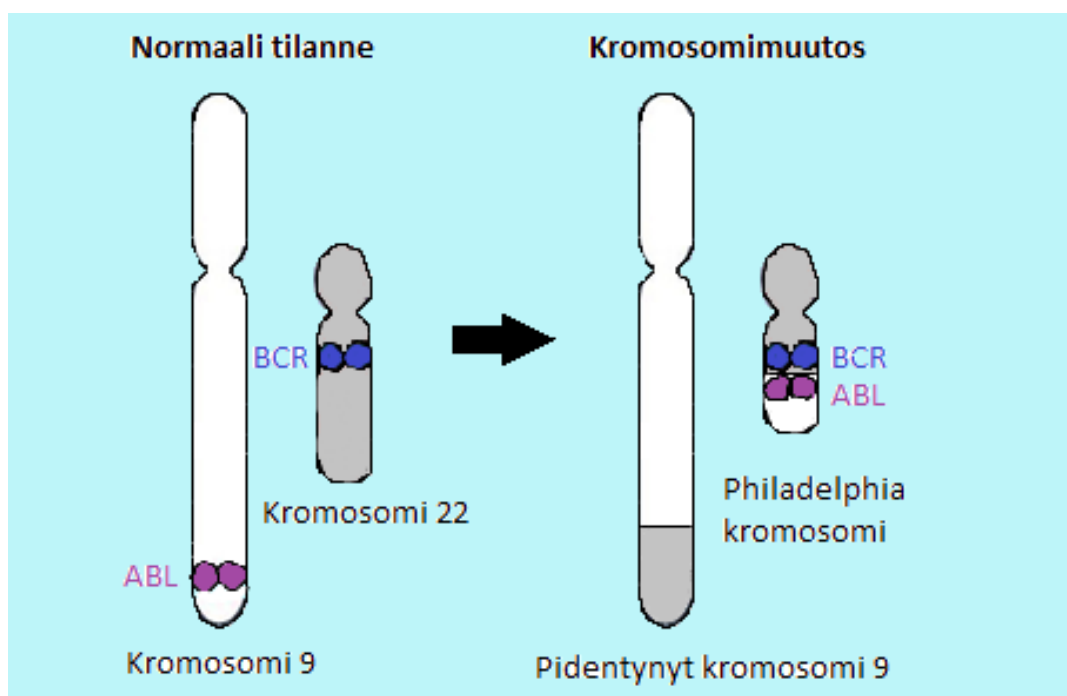
verran. Taudin toteamisvaiheessa blastien osuus on kuitenkin yleensä alle 10 %. Verenkuvasta yleisiä löydöksiä on myös basofilia ja eosinofilia. (Mustjoki & Koistinen 2015, 304–305.)

Luuytimen aspiraatio- ja biopsianäytteistä löydetään yleensä runsaasti soluja. Lisäksi niissä on tiiviitä myelooisen sarjan solurykelmiä. Rasvan osuuden todetaan usein olevan huomattavasti vähentynyt. Myös megakaryosyyttien määrä luuytimessä on kasvanut ja niiden joukossa voi olla morfologisesti poikkeavia muotoja. Luuytimen blastiosuus kroonisessa vaiheessa on alle 10 %, basofiilien alle 3 %. (Mustjoki & Koistinen 2015, 305.) Kuvassa 24 on esitetty KML verenkuvälöydös.



KUVA 24. KML-verenkuvälöydös (Saara Jetsonen 2021, CC BY)

Krooniseen myelooiseen leukemiaan liittyy vahvasti Philadelphia (Ph)-kromosomi, joka löydettiin vuonna 1960. Philadelphia-kromosomi syntyy, kun kromosomien 9 ja 22 pitkän varren kesken tapahtuu translokaatio [(9;22)(q34;q11)] eli niiden päät vaihtavat paikkaa. Translokaatio aiheuttaa kromosomiin 22 syntyneen BCR-AL1-fuusiogeenin (Kuva 25). (Mustjoki & Koistinen 2015, 306; Salonen 2019b.)



Kuva 25. Philadelphia-kromosomimuutos (Salonen 2019b, mukailten)

Fuusiogeeni tuottaa tyrosiinikinaasientsyymiä, joka aiheuttaa monien solunsisäisten signaalivälitysten toiminnan lakkaamisen. Sen seurauksena syntyy lisää fuusiogeeniä ilmentäviä soluja sekä solukuolema ja yhteys soluväliaineeseen vähenee. BCR-AL1-fuusiogeeniä ilmenee granulosyyteissä, monosyyteissä, punasoluissa, trombosyyteissä ja B-lymfosyyteissä. Fibroblasteissa sitä ei esiinny, joten on voitu todeta, että KML on verisoluja muodostavien kantasolujen sairaus. (Mustjoki & Koistinen 2015, 303–304.)

KML:n diagnostiikka perustuuakin siis BCR-AL1-fuusiogeenin todentamiseen luuytimen tai veren soluista. Sen tutkimiseen käytetään yleensä veren PCR-tutkimusta (B-BCR-QR). Tutkimuksessa mitataan reaaliajassa fuusiogeenin synnyttämän transkriptin määrää. Lisäksi voidaan tutkia luuytimen ja veren kromosomimuutoksia (G-raita ja FISH-tutkimus). Kromosomitutkimuksen avulla translokaatio [(9;22)(q34;q11)] löydetään noin 90–95 %:lta potilaista. Kromosomitutkimus jää kuitenkin negatiiviseksi noin 2–3 %:n potilaiden kohdalla, jolloin fuusiogeenin todentaminen on mahdollista ainoastaan PCR-menetelmällä. (Mustjoki & Koistinen 2015, 305–306.)

Krooninen myeloinen leukemia voidaan jakaa WHO:n luokituksen mukaan kolmeen eri vaiheeseen: krooninen vaihe, kiihtynyt vaihe (akseleraatiovaihe) ja blastikriisivaihe. Yleisimmin diagnoosi saadaan kroonisen vaiheen aikana. Kroonisen vaiheen aikana veren granulosyytti- ja trombosyyttimäärät ovat runsaat. Blastien määrä on alle 10 % veressä ja luuytimessä. Mikäli hoitoja ei aloiteta kroonisen rauhallisen vaiheen aikana, siirtyy tauti lähes väistämättä kiihtyneeseen vaiheeseen. Kiihtyneessä vaiheessa blastien ja basofiilien määrä veressä ja luuytimessä kasvaa. KML siirtyy blastikriisivaiheeseen, kun luuytimen ja veren blastimäärä ylittää 20 %. Joissain tapauksissa KML voi siirtyä kroonisesta vaiheesta suoraan blastikriisiin. Mikäli potilas ei saa spesifistä hoitoa, muuttuu KML transformoituneeseen tautimuotoon 3–5 vuoden aikana. Transformoitunut tauti on vaikeahoitoinen,

ja siksi KML:n hoidon keskeinen tavoite on estää sen muodostuminen. (Mustjoki & Koistinen 2015, 306–307.)

KML:aa hoidettaessa on otettava huomioon taudin vaihe ja potilaan yksilöllinen tilanne. Hoito pyritään kuitenkin aloittamaan mahdollisimman pian. KML:n hoitoon käytetään ensisijaisesti tyrosiinikinaasineestäjälääkkeitä, joista yleisin on imatinibi. Muita tyrosiinikinaasientsyymejä otetaan käyttöön vain tarvittaessa, esimerkiksi jos imatinibi ei tehoa potilaalla. Joidenkin potilaiden kohdalla on harkittava kantasolujen siirtoa, mikäli tyrosiinikinaasiestäjien teho on riittämätön. Mikäli potilaalla on taudin toteamisvaiheessa paljon valkosoluja veressä, suositellaan käytettäväksi apuna hydroksiurea-solunsalpaajia. Nykyisistä hyvistä lääkehoidoista huolimatta KML ei parane lopullisesti suurimmalla osalla potilaista. Nykyaikaisten hoitotutkimusten tavoitteena onkin löytää parantava hoito sairauteen. (Mustjoki & Koistinen 2015, 307–312; Salonen 2019b.)

4.2.2 Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on pahanlaatuinen veritauti, jossa elimistöön kertyy morfologisesti kypsiä, mutta toiminnaltaan vajavaisia B-lymfosyyttejä. KLL todetaan myös usein sattumalta, kun veren valkosoluarvot ovat johtaneet jatkotutkimuksiin. Länsimaissa KLL on kaikista yleisin leukemia, lähes noin kolmannes leukemioista on kroonista lymfaattista leukemiaa. Suomessa KLL:aa diagnosoidaan noin 150–200 tapausta vuosittain. KLL on yleisempää miehillä, eikä sitä esiinny lapsilla. Mediaani-ikä sairastuneilla on 72-vuotta. Alle 30-vuotiailla tautia tavataan vain harvoin. KLL:sta voidaan puhua yksinomaan B-lymfosyyttien tautina. (Kuittinen 2015, 354; Salonen 2019c.)

Kuten kroonisen myeloosin leukemian, myös kroonisen lymfaattisen leukemian etiologia on tuntematon. Potilaan oireina voivat olla suurentuneet imusolmukkeet sekä pernan ja maksan suurentuminen. Pernan suurentuminen aiheuttaa verisolujen varastoitumista sinusoideihin. Veren soluarvot pienenevät, kun pernan monosyytti- ja makrofagisolut tuhoavat sinusoideihin varastoituneita verisoluja. Oirekirjoon kuuluu myös kuumeilu (harvoin), yöhikoilu, väsymys ja painonlasku. Kun KLL todetaan, potilaan verenkuvassa on yleensä leukosytoosia ja lymfocytoosia. Pesäkkeet muualla kuin imusolmukkeissa ovat harvinaisia. Kun tauti etenee, luuydin täyttyy tautisolukosta, jolloin normaalille verenmuodostukselle ei ole tilaa. Tämä johtaa anemiaan, trombosytopeniaan ja neutropeniaan. Usein KLL:n yhteydessä törmätään autoimmuunimekanismeilla syntyviin sytopenioihin, joista yleisimpiä ovat autoimmuuni hemolyyttinen anemia (AIHA) ja idiopaattinen trombosytopenia (ITP). (Kuittinen 2015, 356.)

Keskeistä KLL:n diagnostiikassa on verenkuvasta löydetty leukosytoosi. Tarkasteltaessa löydöstä erittelylaskennassa todetaan sen olevan lymfocytoosia. Diagnoosi vaatii kypsien lymfosyyttien lymfocytoosin, jossa korkeintaan 2 % lymfosyyteistä on prolymfosyyttejä. Verenkuvaa tutkiessa muut verisolujen arvot voivat olla normaalit. Verenkuvan lisäksi tarvitaan morfologinen tutkimus, johon valmistetaan sivelyvalmiste. Löydöksenä voidaan pitää runsasta määrää pieniä tai keskikokoisia kypsiä lymfosyyttejä veressä ja luuytimessä. Solujen tuma on pieni ja tiivis sekä sen kromatiini on kondensoitunut. Tumajyvistä eli nukleolia ei ole havaittavissa. Joissain tapauksissa esiintyy epäkypsempiä lymfosyyttejä, joiden nukleolit ovat näkyvissä. Mikäli verestä löydetään kasvanut prolymfosyyttien määrä, on taudin kulku aggressiivisempaa. Prolymfosyyttien osuuden ollessa yli 55 %, voidaan

todeta kyseessä olevan B-soluiinen prolymfosyyttileukemia (B-PLL). (Kuittinen 2015, 356–357; Salonen 2019c.)

KLL diagnoosi voidaan tehdä pelkästään perifeerisestä verestä, mutta suositeltavaa olisi tutkia myös luuydinnäyte. Luuytimen tutkiminen on varsin aiheellista, jos potilaalla on epäselvä sytopenia tai mikäli KLL diagnoosi jää hieman epävarmaksi. Virtaussytometriassa voidaan selvittää solun immunofenotyyppi tunnistamalla solun pinta-antigeenejä. Tunnistuksessa käytetään apuna fluoresoivilla merkkiaineilla leimattuja monoklonaalisia vasta-aineita. Ominaista KLL-solulle on immunofenotyyppi, joka eroaa terveestä B-solusta tai muista lymfaattisten tautien soluista. KLL-solujen on huomattu ilmentävän B-soluantigeenejä CD19 ja CD23, heikosti antigeenejä CD20 ja CD79b sekä tunnusomaisesti T-soluantigeeniä CD5. Puolestaan CD10 ja FMC7:ää ne eivät ilmennä. Näiden pinta-antigeenien tutkiminen yleensä riittää erottamaan KLL:n muista lymfoproliferatiivisista taudeista. (Kuittinen 2015, 357.)

Kroonisen lymfaattisen leukemian kohdalla taudin eteneminen on yleensä hidasta. Diagnoosin saaneilla potilailla keskimääräinen elinikä on noin 10–12 vuotta diagnoosin saannista. Elinajan ennustetta voidaan arvioida Binet:n luokituksella. Kolmanneksella tauti ei vaadi edes hoitoa. Mikäli tauti uusiutuu, on elinikä noin 2–3 vuotta. Huonon ennusteen merkkejä ovat yleensä veren lymfosyyttien lyhyt kahdentumisaika (6–12kk) ja kohonnut laktaattidehydrogenaasi (LD)-pitoisuus. KLL:aa diagnosoidessa otetaan myös usein keuhkojen röntgenkuvat ja joissain tapauksissa vatsan kaikututkimus, jotka täydentävät verinäytteiden tuloksia. (Kuittinen 2015, 358; Salonen 2019c.) Taulukossa 5 on esitetty KML ennusteluokitus.

TAULUKKO 5. KML:n kliininen ennusteluokitus (Kuittinen 2015, 358.)

KML ennusteluokitus (Binet)		
Luokka A	Hb \geq 100g/l, trombosyytit \geq 100x10E9/l ja tautia korkeintaan kahdella imusolmukealueella	Elinajan mediaani 15,5v
Luokka B	Hb \geq 100g/l, trombosyytit \geq 100x10E9/l ja tautia kolmella tai useammalla imusolmukealueella	Elinajan mediaani 5,5v
Luokka C	Hb \geq 100g/l, trombosyytit \geq 100x10E9/l, imusolmukkeiden leviäämisalueesta riippumatta	Elinajan mediaani 3v

Oireeton KLL ei vaadi hoitoa ja on todettu, että liian varhainen hoidon aloitus voi olla jopa haitallista. Liian varhainen hoito voi aiheuttaa potilaalle solunsalpaajiin liittyvää lääkeresistenssiä. Imusolmukkeet, jotka ovat läpimitaltaan 4–5 cm, ovat yleensä hoidon aihe. Myös pienemmät imusolmukkeet, jotka aiheuttavat haittaa vaativat hoidon aloituksen. Yleensä hoidon aloittamisella ei ole kiire, sillä tauti etenee niin hitaasti. Suositeltava hoito riippuu potilaan yksilöllisestä tilanteesta sekä sairauden luonteesta. Tavallisesti KLL:n hoidossa käytetään solunsalpaajahoitoa, joka liitetään CD20-vasta-

ainehoitoon. Solunsalpaajahoidot valitaan potilaan tilanteen mukaan. Potilailla, joilla on geenimuutos del(17p), 17p- tai p53-mutaatio viittaavat erityisen huonoon ennusteeseen. Näiden potilaiden kohdalla hoito pyritään aloittamaan B-solureseptorien estäjähoidolla. Lääkehoidon avulla potilaan elinikää voidaan pidentää, mutta tautia ei saada pysyvästi parannettua. Ainoastaan allogeenisen kantasolusiirron avulla voidaan mahdollistaa pysyvä parantuminen, mutta tätä harkitaan tarkasti potilas-kohtaisesti hoitoon liittyvien riskien takia. (Kuittinen 2015, 358–360, 364; Salonen 2019c.)

5 LAADUKAS DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI

Oppimateriaalissa on aina tunnistettavissa jokin pedagoginen lähtökohta. Digitaaliselle oppimateriaalille on ominaista vuorovaikutteisuus sekä toiminnalliset ominaisuudet. Arvioitaessa digitaalisen oppimateriaalin laatua onkin oleellista miettiä, mitä sillä voidaan tehdä. Digitaaliseksi oppimateriaaliksi luetaan kaikki verkossa saatavilla oleva oppimateriaaliksi tarkoitettu sisältö. Sellaiseksi voidaan lukea esimerkiksi erilaiset oppimisaihiot, kuvapankit, verkkokurssit sekä oppikirjojen oheismateriaalit. (Opetushallitus julkaisuaika tuntematon.)

Laadukas digitaalinen oppimateriaali sisältää jonkinlaisen pedagogisen käyttöidean, joka tekee siitä enemmän kuin vain verkossa olevan tekstin tai kuvan. Se hyödyntää verkon tarjoamia ominaisuuksia, kuten vuorovaikutteisuutta sekä jakamis- ja linkittämismahdollisuuksia. Hyvää oppimateriaalia voidaan käyttää joustavasti sen alkuperäisestä suunnittelusta käyttötavasta riippumatta. (Opetushallitus julkaisuaika tuntematon.)

Verkko-pohjainen oppimateriaali ja oppimisympäristö antaa monipuolisemmat mahdollisuudet oppimiseen. Vahvuuksia digitaalisessa oppimateriaalissa on paljon. Opiskelija pystyy käyttämään ja liikumaan oppimateriaalissa omien tarpeidensa mukaan helposti linkkien välityksellä. Lisäksi, kun oppimateriaali on digitaalisessa muodossa, on se helppo jakaa opiskelijoiden kesken. Digitaalisen oppimateriaalin tulee olla opetukseen ja oppimiseen sovellettua sekä helppoa ja sujuvaa käyttöä. (Opetushallitus julkaisuaika tuntematon.)

Toimiva verkkomateriaali on helposti havainnoitavaa, helppokäyttöistä, ymmärrettävää ja käytettävissä erilaisilla laitteilla. Sisällön ei tulisi nojata ainoastaan ääneen tai visuaaliseen sisältöön, vaan mukana tulisi olla myös saman informaation tarjoava teksti. Sisällön on oltava käyttökelpoinen sen selaamiseen käytettävästä laitteesta riippumatta, jotta käyttäjä voi tuntea olevansa sen hallinnassa. Tekstien tulisi olla ymmärrettäviä kieli- ja kulttuurieroista riippumatta, ja kohdekäyttäjien taustakoulutus ja -kokemus on hyvä ottaa huomioon. Verkkosivustojen tulee olla käytettävissä myös vanhemmilla laitteilla sekä erikokoisilla näytöillä, kuten puhelimella. Käytettävyyttä parantaa myös se, että sivustoja voi käyttää niin hiirellä, näppäimistöllä ja esimerkiksi ääniohjauksella. (The Association of Registered Graphic Designers 2021 42.)

Papunetin (julkaisuaika tuntematon) mukaan selkeässä verkkosivun ulkoasussa eri elementit kuten otsikot, leipätekstit, linkit ja painikkeet ovat helposti erotettavissa toisistaan. Toisiinsa liittyvien elementtien tulee sijaita lähellä toisiaan. Verkkosivujen luokittelujärjestyksen tulee olla looginen ja tarpeeksi yksinkertainen. Sivua selatessa näytöllä on hyvä näkyä vain tarpeelliset elementit, joten on hyvä välttää sijoittamasta tekstin yhteyteen siihen liittymättömiä kuvia ja linkkejä. Tekstin ja siihen liittyvien kuvien tulisi olla selkeästi lähellä toisiaan, jotta ne on helppo luettaessa yhdistää toisiinsa.

Jotta verkkomateriaali olisi helppolukuista, sen kirjasinkoon tulisi helposti olla suurennettavissa ilman että luettavuus kärsii. Tulostettavassa materiaalissa tämä ei ole mahdollista. Niissä yleisin käytettävä kirjaisinkoko on 8–12 välillä. Korostuksia kuten lihavoitua, kursivoitua tai kokonaan isoilla kirjaimilla kirjoitettua tulee välttää pidemmissä teksteissä, mutta niillä voidaan painottaa tärkeitä sanoja. Tekstin taustalla olevia kuvia tulisi välttää, ja niiden sijaan kannattaa käyttää mieluummin yksivärisiä taustoja. (The Association of Registered Graphic Designers 2021, 32.)

Useimmat fontit voidaan jakaa kahteen luokkaan, luettavaksi tarkoitettaviin fontteihin sekä koristeellisimpiin fontteihin, joita voidaan käyttää suurikokoisemmissa teksteissä, kuten otsikoissa. Luettavissa teksteissä suorat, pystyt fontit ovat helppolukuisempia kuin vinot. Liian leveät tai kapeat kirjaimet vaikeuttavat lukemista. Fontit, joissa kirjainten leveys on yhtä suuri tai hieman pienempi kuin niiden korkeus ovat helppolukuisempia. Joissakin fonteissa kirjainten leveys vaihtelee paljon, mikä tekee tekstistä ja etenkin kapeista kirjaimista vaikealukuisia. Myös yksittäisten kirjainten viivojen paksuus ja sen vaihtelu ovat merkityksellisiä luettavuudelle, hyvin ohuiden ja paksujen kirjainten ollessa hankalampia luettavia. Saman tyyppisten kirjainten ja numeroiden tulisi olla helposti erotettavissa toisistaan. (The Association of Registered Graphic Designers 2021, 22–25.)

6 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE

Opinnäytetyömme on toiminnallinen opinnäytetyö eli kehittämistyö. Opinnäytetyön tarkoitus oli tuottaa digitaaliselle alustalle oppimateriaali, joka sisältää kuvia valkosoluista sekä niiden muutoksista, joita esiintyy yleisimmissä leukemioissa. Lisäksi Savonia-ammattikorkeakoulun diakuvat hematologisista tautitapauksista haluttiin digitalisoida, jotta niitä voidaan hyödyntää kliinisen hematologian opetuksessa.

Opinnäytetyömme tavoite on tukea bioanalyttikko-opiskelijoita valkosolujen tunnistamisessa ja kliinisen hematologian itsenäisessä opiskelussa. Osaamisen syventämisen myötä valmiudet työskennellä kliinisen hematologian laboratoriossa paranevat sekä potilasturvallisuus toteutuu paremmin.

7 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

7.1 Kehittämistyö

Opinnäytetyömme on kehittämistyö eli toiminnallinen opinnäytetyö. Toiminnallisen opinnäytetyön tarkoitus on luoda viestinnällisin ja visuaalisin keinoin kokonaisuus, josta voi tunnistaa tavoitellut päämäärät. (Vilka & Airaksinen 2003, 51.) Kehittämistyön tavoitteena on tuoda esiin opiskelijan asiantuntijaosaaminen ammatillisen käytännön avulla. Se voi olla täysin itsenäinen kokonaisuus, joka vastaa tiettyyn tarpeeseen ammatillisesta käytännöstä, kuten opas tai esite. Kehittämistyö perustuu usein työelämälähtöiseen toimeksiantoon, ja sen tavoitteet liittyvät yleensä jonkin palvelun tai tuotteen kehittämiseen. (Vilka, 2021.)

Toiminnallisessa opinnäytetyössä on raportin lisäksi itse produkti eli tuotos. (Vilka & Airaksinen 2003, 65). Tämän kehittämistyön tuotos on digitaalinen oppimateriaali, jonka on tarkoitus toimia visuaalisena oppimismateriaalina.

7.2 Kehittämistyön suunnittelu

Valitsimme aiheen syksyllä 2020 meille tarjottujen valmiiden aiheiden joukosta. Meillä oli ollut kiinnostusta kliiniseen hematologiaan ja sen takia se aiheena opinnäytetyöhön kiinnosti. Tämän jälkeen kirjoitimme opinnäytetyön aihekuvauksen, jossa kävimme läpi aiheen taustatiedot sekä ajatuksemme tulevan opinnäytetyön toteuttamisesta ja tavoitteista.

Aiheen rajaaminen ja otsikointi osoittautui työn edetessä hieman haasteelliseksi. Alkuperäinen aihe oli digitaalinen oppimateriaali hematologisista tautitapauksista. Rajasimme työn yleisimpiin leukemioihin, jotta aihe olisi selkeämpi. Halusimme liittää mukaan myös kuvia ja tietoa perifeerisessä veressä esiintyvistä normaaleista valkosoluista sekä niiden epäkypsistä nuoruusmuodoista. Niiden tunnistaminen on mielestämme perusta kliinisen hematologian näytteiden analysoinnille, minkä lisäksi saimme tällä tavalla myös laajennettua työtämme kattavammaksi ja hyödyllisemmäksi bioanalyttikko-opiskelijoille.

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelmaan kuuluu kliinisen hematologian opintojakso, jossa bioanalyttikko-opiskelijan tavoitteena on tunnistaa normaalit veren solut sekä verisolujen muodostumisen ja toiminnan osaaminen. Lisäksi tutkinto-ohjelmaan sisältyy myös solumorfologian kurssi, jossa opiskelijan tavoitteena on tunnistaa patologisia löydöksiä veren sivelyvalmisteesta. (Savonia ammattikorkeakoulu julkaisuaika tuntematon-a; Savonia ammattikorkeakoulu julkaisuaika tuntematon-c.)

7.3 Kehittämistyön toteutus

Keväällä 2021 kirjoitimme opinnäytetyömme suunnitelman. Kirjoitimme työmme tarkoituksen ja tavoitteen sekä suunnittelimme alustavan aikataulun opinnäytetyöprojektin toteuttamiselle. Suunnitelmaan kuului myös teoriaosuus.

Aloitimme oppimateriaalin työstämisen keväällä 2021 varaamalla tyhjän luokkahuoneen, jossa pystyimme heijastamaan diaprojektorilla valkokankaalle vanhoja diakuvia erilaisista solumuutoksista, jotka oppilaitoksemme halusi digitalisoida opetuskäyttöön. Kuvasimme nämä seinälle heijastetut kuvat jalustalle asetetulla järjestelmäkameralla. Diakuvien lisäksi kuvasimme myös itse soluja koululta

löytyviltä opetusnäytelaseilta. Käytimme tähän koulun mikroskooppeja, ja otimme kuvia puhelimitsemme sekä mikroskooppien omilla kameroilla asettamalla niihin muistikortin tai yhdistämällä ne kaapelilla omiin tietokoneisiimme. Tallensimme kuvat yhteiseen OneDrive-kansioon, josta pääsimme kaikki tarkastelemaan ja järjestelemään niitä aihepiireittäin.

Käsittelimme ottamiamme kuvia Gimp-kuvankäsittelyohjelmalla sekä Windowsin omalla kuvankäsittelyohjelmalla. Kuvat suoritettiin, rajattiin ja värejä sekä terävyyttä säädettiin selkeyden parantamiseksi. Digitalisoidut diakuvat siirrettiin erilliselle USB-muistitikulle. Muistitikku annettiin Savonialle, jotta kuvien käyttäminen olisi jatkossa helpompaa opetuksessa.

Syksyllä 2021 kävimme läpi kaikki ottamamme valokuvat ja listasimme mistä soluista tarvitsimme vielä lisää kuvia. Listauksen jälkeen kävimme vielä koululla ottamassa tarvittavat solukuvat. Aloitimme myös varsinaisen oppimateriaalin työstämisen sekä opinnäytetyöraportin kirjoittamisen.

Opinnäytetyömme alussa mietimme paljon, missä muodossa digitaalinen oppimateriaali olisi paras toteuttaa. Halusimme sen olevan selkeä, helppokäyttöinen ja helposti saatavilla kaikille bioanalyttikko-opiskelijoille, jotka opiskelevat kliinisen hematologian ja solumorfologian opintojaksoilla. Pohdintojen aikana aloimme kallistua verkkoblogin kannalle, sillä sellainen olisi helppoa toteuttaa ja se olisi helposti saatavilla. Keskusteltuaamme asiasta opinnäytetyöpajassa päätimme yhdistää blogiin myös erillisen PDF-tiedoston oppimateriaalista, joka olisi helppo tulostaa paperiversioksi esimerkiksi koulun harjoitustunneille.

Päätimme luoda oppimateriaalin meille ennestään tuttuun Savonian omaan WordPress-pohjaiseen blogipalveluun, jota opiskelijat käyttävät myös muussa opiskelussa. Encyclopedia Britannican (2019) mukaan blogi on verkkosivusto, johon yksittäiset ihmiset, ryhmät tai yritykset voivat tuottaa sisältöä. Ne voivat keskittyä joko valmiin sisällön jakamiseen tai alkuperäisen sisällön tuottamiseen. Blogit ovat perinteisesti tekstipohjaisia, mutta kuvat, äänitteet ja videot ovat myös tärkeä osa monia sivustoja. (Encyclopedia Britannica 2019.) Blogi vaikutti helpolta tavalta yhdistää teksti ja kuvat helposti selattavaksi materiaaliksi. Erilaisia moderneja visuaaliseen esittämiseen keskittyneitä sivustopohjia on todennäköisesti lukuisia, mutta uusi ja harvemmin opetuksessa käytetty ohjelmisto tarkoittaisi sen käytön opettelua ennen kuin oppimateriaalia pystyisi täysin hyödyntämään. Tällaiset olisivat useimmiten myös maksullisia käyttää, mutta halusimme mieluummin hyödyntää jotakin ilmaista vaihtoehtoa. Valmistumisemme jälkeen blogin ylläpito säilyy Savonialla, jolle annoimme oikeudet sen käyttöön. Tällä tavalla blogi ei ole jatkossa riippuvainen meistä ja siitä, muistammeko ylläpitää ja valvoa sen toimintaa tulevaisuudessa.

Loimme oman blogisivustomme, jonne lisäsimme välilehdet veren normaaleille soluille, epäkypsille soluille sekä erilaisia leukemiatapauksia esitteleville esimerkkikuville. Teimme jokaiselle solutyypille oman välilehden, jonne lisäsimme lyhyesti tietoa kyseisestä solusta ja sen tunnistamisesta, sekä esimerkkikuvia kyseisestä solusta. Pidimme blogissamme soluihin liittyvät teoriategit lyhyinä, ja lisäsimme niihin liittyvät kuvat tekstin alapuolelle allekkain, jotta kuvia on helppo tarkastella pari kuvaa kerrallaan sivua vierittämällä. Lisäsimme kaikkien kuvien yhteyteen niistä kertovan kuvatekstin. Leukemiatapauksia esittelevät välilehdet jaoimme lymfaattisia ja myelooisia leukemioita esitteleviin

sivuihin, jonne kirjoitimme kyseisistä leukemiatyypeistä ja lisäsimme mukaan kuvia poikkeavista soluista, joita kyseisissä leukemioissa voi ilmetä. Järjestelimme sivuston sisällön näin tehdäksemme sivuston selaamisesta helppoa ja selkeää Papunetin (julkaisuaika tuntematon) ja Opetushallituksen (julkaisuaika tuntematon) kuvaamalla tavalla. Oppimateriaalimme löytyy osoitteesta <https://blogi.savonia.fi/valkosoluoppimateriaali/>.

Oppimateriaalista tekemämme PDF-versio helpottaa koko materiaalin saamista tiivistettynä käden ulottuville, jolloin sitä voi tarkastella joko tietokoneella, puhelimella tai paperisena tulosteena. Digitaalisen alustalla olevan oppimateriaalin pystyy linkittämään helposti esimerkiksi Moodle-opiskelu-alustalle, jolloin sitä pystyy hyödyntämään bioanalyttikko-opiskelijoiden kliinisen hematologian ja solumorfologian opinnoissa.

7.4 Kehittämistyön arviointi

Oppimateriaalia arvioi aluksi ainoastaan ohjaava opettajamme. Hän muun muassa ehdotti, että siirtäisimme raportissa olevat kuvat perifeerisen veren sivelyvalmisteista ja luuydinvalmisteista sekä niiden tekemisestä myös oppimateriaaliin. Kun oppimateriaali oli mielestämme lähes valmis, pyysimme palautetta myös bioanalyttikko-opiskelijoilta. Heidän palautteidensa pohjalta muokkasimme materiaalin sen lopulliseen muotoon. Esitetaus toteutettiin niin, että pyysimme oman ryhmämme opiskelijoita arvioimaan oppimateriaalia siitä näkökulmasta, että he olisivat itse opettelemassa valkosolujen tunnistusta ja erittelylaskentaa. Lisäksi pyysimme palautetta kahdelta alemman vuosikurssin opiskelijalta. Pyysimme heitä arvioimaan muun muassa sivuston käytettävyyttä, tekstin ja kuvien määrää ja laatua sekä blogin ulkoasua.

Opiskelijoilta saatu palaute oli pääosin hyvää. Heidän mielestään oppimateriaali oli selkeä, helppokäyttöinen ja kuvia sekä tekstiä oli riittävästi. Myös blogin ulkoasu oli palautteen mukaan selkeä ja eri aihealueet oli jaoteltu hyvin. Erityisesti blastisolujen kuvat saivat positiivista palautetta, sillä niistä oli hyvin monipuolisesti erilaisia kuvia. Palautteissa myös huomattiin, että esimerkiksi reaktiivisista lymfosyyteistä oli oppimateriaalissa kuvia, mutta ei lainkaan mainintaa tekstissä. Tämän korjasimme kertomalla reaktiivisista lymfosyyteistä parilla lauseella. Palautteiden avulla lisäsimme myös normaaleiden solujen alle hieman tekstiä ja kuvan hematopoiesista. Myös epäkypsien solujen alle kerroimme hieman lisää tietoa saadun palautteen ansiosta.

8 POHDINTA

8.1 Kehittämistyön prosessin ja tuotoksen arviointi

Opinnäytetyöprosessi oli kasvattava ja mielenkiintoinen kokemus. Sen aikana opimme paljon sekä valitsemastamme aiheesta että tiedon etsimisestä, tieteellisestä kirjoittamisesta ja yhteisen projektin suunnittelusta sekä toteutuksesta kolmen hengen ryhmänä. Saimme hyvin sovitettua aikataulumme töiden ja muiden opintojen lomaan, ja työ eteni pääasiassa suunnitelmiamme mukaan. Lähinnä aivan työn loppuvaiheessa meille tuli hieman kiire, koska halusimme työn valmistuvan hyvissä ajoin arvioitavaksi ennen vuoden loppua.

Valmis tuotoksemme on blogisivu, sekä sinne linkitetty tulostettava versio samasta materiaalista. Tavoitteemme oli luoda selkeä ja helppokäyttöinen opiskelumateriaali opiskelijoiden käyttöön tukemaan heidän oppimistaan kliinisen hematologian sekä solumorfologian opintojaksoilla. Sen pedagoginen käyttöidea oli toimia visuaalisena oppimateriaalina, joka auttaa hahmottamaan eri solujen ulkomuotoa ja niille ominaisia piirteitä. Työn tilaaja eli Savonia ammattikorkeakoulu voi hyödyntää blogiamme lisämateriaaliina opetuksessa linkittämällä sen opintoalustalle. Tällöin opiskelijat voivat tarkastella materiaalia kotona, koulussa ja harjoitustunneilla joko mobiilisti puhelimella tai erikseen tulostettuna paperiversiona. Valitsimme käyttämämme blogipohjan sillä perusteella, että se on sama, jota opiskelijat käyttävät opintojen aikana omana henkilökohtaisena oppimisympäristönään. Tämän vuoksi blogipohja on suurimmalle osalle jo valmiiksi tuttu, mikä helpottaa sen käyttöä. Erillinen paperiversio mahdollistaa esimerkiksi omien muistiinpanojen lisäämisen materiaalin sekaan, jolloin se kasvaa, muovautuu ja monipuolistuu opiskelijan omien tarpeiden mukaan.

Projektin toteutusvaiheessa pyrimme ottamaan laadukkaita ja monipuolisia kuvia soluista, jotta opiskelijoiden ammatillinen osaaminen kehittyisi mahdollisimman paljon ja oppimateriaalin käyttäjien valmius työelämään parantuisi. On kuitenkin otettava huomioon, että aina työmaailmassakaan solut eivät ole niin sanotusti täydellisiä. Tämän vuoksi on hyvin todennäköistä, että opiskelijat tulevat näkemään myös soluja, jotka poikkeavat kuvaamistamme esimerkkisoluista. Hyvien kuvien saaminen tietyistä soluista oli välillä hieman haasteellista. Osa käyttämistämme näytteistä oli jo hieman iäkkäitä, ja niihin oli vaikea tarkentaa koulun mikroskoopeilla. Loppujen lopuksi onnistuimme mielestämme saamaan kaikista soluista tarpeeksi edustavat kuvat tunnistuksen opiskeluun.

Mielestämme valmis blogi ja sen ulkoasu sekä toimivuus vastaavat Papunetin (julkaisuaika tuntematon) ja Opetushallituksen (julkaisuaika tuntematon) antamia ohjeistuksia selkeästä digitaalisesta oppimateriaalista. Blogin eri elementit kuten otsikot, leipätekstit, linkit ja painikkeet ovat selkeästi erotettavissa toisistaan, kun taas toisiinsa liittyvät elementit kuten solukuvat ja niistä kertovat tekstit ovat selkeästi yhteydessä toisiinsa. Emme alun perin luoneet blogia minkään tiettyjen ohjeiden pohjalta, vaan mietimme mikä omasta mielestämme vaikutti selkeimmältä ja loogisimmalta ratkaisulta. Myös ohjaajamme sekä muiden opiskelijoiden ajatukset vaikuttivat tekemiimme muokkauksiin.

8.2 Luotettavuus ja eettisyys

Bioanalyttikkojen ja laboratoriohoitajien eettisten ohjeiden (Suomen Bioanalyttikkoliitto ry 2017) mukaan bioanalyttikolla on velvollisuus ylläpitää ja kehittää ammattitaitoaan ja osaamistaan omaksumalla uusia tutkittuja ja hyväksytyjä toimintatapoja. Lisäksi hän pyrkii työssään edistämään yksilön, väestön sekä elinympäristön terveyttä ja kantaa vastuuta bioanalyttikon ammatin ja koulutuksen kehittämisestä.

Tutkimuseettisen neuvottelukunnan eli TENK:n mukaan tutkimuksissa tulee noudattaa rehellisyyttä, huolellisuutta ja tarkkuutta tutkimustyössä, tulosten tallentamisessa ja esittämisessä sekä arvioinnissa. Käytettävien tiedonhankinta-, tutkimus- ja arviointimenetelmien tulee olla tieteellisen tutkimuksen kriteerien mukaisia sekä eettisesti kestäviä, jotta ne ovat luotettava (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012). Opinnäytetyön teoriapohjaan käytettiin luotettavia lähdeaineistoja tiedonhaku-prosessin avulla ja oppimateriaalin arvioinnin tulokset raportoitiin avoimesti ja rehellisesti.

Opinnäytetyötä tehdessä etsimme tietoa useista eri lähteistä, ja hyödynsimme sekä suomen- että englanninkielisiä lähteitä. Suuri osa lähteistä oli verkkolähteitä, mutta hyödynsimme aineiston etsinnässä myös painettua tietoa. Tietoa etsiessä pyrimme käyttämään luotettavien tahojen, kuten asiantuntijoiden ja tunnettujen organisaatioiden tuottamia aineistoja ja välttimme kaupallisia lähteitä. Pääasiassa lähteiden löytäminen oli helppoa, mutta joistakin tietyistä aiheista tietoa oli hyvin hankala löytää, sillä sitä oli vähän tai se oli hankalasti saatavissa.

Muiden tutkijoiden ja asiantuntijoiden työtä tulee kunnioittaa ja lähdeviittausten tulee olla asianmukaisia (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012). Opinnäytetyön lähdeviittaukset tehtiin Savonia-ammattikorkeakoulun ohjeistuksen mukaisesti. Ennen arviointia opinnäytetyölle suoritettiin plagiointitarkistus.

8.3 Oma oppiminen ja ammatillinen kasvu

Bioanalyttikon tutkinto-ohjelman osaamistavoitteisiin kuuluu laboratoriotutkimusprosessin analyttinen osaaminen. Siihen lukeutuu muun muassa kliinisen hematologian näytteiden analysointi suositusten ja laatuvaatimusten mukaisella tavalla. (Savonia ammattikorkeakoulu julkaisuaika tuntematon-b.)

Opinnäytetyömme myötä kehitimme omaa ammatillista kasvuamme. Perehdyimme vielä tarkemmin keskeisiin käsitteisiin sekä opimme itse tunnistamaan valkosoluja paremmin. Solujen morfologia tuli meille opinnäytetyön myötä tutuksi. Toiminnallisen osuuden kohdalla saimme hyödynnettyä teoriatietoaamme, jonka myötä voimme itsekin arvioida tuotoksemme laatua. Lisäksi opinnäytetyön raportointiosuus opetti meille lähdekiittäisyyttä.

Prosessin aikana keskustelimme yhdessä tavoitteistamme ja teimme joka työvaiheessa selkeät työnjaot sekä aikataulut. Itse tuotoksen tekovaiheessa työskentelimme yhdessä koululla, mutta kirjalliset osuudet teimme pääasiassa itsenäisesti. Saimme melko hyvin pidettyä kiinni sopimistamme aikatauluista ja kommunikoimme toistemme kanssa edistymisestä aktiivisesti. Koemme, että opinnäyte-

työmme kehitti ammatillista kasvuamme myös yhteistyön avulla. Työelämässä yhteistyö ja projektityöskentely on tärkeää, ja opinnäytetyömme vaatiikin hyvää tiimityötä, joka kehittää valmiuksiamme työelämään.

8.4 Johtopäätökset ja kehittämisideat

Omien kokemuksiemme sekä saamiemme opiskelijapalautteiden perusteella uusille ja erilaisille oppimateriaaleille on tarvetta. Saamamme palautteen perusteella opiskelijat kokivat tekemämme oppimateriaalin kiinnostavaksi ja hyödylliseksi, sekä helpoksi käyttää. Nämä olivat tärkeitä tavoitteitamme, kun valitsimme työmme aiheen ja kokosimme oppimateriaalimme.

Blogin ylläpito-oikeus säilyy Savonia ammattikorkeakoululla. Tulevaisuudessa voisikin olla mahdollista, että blogia voisi laajentaa esimerkiksi uusilla kuvilla muistakin pahanlaatuisista valkosolumuutoksista sekä uudella teoriasisällöllä. Myös punasolu- ja trombosyyttimuutokset voisivat olla mahdollisia tulevia lisäsisältöjä. Keskityimme omassa työssämme lähinnä perifeerisen veren sivelyvalmisteen tarkasteluun ja solujen tunnistamiseen. Leukemioiden diagnostiikkaan liittyy kuitenkin paljon muunkinlaisia tutkimuksia, jotka muuttuvat ja kehittyvät jatkuvasti, minkä vuoksi materiaaliakin olisi hyvä päivittää tulevaisuudessa.

LÄHTEET

- Alitalo, Riitta & Siitonen, Sanna 2021. Akuutit myeloiset leukemiat. Teoksessa Johanna Arola, Ilmo Leivo, Timo Paavonen, Ari Ristinmäki & Reijo Sironen (toim.) Patologia. E-kirja. Kustannus Oy Duodecim 2021. <https://www.oppiportti.fi/op/pat00261/do>. Viitattu 17.10.2021.
- Autio, Kirsi & Kairisto, Veli 2015. Verisyöpien syto- ja molekyyli-genetiikka. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen (toim.) Veritaudit. E-kirja. Kustannus Oy Duodecim 2021. <https://www.oppiportti.fi/op/ver00600/do>. Viitattu 16.10.2021.
- Bain, Barbara J, 2015. Julkaisija: John Wiley & Sons, Incorporated. Blood cells: a practical guide. E-kirja. <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.savonia.fi/lib/savoniafi/reader.action?docID=1834782>. Viitattu 23.9.2021.
- Buckland, Karen julkaisuaika tuntematon. Eosinophils. Verkkoartikkeli. Imperial College London, UK. <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/eosinophils>. Viitattu 16.9.2021.
- Conley, C. Lockard & Schwartz, Robert S. julkaisuaika tuntematon. Blood. Blood cells. Britannica. Verkkojulkaisu. <https://www.britannica.com/science/blood-biochemistry/Plasma#ref257801>. Viitattu 15.9.2021.
- Elonen, Erkki 2016. Akuutit leukemiat. Teoksessa Reijo Tilvis, Kaisu Pitkälä, Timo Strandberg, Raimo Sulkava & Matti Viitanen (toim.) Geriatria. E-kirja. Kustannus Oy Duodecim 2016. <https://www.oppiportti.fi/op/ger01705/do>. Viitattu 18.10.2021.
- Elonen, Erkki, Koistinen, Pirjo, Kontro, Mika, Porkka, Kimmo & Rätty, Riikka 2010. AML. Hematology.fi. Verkkojulkaisu. <https://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/akuutit-leukemiat/aml>. Viitattu 16.10.2021.
- Elonen, Erkki 2007. Akuutit leukemiat. Teoksessa Tapani Ruutu, Allan Rajamäki, Riitta Lassila, & Kimmo Porkka (toim.) Veritaudit 3. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- Encyclopedia Britannica 2019. Blog. Verkkojulkaisu. <https://www.britannica.com/topic/blog>. Viitattu 9.11.2021.
- Fimlab 2021. Täydellinen verenkuvaa. Verkkojulkaisu. <https://fimlab.fi/tutkimus/6032>. Viitattu 19.11.2021.
- Fritsma, GA., Keohane, EM. & Rodak, BF 2012. Sivelyvalmisteella eteneminen. Kuva. <https://oncohemakey.com/introduction-to-peripheral-blood-smear-examination/>. Viitattu 29.10.2021.
- Järvenpää, Joni, Itälä-Remes, Maija, Kauko, Tommi, Salmenniemi, Urpu, Kauppila, Marjut, Putkonen, Mervi, Salmi, Tommi & Remes, Kari 2016. Aikuisten akuutin myeloisen leukemian hoito. Aikakauskirja Duodecim 132 (16), 1465–1473. <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo13250.pdf>. Viitattu 18.10.2021.

- Kuittinen, Taru 2015. Krooninen lymfaattinen leukemia ja muut lymfocytoosit. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes, & Eeva-Riitta Savolainen (toim.) Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- Mandal, Ananya 2019. Acute lymphoblastic leukemia classification. News medical life sciences. Verkoartikkeli. <https://www.news-medical.net/health/Acute-Lymphoblastic-Leukemia-Classification.aspx>. Viitattu 23.10.2021.
- Mustjoki, Satu, Pettersson, Tom, Sinisalo, Marjatta & Vakkila, Jukka 2015. Johdanto veritautien immunologiaan. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes, & Eeva-Riitta Savolainen. Veritaudit. E-Kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015. <https://www.oppiporrtti.fi/op/ver00300/do> Viitattu 17.10.2021.
- Mustjoki, Satu & Koistinen, Pirjo 2015. Krooninen myeloinen leukemia. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- Mäkinen, Lauri 2016. Akuutit leukemiat. Suomen hematologiyhdistys. Verkkojulkaisu. <https://www.hematology.fi/fi/book/export/html/4926>. Viitattu 23.10.2021.
- National Cancer Institute julkaisuaika tuntematon. Thrombocyte. Verkkojulkaisu. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/thrombocyte>. Viitattu 15.9.2021.
- Nousiainen, Tapio 2015. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veren sivelyvalmiste ja luuydinnäyte. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- Nylund, Rami, Itälä-Remes, Maija, Kauko, Tommi, Kauppila, Marjut, Putkonen, Mervi, Salmenniemi, Urpu, Salmi, Tommi & Remes, Kari 2014. Aikuisten akuutti lymfaattinen leukemia – 20 vuoden hoitotulokset TYKS:ssa. Aikakausikirja Duodecim 130 (7), 714–720. <https://www.duodecimlehti.fi/duo11576#s2>. Viitattu 17.10.2021.
- Opetushallitus julkaisuaika tuntematon. E-oppimateriaalin laatukriteerit. Verkkojulkaisu. <https://www.oph.fi/fi/julkaisut/e-oppimateriaalin-laatukriteerit>. Viitattu 30.10.2021.
- Papunet julkaisuaika tuntematon. Verkkosivujen helppokäyttöisyys. Verkkojulkaisu. <https://papunet.net/saavutettavuus/helppokayttoiset-verkkosivut>. Viitattu 10.11.2021.
- Pelliniemi, Tarja-Terttu 1998. Veren sivelyvalmiste. Aikakauskirja Duodecim 114(12). <https://www.duodecimlehti.fi/duo80261>. Viitattu 15.9.2021.
- Porkka, Kimmo & Koistinen, Pirjo 2015. Akuutit leukemiat. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- Rad, A. 2010. Hematopoiesi. Kuva. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_\(human\)_diagram_en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_(human)_diagram_en.svg). Viitattu 23.9.2021.
- Rajakylä, Kaisa, Rinne, Ville & Laine, Jenni 2019. Veren sivelyvalmiste ja verisolujen tutkiminen. AAKE-HANKE blogi: Aineenopettajan ammatillisen kasvun ja ainedidaktisen osaamisen kehittäminen luonnontieteiden alalla. <https://blogs.helsinki.fi/aake-hanke/author/erajakyl/>. Viitattu 15.9.2021.

Reagenia 2018. May-Grünwald-Giemsä-värijäysliuokset. Käyttöohje. <https://tuoteluettelo.mediq.fi/liitteet/d389462/>. Viitattu 16.10.2021.

Reagenia julkaisuaika tuntematon. May-Grünwald-Giemsä-värijäys. Hematologian värijäysliuokset ja reagenssit. Verkkajulkaisu. <https://www.reagenia.com/fi/tuotteet/diagnostiikka/varjaysliuokset/hematologia/>. Viitattu 16.10.2021.

Salonen, Jonna 2019a. Akuutti leukemia aikuisilla. Duodecim Terveyskirjasto. Kustannus Oy Duodecim. Verkkootikkeli. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00824. Viitattu 16.9.2021.

Salonen, Jonna 2019b. KLM eli krooninen myeloinen leukemia. Duodecim Terveyskirjasto. Kustannus Oy Duodecim. Verkkootikkeli. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00821/kll-eli-krooninen-lymfaattinen-leukemia>. Viitattu 11.10.2021.

Salonen, Jonna 2019c. KLL eli krooninen lymfaattinen leukemia. Duodecim Terveyskirjasto. Kustannus Oy Duodecim. Verkkootikkeli. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00821/kll-eli-krooninen-lymfaattinen-leukemia>. Viitattu 11.10.2021.

Savolainen, Eeva-Riitta 2007. Verinäytteen ja verenkuvatutkimukset. Teoksessa Tapani Ruutu, Allan Rajamäki, Riitta Lassila & Kimmo Porkka. Veritaudit. 3. uudistettu painos. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy 2007.

Savolainen, Eeva-Riitta & Tienhaara, Anri 2015. Morfologiset tutkimukset. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.

Savonia ammattikorkeakoulu julkaisuaika tuntematon-a. TB18SP Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma. Opintojaksokuvaus. 4 TBSOMO. Verkkajulkaisu. <https://www.savonia.fi/opiskele-tutkinto/tutkinnot-ja-hakeminen/opetussuunnitelmat/?yks=KS&krtid=1155&tab=6&krtid2=94663>. Viitattu 9.11.2021.

Savonia ammattikorkeakoulu julkaisuaika tuntematon-b. TB18SP Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma. Osaamistavoitteet. Verkkajulkaisu. <https://www.savonia.fi/opiskele-tutkinto/tutkinnot-ja-hakeminen/opetussuunnitelmat/?yks=KS&krtid=1155&tab=2>. Viitattu 30.10.2021.

Savonia ammattikorkeakoulu julkaisuaika tuntematon-c. TB18SP Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma. Opintojaksokuvaus. 4 TBSOMO. Verkkajulkaisu. <https://www.savonia.fi/opiskele-tutkinto/tutkinnot-ja-hakeminen/opetussuunnitelmat/?yks=KS&krtid=1155&tab=6&krtid2=94662> Viitattu 19.11.2021.

Seppä, Jenna, 2018. Koulutuksen digitalisaatio sekä digitaalinen oppiminen nyt ja tulevaisuudessa. Kirjallisuuskatsaus. Tietojärjestelmätiede. Jyväskylän yliopisto. <http://urn.fi/URN:NBN:fi:jyu-201812205251>. Viitattu 12.11.2021.

Siitonen, Timo & Ebeling, Freja, 2015. Myelodysplastiset oireyhtymät. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.

- Siitonen, Timo & Koistinen, Pirjo 2015a. Granulosyyttien ja monosyyttien tuotanto. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. E-Kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015. <https://www.oppiportti.fi/op/ver00105/do>. Viitattu 17.9.2021.
- Siitonen, Timo & Koistinen, Pirjo 2015b. Lymfaattisten solujen tuotanto. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. E-Kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015. <https://www.oppiportti.fi/op/ver00107/do>. Viitattu 18.9.2021.
- Siitonen, Timo & Koistinen, Pirjo 2015c. Johdanto verisolujen tuotantoon ja sen säätelyyn. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. E-Kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015. <https://www.oppiportti.fi/op/ver00100/do>. Viitattu 18.9.2021.
- Siitonen, Timo & Koistinen, Pirjo 2015d. Verisolujen tuotanto sikiökaudella ja aikuisiällä. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015. <https://www.oppiportti.fi/op/ver00101/do>. Viitattu 18.9.2021.
- Siitonen, Sanna & Jansson, Jan-Erik 2007. Morfologiset tutkimukset. Teoksessa Tapani Ruutu, Riitta Lassila, Kimmo Porkka & Allan Rajamäki. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007.
- Siitonen, Sanna & Penttilä, Tarja-Leena 2015. Pahanlaatuisten veritautien immunofenotyyppitys. Teoksessa Kimmo Porkka, Riitta Lassila, Kari Remes & Eeva-Riitta Savolainen 2015. Veritaudit. E-Kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015. <https://www.oppiportti.fi/op/ver00702/do>. Viitattu 12.10.2021.
- Solunetti julkaisuaika tuntematon. Lymfosyytti. Verkkojulkaisu. <https://www.solunetti.fi/fi/histologia/lymfosyytti/>. Viitattu 23.9.2021.
- Solunetti julkaisuaika tuntematon. Monosyytti. Verkkojulkaisu. https://www.solunetti.fi/fi/histologia/monosyytti_uusi/. Viitattu 17.9.2021.
- Solunetti julkaisuaika tuntematon. Neutrofiili. Verkkojulkaisu. <https://www.solunetti.fi/fi/histologia/neutrofiilit/>. Viitattu 23.9.2021.
- Suomen Bioanalytikkoliitto ry 2017. Bioanalyttikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet. Verkkojulkaisu. https://www.bioanalytikkoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+periaatteet_FI_print_2017.pdf Viitattu 21.11.2021
- The Association of Registered Graphic Designers 2021. Access Ability – A practical Handbook on Accessible Graphic Design. Toinen painos. Ontario Kanada. https://www.rgd.ca/database/files/library/RGD_AccessAbility2_Handbook_2021_09_28.pdf. Viitattu 7.11.2021.
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Verkkojulkaisu. https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf. Viitattu 8.11.2021.
- Tunturi, Sari 2020. Aiemmat kirjoittajat Mustajoki, Pertti, Kaukua, Jarmo & Eskelinen, Seija. Trombosyytit (B-Tromb). Laboratoriotutkimusten tulkinta. Duodecim Terveyskirjasto. Kustannus Oy Duodecim. Artikkelin. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03035. Viitattu 20.9.2021.

Tunturi, Sari 2021. Aiemmat kirjottajat: Mustajoki, Pertti, Kaukua, Jarmo & Eskelinen, Seija. Punasolujen määrä (B-Eryt) ja hematokriitti (B-Hkr). Laboratoriotutkimusten tulkinta. Duodecim Terveyskirjasto. Kustannus Oy Duodecim. Artikkelin https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03032. Viitattu 20.9.2021.

Tvedten, Harold & Raskin, Rose, 2012. Leukocyte disorders. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. E-kirja. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0657-4.00004-1>. Viitattu 8.11.2021.

Vilkka, Hanna 2021. Toiminnallinen opinnäytetyö. Näin onnistut opinnäytetyössä: ratkaisut tutkimuksen umpikujiin. Jyväskylä: PS-Kustannus. E-kirja. <https://www.ellibslibrary.com/reader/9789523701236>. Viitattu 19.11.2021.

Vilkka, Hanna & Airaksinen, Tiina 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy.