

Leukemi och dess påverkan på perifera blodets utstryk

Karin Jyrkänkoski

Examensarbete för Bioanalytik (YH)-examen

Utbildningsprogrammet för Bioanalytik

Vasa 2023

EXAMENSARBETE

Författare: Karin Jyrkänköski

Utbildning och ort: Bioanalytik, Vasa

Handledare: Mikaela Engvall

Titel: Leukemi och dess påverkan på perifera blodets utstryk

Datum: 12.11.2023

Sidantal:52

Bilagor: -

Abstrakt

I Finland insjuknar cirka 600 personer till någon form av leukemi per år. Leukemi kan också bli kallad till blodets cancer eftersom det är en cancerform som påverkar de olika cellerna i blodet; erythrocyter, leukocyter och trombocyter. Den kan indelas till akut form som utvecklar sig snabbt och till kronisk form som utvecklar sig långsammare. Beroende på vilken form av leukemi det handlar om kommer symptomen vara olika samt har de olika behandlingar.

Arbetet kommer att besvara frågorna som hur leukemin påverkar perifera blodets morfologi, hur skiljer sig kronisk leukemi från akut leukemi och hur undersökningsprocessen går till vid misstanke av leukemi. Man kommer också att få läsa om kronisk myeloisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi och akut lymfatisk leukemi samt se bilder på de olika cellerna som förekommer vid dessa leukemier.

Arbetet är en litteraturstudie. Informationssökningen basera sig på vetenskapliga artiklar, officiella nätsidor och böcker. Som krav hade respondenten att artiklarna inte var mer än 5 år gamla och basera sig på studier om människan. Från böckerna förekommer det allmän information om leukemi, olika celler och om de olika hematologiska poeserna.

Språk: Svenska

Nyckelord: leukemi, poeser, leukocyt, preanalytik, cancer

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Karin Jyrkänkoski

Koulutus ja paikkakunta: Bioanalytiikka, Vaasa

Ohjaaja: Mikaela Engvall

Nimike: Leukemia ja sen vaikutus perifeerisen veren sivelyvalmisteseen

Päivämäärä: 12.11.2023

Sivumäärä: 52

Liitteet: -

Tiivistelmä

Suomessa sairastuu noin 600 ihmistä vuosittain leukemiaan. Leukemia voidaan myös kutsua verisyöväksi, sillä se on syöpä, joka vaikuttaa veren eri soluihin; erytrosyytteihin, leukosyyteihin ja trombosyyteihin. Leukemia voidaan jakaa moneen eriin alaluokkaan, tässä opinnäytetyössä on otettu esille nopeasti kehittyvä akuutti leukemia ja hitaammin kehittyvä krooninen leukemia.

Opinnäytteessä vastataan kysymyksiin, kuten miten leukemia vaikuttaa perifeerisen veren sivelyvalmisteseen, miten krooninen leukemia eroaa akuutista leukemiasta ja miten tutkimusprosessi sujuu leukemiaa epäiltäessä.

Opinnäytteessä on kirjoitettu seuraavista eri leukemioista; krooninen myeloinen leukemia, krooninen lymfaattinen leukemia, akuutti myeloinen leukemia ja akuutti lymfaattinen leukemia. Opinnäytteessä on myös kuvia eri soluista, joita esiintyy yllä mainituissa leukemioissa.

Teos on kirjallisuustutkimus. Tiedonhaku perustuu tieteellisiin artikkeleihin, virallisiin verkkosivuihin sekä kirjoihin. Vaatimuksena oli, että artikkelit eivät olleet yli 5 vuotta vanhoja ja perustuivat tutkimuksiin, jotka olivat kohdistuneet ihmiskehoon. Kirjoista on otettu yleistietoa leukemiasta, eri soluista ja hematopoesista.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: leukemia, hematopoesi, leukosyytti, preanalytiikka, syöpä

BACHELOR'S THESIS

Author: Karin Jyrkänkoski

Degree Programme: Biomedical Laboratory Scientist

Supervisor: Mikaela Engvall

Title: Leukemia and its effect on a peripheral blood smear

Date: 12.11.2023

Number of pages: 52

Appendices: -

Abstract

In Finland, approximately 600 people get diagnosed per year with some form of leukemia. Leukemia can also be called cancer of the blood because it is a form of cancer that affects the various cells in the blood; erythrocytes, leukocytes, and platelets. It can be divided into an acute form that develops quickly and a chronic form that develops more slowly. There are many differences between the different types of leukemia, for example the symptoms will be different, and they have a different treatment plan.

In this work there will be answers to how leukemia affects the leukocytes in the peripheral blood, how chronic leukemia differs from acute leukemia and how the examination process is carried out when leukemia is suspected. You will also be able to read about chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia, and acute lymphocytic leukemia and see pictures of the different cells that occur in these leukemias.

This work is based on literature reviews. The information gathered for this work is based on scientific articles, official websites, and books. As a requirement, the articles were no more than 5 years old and had to be based on studies about humans. General information about leukemia, different cells and about the different hematopoiesis were gathered from books.

Language: Swedish

Key words: leukemia, hematopoiesi, leukocyte, preanalytics, cancer

Innehållsförteckning

1	Introduktion	1
2	Frågeställning och syfte	2
3	Metod	3
4	Teoretisk bakgrund	4
4.1	Erytropoes.....	6
4.2	Trombopoes	8
4.3	Granulopoes	9
4.4	Lymfopoes.....	16
4.5	Monopoes	17
5	De olika leukemi formerna	18
5.1	Akut leukemi	19
5.1.1	Myeloisk leukemi.....	20
5.1.2	Lymfatisk leukemi.....	22
5.1.3	FAB klassificerings system.....	23
5.2	Kronisk leukemi	25
5.2.1	Myeloisk leukemi.....	26
5.2.2	Lymfatisk leukemi	28
6	Laboratorieundersökningsprocessen	32
6.1	Preanalytik fasen	32
6.1.1	Provtagning.....	34
6.1.2	Blodbild	36
6.1.2.1	Hemoglobin	36
6.1.2.2	Hematokrit	37
6.1.2.3	Erytrocyternas medelcellvolym	37
6.1.2.4	Hemoglobinmasskoncentration.....	37
6.1.2.5	Hemoglobinmassa	37
6.1.3	May-Grünwald-Giemsa.....	38
6.1.4	Blodutstryk	39
6.2	Analytiska fasen	41
6.2.1	Differentialräkning.....	41
6.3	Postanalytiska fasen.....	42
7	Etiska riktlinjer	43
8	Kritisk granskning.....	44
9	Diskussion	45
10	Källor	47

1 Introduktion

Leukemi är en form av cancer som förekommer i blodet. Diagnosen ställs utgående från olika undersökningar. I Finland insjuknar över 600 patienter per år i någon form av leukemi därav kronisk lymfatisk leukemi är den dominerande formen. De vanligaste formerna av leukemi är akut lymfatisk (ALL), akut myeloisk (AML), kronisk lymfatisk (KLL) och kronisk myeloisk (KML). (Cancerregister, 2023).

Tabell 1. Cancer förekomsten i Finland

Typ av cancer	Nya fall 2021
Kronisk lymfatisk leukemi	301
Kronisk myeloisk leukemi	48
Akut lymfatisk leukemi	73
Akut myeloisk leukemi	225

(Cancerregister, 2023)

I hematologiska laboratorier granskar man patientens blodprov under mikroskop och differentierar cellerna på basen av deras morfologi. Blodbild är en grundundersökning som görs med ett blodprov och tas ofta i samband med andra blodprov. Det kan till exempel tas vid rutinundersökningar, hälsogranskningar eller vid misstanken på någon sjukdom. Ofta är resultatet av blodbild undersökningen det första tecknet på leukemin. Blodbilden analyseras med en flödescytometrisk metod. Ett exempel på analysator som använder sig av denna metod är Sysmex XN-1000. I vissa fall kan apparaten ha svårigheter att skilja sig mellan cellerna. Då gör man en manuell differentialräkning som en yrkeshögskola utbildad bioanalytiker utför.

I mikroskopet ser man på blodets leukocyter, erythrocyter och trombocyter. För att dessa skall synas så färgar man preparatet före mikroskoperingen, för detta finns det olika färgningsmetoder som man kan använda sig av, den vanligaste är May-Grünwald-giemsas (MGG).

Det är viktigt att få en diagnos på leukemi eftersom ju snabbare man får behandling desto bättre är prognosen, vissa leukemier till exempel KLL kan vara asymtomatisk i en längre tid och då behövs det ingen behandling, men det är ändå viktigt att hålla koll på den asymtomatiska leukemin.

I diagnosen för leukemi har bioanalytikerna en viktig roll då det gäller undersökningen. Blodbildens differentialräkning är en huvudsaklig del av diagnostiseringen, andra undersökningar som till exempel genetikundersökningar analyserar man i genetiklaboratorie för att undersöka vilken typ av leukemi det är frågan om. Typen av leukemin har en stor inverkan på behandlingen som man börjar på.

Diagnostiseringen för en sjukdom är ofta ett samarbete mellan laboratoriet, röntgen och läkarna eftersom det ofta behövs laboratorieprover och röntgenbilder för att få en sammanfattande bild på patientens tillstånd. De olika laboratorieproven kan vara ex. blodprov, urinprov, svampprov eller avföringsprov. (Matikainen, A.-M., Miettinen, M., Wasström, K., 2016).

2 Frågeställning och syfte

Examensarbetets syfte är att bli mer bekant med hur man känner igen de olika leukemierna då det gäller vilka celler som förekommer i perifera blodet och hur de ser ut under mikroskopet. Samt vad som är viktigt att ta i beaktande då man utför en manuell differentialräkning och vilka konsekvenserna kan vara om den manuella cellräkningen utförs fel. Syfte är också att se mycket av de olika cellerna som förekommer i en patologisk differentialräkning samt normala celler för att få en bättre förståelse på ändringarna i cellernas morfologi.

Eftersom en fel diagnos på leukemi är ett allvarligt misstag ser respondenten det som en viktig del inom bioanalytikernas utbildning och arbete att kunna differentiera de olika leukocyterna och kunna ta upp saker från differentialräkningen som kan ha en påverkan på diagnosen.

I arbetet kommer hela undersökningsprocessen att bli bekant, allt från provtagningen till diagnosen. Samt kommer det att förekomma teoretisk bakgrund om de mest förekommande leukemierna och de olika hematologiska poeserna.

Frågeställningarna för arbetet är följande:

- På vilket sätt ändras perifera blodets utstryk vid de olika leukemierna?
- Hur skiljer sig kronisk leukemi och akut leukemi från varandra?
- Hur går undersökningsprocessen till vid misstanken av leukemi?

Nyckelord i arbetet: Akut leukemi, Kronisk leukemi, Akut myeloid leukemi, Akut lymfatisk leukemi, Kronisk myeloid leukemi, Kronisk lymfatisk leukemi, Stamcell, Leukocyter, Cancer, Preanalytik.

3 Metod

Examensarbetes syfte och frågeställningar kommer att besvaras som en litteraturstudie. Materialet kommer att förekomma i form av vetenskapliga artiklar, litteratur samt organisationers egna nätsidor. För de vetenskapliga artiklarna var det planerat att använda en 5 års tidsspann och med litteraturen en 10 års tidsspann. Majoriteten av källorna är antingen publicerade eller redigerade under de senaste 5 åren. En del av källorna är över 10 år gamla, detta är källor som innehåller grundläggande information om ämnet som inte blivit uppdaterad under de senaste decennium.

De vetenskapliga artiklarna som användes för detta examensarbete grundade sig på forskning av människor alltså var alla artiklar baserade på djur exkluderade. Språken som användes för källorna för detta arbete var svenska, finska och engelska. I arbetet användes finskspråkiga källor för att få en noggrann bild över cancerdiagnostiseringen i Finland samt statistik om cancerfallen i Finland. De svenskspråkiga källorna användes för att få en bättre uppfattning om de vetenskapliga orden och deras betydelse. De engelskspråkiga källorna användes för att få en grund på de olika leukemierna, poeserna och cellerna.

De databaser som användes var Pubmed, duodecium, google och google scholar. Officiella nätsidor för vissa organisationer som THL (institutet för hälsa och välfärd), WHO (World health organization) och syöpäpotilaat användes också för arbetet. En viss del av information som gäller rubriken 6.1.2 blodbild är tagen från olika laboratorie handböcker som är tillgängliga på nätet. Litteraturen från böcker (både fysiska och e-böcker) till arbetet är sökta via Tritonias Finna.

De bilder som förekommer i arbetet är till största del tagna av respondenten, resten av bilderna är sökta på nätet eller kommit upp då annan information blivit sökt, dessa bilder är källhänvisade enligt korrekt praxis.

Nyckelord för sökning av källor; Myeloisk leukemi, lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi, akut lymfatisk leukemi, kronisk myeloisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, hematopoes, leukocyte morphology, acute myeloid leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, akuutti myeloinen leukemia,akuutti lymfaattinen leukemia, krooninen lymfaattinen leukemia, krooninen myeloinen leukemia, stamcell, erytropoes, granulopoes, trombopoes, monopoes, lymfopoes, preanalytik, FAB, blodbild.

4 Teoretisk bakgrund

Hematopoesi är processen där blodceller bildas i kroppen. Den börjar redan i fostertid och fortsätter bilda blodkroppar hela livet ut. Hematopoesi pågår i benmärgen och thymus. Till hematopoesen tillhör granulopoesen, erytropoesen, trombopoesen, lymfopoesen och monopoesen. Med att studera hematopoesi kan man bättre förstå de olika hematopoetiska sjukdomar som exempelvis vissa former av cancer. (Hoffbrand & Moss, 2014)

Stamcell är den cell som kan producera nya stamceller samt utveckla sig själv till andra typer av celler. Stamcellen kan utveckla sig själv till en progenitorcell som sedan differentieras till en mer specialiserad cell. (Helsingin yliopisto, u.å).

Stamcellerna kan delas in till två olika kategorier; embryonala stamcell som förekommer i tidig fosterstadie och kan utveckla sig själv till alla typer av celler. Den andra typen av stamceller är vuxna stamcell, dessa celler kan endast utveckla sig själv till en viss cellinje som exempel blodceller eller celler till centrala nervsystemet. Denna typ av differentiering av cellerna kallas till multipotent. (Gleichmann, 2020).

Progenitorceller kommer alla från stamcellerna, dessa celler är en mellan stadie före de mogna cellerna. Jämfört med stamceller har progenitorcellerna en mindre förmåga att reproducera sig. Vissa progenitorceller är multipotenta men ingen av dem är pluripotenta, alltså kan de inte bli vilka celler som helst. Vissa progenitorceller kan endast utveckla sig själv till en viss typ av cell, dessa kallas till unipotenta. (Gleichmann, 2020).

Hematopoetiska progenitorceller förkortas till HPC, det är en mellanliggande cell typ i blodcellernas utveckling. Dessa celler utvecklas från hematopoetiska stamceller och kan sedan fortsätta utvecklingen till en mogen blodcell. HPC kategoriseras på basen av deras differentiala förmåga, alltså förmågan att utveckla sig själva till olika celler. Då blodcellerna mognar så minskar deras förmåga att utvecklas till andra celler. (Gleichmann, 2020).

Hematopoetiska stamceller differentierar sig till multipotentiala progenitorceller. Dessa multipotentiala progenitorceller kan sedan differentiera till en delmängd av celltyper som sedan kan differentiera sig till myeloid progenitor CMP eller lymfatisk progenitor CLP. Dessa är båda oligopotenta progenitorceller, alltså kan de dela sig till bara en viss mängd olika celler. Progenitorcellernas funktion är att ersätta de döda eller skadade cellerna. (Gleichmann, 2020).

Myeloida progenitorceller är föregångaren till följande celler; erythrocyter, trombocyter, mast celler, osteoklaster, granulocyter, monocyter och dendritceller. Lymfatisk progenitorceller är föregångare till följande celltyper; T-celler, B-celler, NK-celler och dendritceller. (Gleichmann, 2020).

4.1 Erytropoes

Erytrocyt är en röd blodkropp. Dess uppgift är att transportera syre och koldioxid i kroppen. Detta sker med att binda syre och koldioxidmolekylerna till proteinet hemoglobin som finns i erytrocyterna. För att kunna transportera hemoglobinet till kroppens olika vävnader måste erytrocyten vara till sin form bikonkav och väldigt flexibel. Erytrocyterna är cirka 8 μm i sin diameter och lever ungefär 120 dagar. (Hoffbrand & Moss, 2014).

För låga halter erytrocyter i kroppen kan leda till anemi som sedan kan delas in till mikrocytär, normocytär och makrocytär anemi beroende på de olika erytrocyt indexen. (Hoffbrand & Moss, 2014).

Erytrocyterna är kärnlösa celler utan några organeller som betyder att de inte kan dela sig. De produceras i den röda benmärgen och denna process kallas till erytropoes. De härstammar från stamcellen CFU-E (Colony forming unit – erythroid). Stamcellen CFU-E förökar sig genom celledelning och differentierar sig till en mognare form pronormoblast som sedan mognar sig vidare till erytroblast och så mognar den vidare till en mogen erytrocyt. Allt detta händer i benmärgen. I perifera blodet kan det också finnas omogna stadier av erytrocyter som exempel erytroblaster. (Hoffbrand & Moss, 2014).

Erytrocyternas cytokin är erytropoetin som bildas 90% i njurarna och 10% i lever och andra ställen i kroppen. Erytropoetin stimulerar produktionen av erytrocyter med att öka antalet progenitorceller som är engagerade i erytropoesen, 10–15% av erytroblasterna i benmärgen dör bort före de hinner producera erytrocyter. (Hoffbrand & Moss, 2014).

Syrehalten i njurarna styr produktionen av erytropoetin, alltså är det en stimulus för erytropoetin. Detta betyder att vid anemi kommer erytropoetin produktionen att öka eftersom hemoglobinet i kroppen inte klarar av sig att ge upp syre från sig, då kommer njurarna att reagera på den förminskade mängden syre. (Hoffbrand & Moss, 2014).

Det finns vissa saker som hindrar produktionen av erytrocyter. Om man har någon sjukdom som har en effekt på benmärgen som till exempel hypoplasi, lymfom, myelom eller akut leukemi så kan produktionen av erytrocyter minska. Eftersom man behöver järn, B12

vitamin och folat för produktionen kan också en förminskad mängd av dessa förhindra normala produktionen av erythrocyter. (Hoffbrand & Moss, 2014).

En låg erythrocyt mängd kan också bero på en inkompetent erythropoes. Detta kan orsakas av vissa sjukdomar som exempel thalassemi, megaloblastisk anemi och myelodysplasi. Vid dessa sjukdomar förekommer det en störning under erythropoesen som leder till att det inte produceras mogna hälsosamma erythrocyter. (Hoffbrand & Moss, 2014).

De mogna erythrocyterna som man kan se på bild 1, är 7–8 μm stora, de har ingen kärna, nukleol eller kromatin, dess cytoplasma är ljusröd med en lite ljusare/vit del i mitten. Förstadiet till de mogna erythrocyterna är erythroblaster och den kan emellan finnas i perifer blodet, de är 8–10 μm stora, de har en rund mörk kärna med kromatin inuti. Cytoplasman är ljusröd i färgen. På bild 2 kan man se en erythroblast som är omringad av mogna erythrocyter, på bilden kan man bra se erythroblastens mörka kärnan och den ljusa cytoplasman. (Carr & Rodak, 2012).

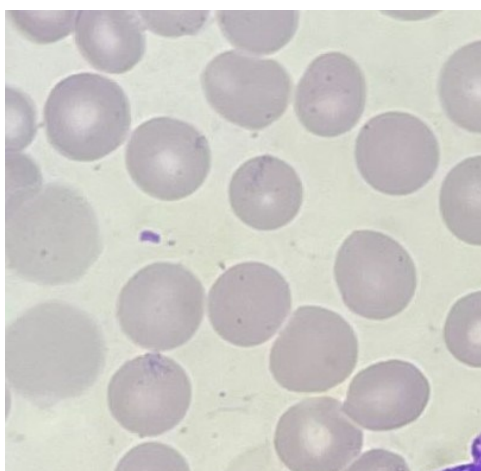


Bild 1. Erythrocyt.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

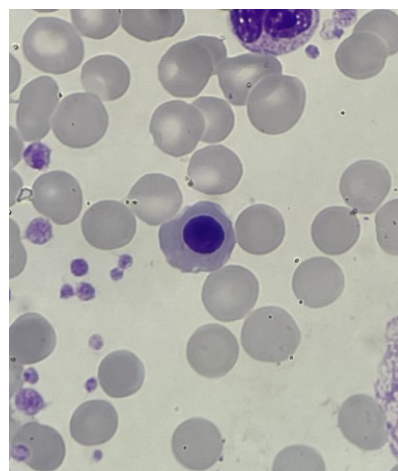


Bild 2. Erythroblast.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

4.2 Trombopoes

Trombocyterna är blodceller utan någon kärna, kvinnorna har en aning högre mängd trombocyter än män och personer över 65 år har en lite mindre mängd trombocyter i perifera blodet. Trombocyternas huvudsakliga uppgift är att ha koll på blodets koagulation och i vissa fall fungerar de som immunförsvar vid infektioner. (Keohane, E., Smith, L., Walenga, J., 2015).

Trombocyterna kommer från megakaryocyterna i benmärgen. Megakaryocyterna är de största cellerna i benmärgen, de är polyploida alltså har de flera kromosomkopior. På ett utstryk kan deras storlek variera mellan 20–90 μm . De har 2–32 lobber (kärna) där av 8 lobber är den vanligaste mängden. Cytoplasman är blå/lila aktig och så har de granula i varierande mängder. (Carr & Rodak, 2012).

Megakaryocyterna får sin början från BFU-Meg (Burst forming unit) progenitor som är den minst mogna formen och från CFU-Meg (colony forming unit) progenitor som är nästa stadie av mognaden. Dessa två progenitorceller utvecklas från common myeloid progenitor. (Keohane et al., 2015).

BFU och CFU är diploida och föregår en normal mitos. I den tredje stadiet, LD-CFU-Meg (light density CFU) kommer cellen att förlora sin kunskap att dela sig men den behåller sin DNA replikation, detta kallas till endomitos. Megakaryocyterna kan skicka ut sina DNA kopior för syntetisering av cytoplasma som sedan differentieras till trombocyter. (Keohane et al., 2015).

Då endomitosen går vidare kommer megakaryocyterna att lämna sin spridningsfas och börjar sin terminala differentiering. Vid detta skede kommer megakaryocyterna att bli kännbara under mikroskopet. (Keohane et al., 2015).

Mognadsprocessen börjar med MK-I som är en megakaryoblast, den är 10–24 μm stor och har den en rund kärna med 2–6 nukleoler i, dess kromatin är homogent och cytoplasman basofilisk, megakaryoblaster skall man inte differentiera från andra celler på basen av morfologin eftersom de inte ännu har någon större kännbar egenskap och kan blandas med myeloblaster i benmärgen. (Keohane et al., 2015).

Nästa steg är MK-II som är promegakaryocyt. Den är 15–30 μm stora och har den en bönformad kärna. Cytoplasman är basofilisk och innehåller granula i sig. Sista delen är MK-III som också kallas till megakaryocyt, i detta skede är cellen bra genomkändbar i mikroskopet. Den är 20–90 μm stor med 2–36 kärnor. (Keohane et al., 2015).

Trombocyterna i perifera blodet är 2–4 μm stora, de har ingen kärna. De är ljusblåa i cytoplasman och har en röd/violett granula som täcker nästan hela cytoplasman. (Carr & Rodak, 2012). På bild 3 kan man se en förstörad trombocyt, i bakgrunden på bilden kan man se mera trombocyter som violetta fläckar.

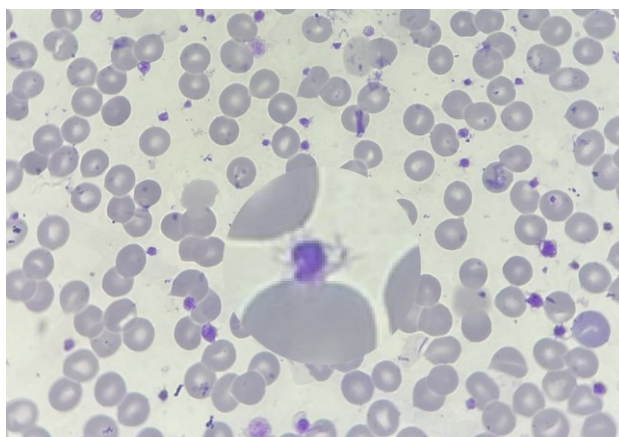


Bild 3. Trombocyt.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

4.3 Granulopoes

Common myeloid progenitor cell bildar flera olika typer av progenitor; granulocyt/monocyt progenitor (CFU-GM), eosinofil progenitor (CFU-EO), basofil progenitor (CFU-BASO), och megakaryocyt/trombocyt progenitor (CFU-MEG). Alla dessa progenitorer utvecklas till en blast för sin egen cellinje, i detta skede är det inte ännu möjligt att urskilja de olika blasterna från varandra och att veta till vilken cellinje de hör till. Den dynamiska mognaden av de neutrofila cellerna kan man lätt morfologiskt se under mikroskopet. (Carr & Rodak, 2012).

Myeloblasten är den första cellen som man kan känna igen i denna cellinje. Den har en basofilisk cytoplasma, den är 15–20 μm stor och har en kärna som täcker över hela cellen,

i kärnan har den en synlig nukleol. Från myeloblast mognar den sig till en promyelocyt. I benmärgen förekommer det oftast 0–2% av myeloblaster. (Carr & Rodak, 2012).

I bild 4 kan man se blaster från den myeloiska cellinjen. I det preliminära svaret man får om blodbilden från analysapparaten kan det förekomma meddelanden om misstänkta blaster i blodet.

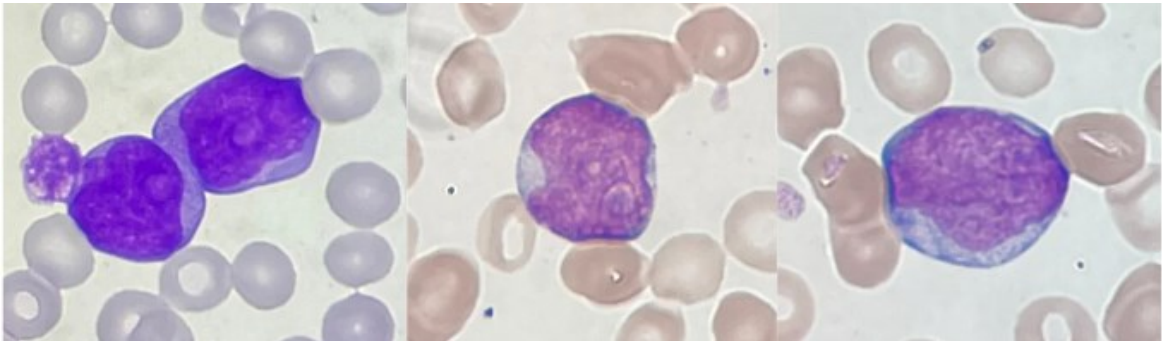


Bild 4. Blaster.

(Bild: Jyrkänköski, 2023)

Promyelocyterna är omogna celler som är lite större än myeloblaster och dem kan man lätt känna igen att de tillhör granulopoesen på grund av deras granula. De är 14–24 μm stora och har en stor kärna som ligger oftast lite på sidan av cellen, kärnan innehåller 1–3 nukleoler. Kromatinet hos dessa celler är fint men lite grovare än myeloblasternas. De har en stor mängd granula som är mörk i färgen men inte basofilisk, de kan få en rödaktig färgning. Promyelocyternas andel i benmärgen är 2–5%, friska personer har inga promyelocyter i perifera blodet. (Carr & Rodak, 2012). I bild 5 förekommer det en promyelocyt, den är mörk i färgen och på grund av den stora mängden granula kan man ha svårt att se kärnan.

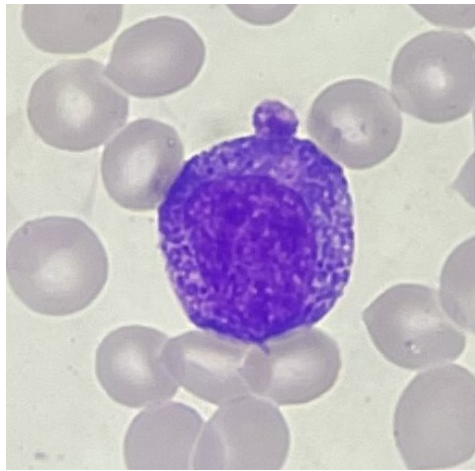


Bild 5. Promyelocyt.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

Från promyelocyt utvecklas cellen till en myelocyt. Myelocyterna är 12–18 μm stora och deras kärna är lite mindre än promyelocyternas. Kärnan kan vara rund eller oval och kan ligga mot cellens ena kant och därmed kan den bli plattad i ena sidan. Bredvid kärnan kan det förekomma ett tomt ställe, detta är oftast där golgi apparaten befinner sig. Nukleolen är oftast inte synbar i detta skede av mognaden. Kromatinet är grovt och mer ihop täckt än i promyelocyterna. Cytoplasman är lite basofilisk och granulering uppkommer i olika grader. Förekommer i benmärgen 5–19%, vanligtvis förekommer myelocyter inte i perifera blodet. (Carr & Rodak, 2012). I bild 6 förekommer det 3 stycken myelocyter.

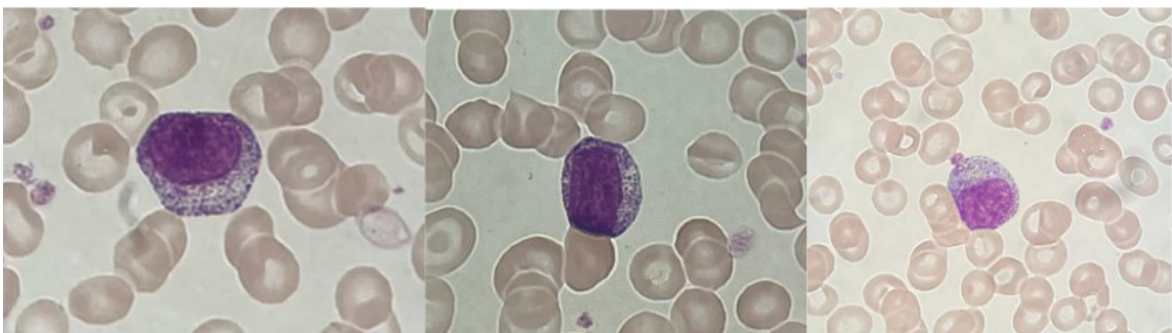


Bild 6. Myelocyt. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

Metamyelocyten är nästa steg i neutrofilernas mognadsprocess. Den är lite mindre än en myelocyt, 10–15 μm och har en unik bönformad kärna som man känner igen den ifrån. Den har ingen synlig nukleol och dess kromatin är måttligt klumpad. Cytoplasman är ljusröd och i vissa fall lite genomskinligt, den har en liten mängd primär granula men en stor del

sekundär granula. I benmärgen förekommer det 13–22% av metamyelocyter och i perifera blodet 0%. (Carr & Rodak, 2012). I bild 7 kan man se en metamyelocyt och den unika bönformade kärnan.



Bild 7. Metamyelocyt. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

I perifera blodet förekommer det stav neutrofiler som är det sista steget före den helt mogna segmenterade neutrofilen. Stav neutrofilerna är 10–15 μm stora och deras kärna är ännu hel. Dessa neutrofiler har synligt grovt kromatin men ingen synlig nukleol. Deras cytoplasma är ljusblå till ljusröd och har de få primära granulan men rikligt med sekundär granula. I benmärgen finns det 17–33 % av stav neutrofiler och i perifera blodet 0–5%. (Carr & Rodak, 2012). I bild 8 förekommer det flera varianter av stav neutrofil men i dem alla kan man se att kärnan är ännu hel.

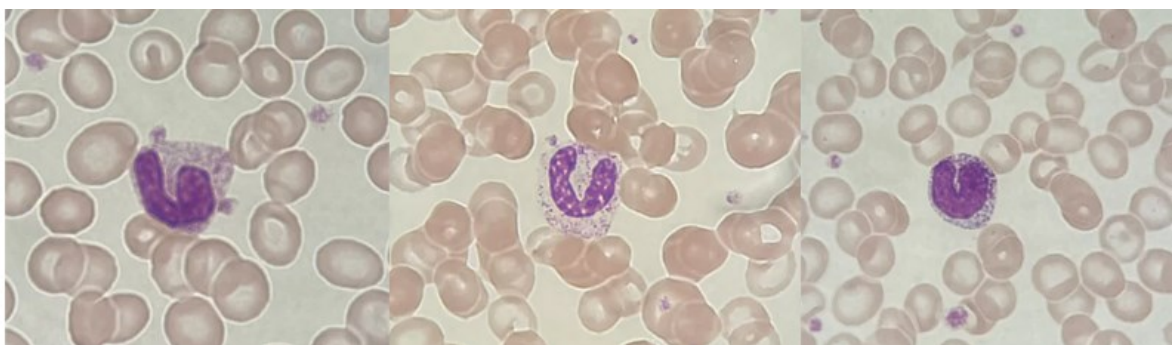


Bild 8. Stav neutrofil. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

Gränsen mellan metamyelocyt och stav neutrofil baserar sig på cellkärnans morfologi, om kärnan har ett indrag som är mer än 50% av den hypotetisk runda kärnan så är det en stav neutrofil men när den är mindre än 50% så handlar det om en metamyelocyt. (Carr & Rodak, 2012). På bild 9 kan man se en metamyelocyt och stav neutrofil bredvid varandra, på bilden ser man bra skillnaden mellan formen på kärnan.



Bild 9. På vänster förekommer det en metamyelocyt och på höger en stav neutrofil. (Bild: Jyrkänköski, 2023)

Den slutliga formen av neutrofiler är den segmenterade neutrofilen. Den känner man lätt igen eftersom den har flera kärnor som är bundna med varandra med hjälp av tunna trådar. Den är 10–15 μm stor och har ingen synlig nukleol. Dess kromatin är grovt, cytoplasma ljusröd eller i vissa fall utan någon färg alls. Den kan ha några få tal primära granula men en del har en stor mängd med sekundär granula. I perifer blodet förekommer det 50–70% och i benmärgen 3–11%. (Carr & Rodak, 2012). I bild 10 kan man se flera exemplar på segmenterade neutrofiler, de kan ha både olika mängd kärnor i sig och kan mängden granulan variera.

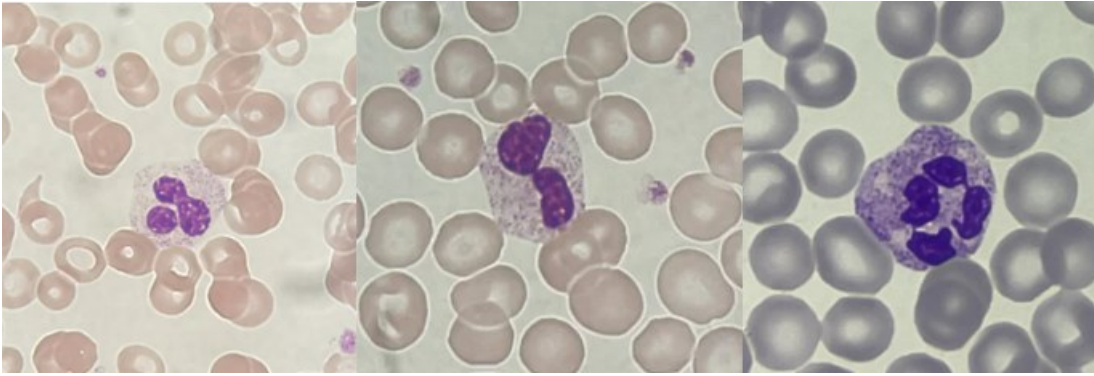


Bild 10. Segmenterade neutrofiler. (Bild: Jyrkänköski, 2023)

Eosinofiler och basofiler kan man urskilja från den neutrofila cellinjen först vid myelocyt skede, det är då sekundära granula förekommer som definierar om cellen är en neutrofil, eosinofil eller basofil. (Carr & Rodak, 2012).

Fullt mognade eosinofiler är 12–17 μm stora och har de 2–5 kärnor som är bundna med varandra med en tunn tråd. De har ingen synligt nukleol och deras kromatin är grovt. Eosinofilerna känner man lätt igen tack vare deras sekundär granula som ger cellen en röd färg, de har sällan någon primär granula. De förekommer i benmärgen 0–3% och i perifera blodet 0–5%. De går lätt sönder då man gör ett blodutstryk men även söndriga eosinofila celler är lätt kännbara på grund av den röda färgen på granulat. (Carr & Rodak, 2012). I bild 11 kan man se flera olika eosinofiler, de kan ha olika mängder kärnor i sig men alla har den lätt kända röda granulan i sig.

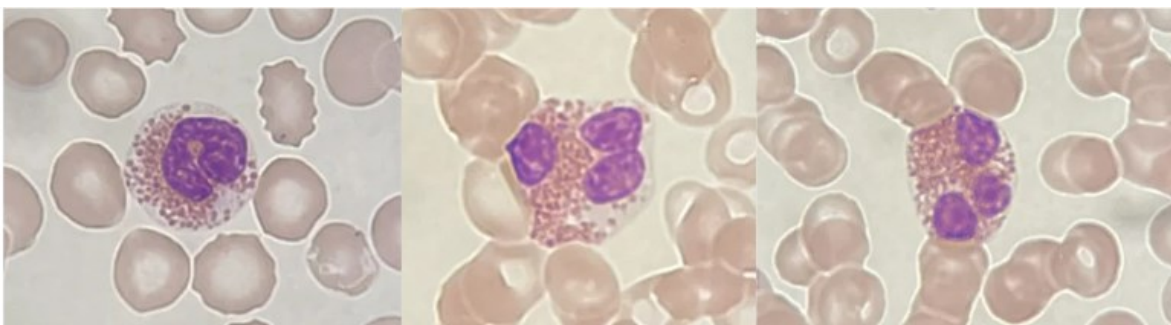


Bild 11. Eosinofiler. (Bild: Jyrkänköski, 2023)

Basofiler är 10–14 μm stora och har de oftast två kärnor som är bundna till varandra med en tunn tråd. Basofilerna känner man bra igen på grund av deras granula som oftast täcker hela cellen och är av mörk färg. Granulan är vattenlösa och kan därmed lätt tvättas bort

under färgningsprocessen, då ser man granulan som tomma utrymmen i cellens cytoplasma. I benmärgen finns det mindre än en procent av basofiler och i perifera blodet 0–1%. Omogna basofiler är väldigt sällsynta och förekommer ändast vid basofiliska proliferativa sjukdomar. (Carr & Rodak, 2012). Basofilen som syns i bild 12 har stora mörka granulan som gör att man urskiljer den lätt från andra cellerna.

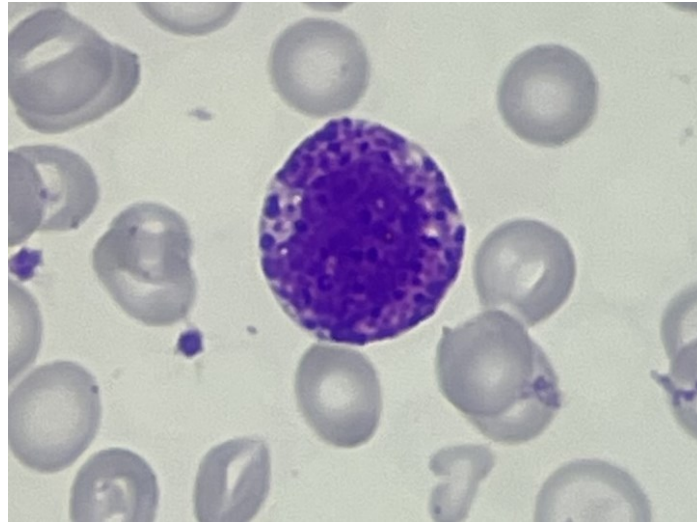


Bild 12. Basofil. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

Basofiler kan i vissa fall se ut som promyelocyter på grund av att de båda har så stark granula men med hjälp av den preliminära svaren kan man se om det förekommer omogna celler i blodet, om analysapparaten inte meddelat om det, är sannolikheten liten för att det skall vara en promyelocyt, dessutom är promyelocyterna mycket större än basofilerna. Förutom skillnaden i storleken så är granulan hos basofilerna mycket grovare. På bild 13 förekommer det en basofil och en promyelocyt för att kunna jämföra dem med varandra.

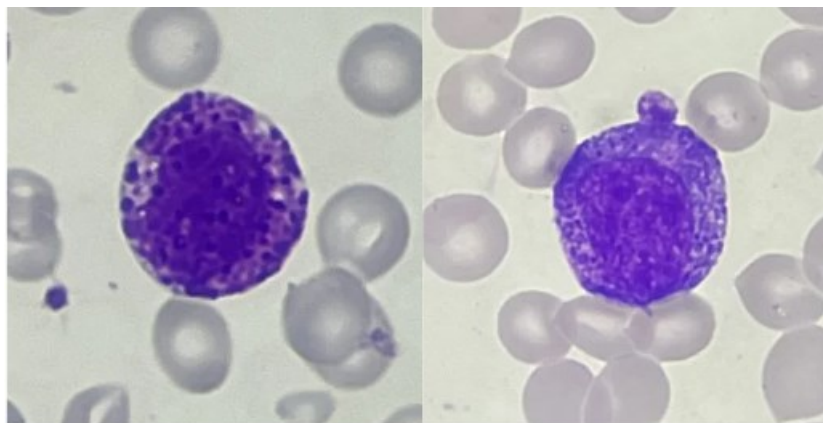


Bild 13. Basofil på vänster och promyelocyt på höger.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

4.4 Lymfopoes

Lymfocyterna är en viktig del av kroppens immunförsvar, de har kunskap att producera specifika antikroppar och har det ett minne om främmande ämnen som tidigare invaderat kroppen. (Hoffbrand & Moss, 2014).

Lymfopoes refererar till produktionen av nya lymfocyter inkluderande B-lymfocyter, T-lymfocyter och NK-celler (natural killer cells). Lymfocyterna får sin börja från hematopoetiska stamcellerna (HSC) som sedan utvecklas till CLM (common lymphoid progenitor) och mognar sig därifrån vidare till antingen B- eller T-lymfocyt i benmärgen. B-lymfocyterna mognar i benmärgen och i lymfoida vävnader medan T-lymfocyt progenitor migrerar från benmärgen till thymus för att mogna sig. (Boes & Durham, 2017).

Lymfoblasterna är 10–20 μm stora och deras kärna kan vara rund eller oval och täcker de hela cellen. Kromatinet är väldigt tunt. Cytoplasman är basofilisk och det förekommer inga granulan i cellen. I perifera blodet skall det inte förekomma någon lymfoblast. (Carr & Rodak, 2012).

Nästa steg i mognaden är prolymfocyt som är 9–18 μm stor, de har en rund eller indragen kärna och har de ofta en stor synlig nukleol. Cytoplasman är ljusblå och det förekommer inga granulan. I perifera blodet skall det inte förekomma någon prolymfocyt. (Carr & Rodak, 2012).

Mogna lymfocyter är 7–18 μm stora och deras kärna kan vara rund, oval eller indragen. Nukleol förekommer emellan och kromatinet är ihop packat. Cytoplasman kan vara i varierande mängd, de är violett/ljusblå och kan ha vakuoler i sig. I benmärgen förekommer det 5–15% av lymfocyter och i perifera blodet 20–40%. De är den näst största gruppen av celler som förekommer i blodet efter neutrofilerna. (Carr & Rodak, 2012).

På basen av lymfocytens morfologi kan de klassificeras som små lymfocyter som syns på bild 14 eller som stora lymfocyter som förekommer i bild 15.

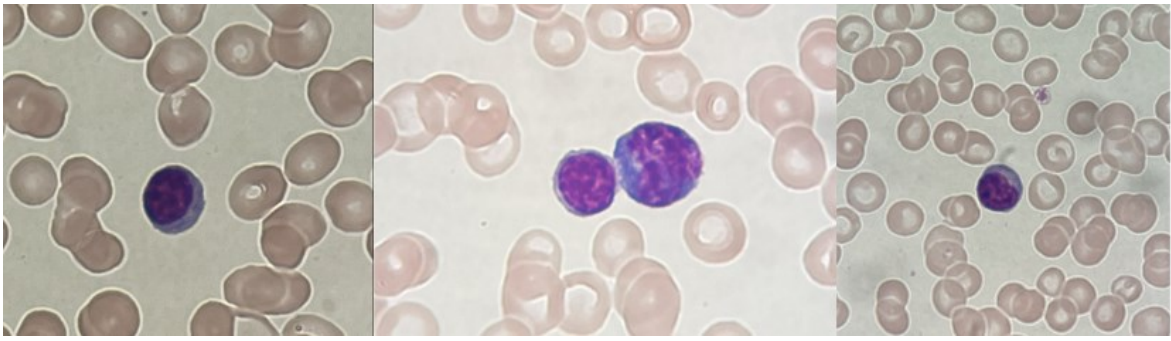


Bild 14. Små lymfocyter. (Bild: Jyrkänköski, 2023)

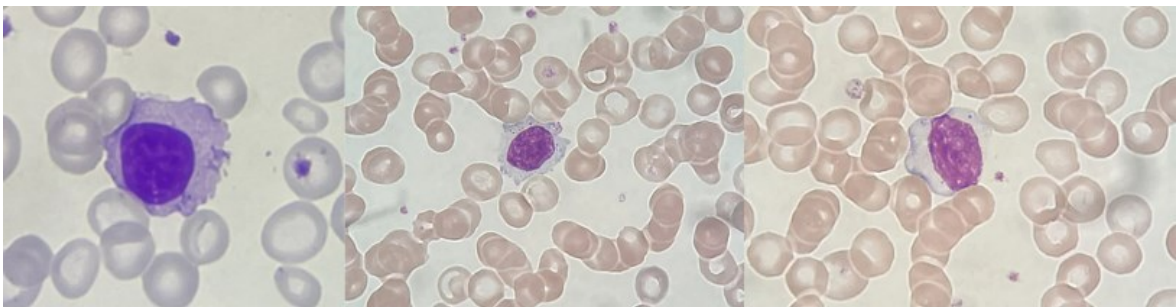


Bild 15. Stora lymfocyter. (Bild: Jyrkänköski, 2023)

4.5 Monopoes

Den omogna formen av en monocyt är monoblast. Den är 12–18 μm stor och dess kärna kan vara rund eller oval, den kan även vara oformad. Den har 1–2 nukleoler men den är inte alltid synliga. Kromatinet är tunt. Cytoplasman är ljusblå till grå och den har inga granula i sig. Det skall inte förekomma någon monoblast i perifera blodet. (Carr & Rodak, 2012).

Nästa steget vid mognaden är promonocyt som är lite större än en monoblast, 12–20 μm i storleken. Den har en oregelbunden form på kärna och i vissa fall har den ingen synlig nukleol. Cytoplasman är ljusblå till grå. I benmärgen är förekomsten under en procent och i perifera blodet skall det inte förekomma någon promonocyt alls. (Carr & Rodak, 2012).

Den mogna stadiet av monocyt är 12–20 µm stor och dess kärna kan ha flera olika former men är ofta oregelbunden. Den har inga synliga nukleoler men den har flera vakuoler i sitt blågrå cytoplasma. I vissa fall kan det dock vara att det inte alls förekommer någon vakuol i monocyt. I benmärgen är andelen monocytter 2 % och i perifera blodet 3–11%. (Carr & Rodak, 2012).

I bild 16 kan man se tre olika monocytter som alla ser väldigt olika ut. Kärnan är oregelbunden i sin form i alla tre monocytter och har alla inte vakuoler. Färgen är dock väldigt lika.



Bild 16. Monocyter. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

5 De olika leukemi formerna

Leukemi är en form av cancer som påverkar leukocyterna i blodet. Den kan delas in till två olika huvudgrupper; akuta och kroniska. De kan även delas in på basen av vilken cellinje leukemin påverkar som till exempel myeloisk leukemi då det gäller den myeloiska cellinjen. (Kontro, 2022b).

Förutom leukemi finns det flera andra tillstånd som har en effekt på kroppens celler eller som beror på cellernas förmåga att utföra deras uppgifter. Anemi är ett ofta förekommande tillstånd som beror på erythrocyternas förminskade förmåga att transportera syre, anemi i sig själv är inte en sjukdom men förekommer oftast som ett symptom för andra sjukdomar som exempel leukemi (Koskenvesa, 2022a).

Även trombocyterna kan bli påverkad av någon sjukdom. Trombocytopeni är ett tillstånd där patienten har för lite trombocyter i blodet, detta kan bero på flera olika saker som infektioner, alkoholmissbruk och leukemi. (Poikonen, 2023).

5.1 Akut leukemi

Akuta leukemier får sin början med ett förstadium för en malign celltyp som sedan sprider sig. I Finland diagnostiseras 250–300 vuxna årligen med någon typ av akut leukemi därav 80% är akut myeloisk leukemi. De andra typen av akut leukemi som man ofta talar om är akut lymfatisk leukemi. (Kontro, 2022a).

Orsaken för leukemi är en mutation som förekommer i stamcellerna som bildar blodcellerna. Denna mutation leder till att blodcellernas mognadsprocess blir störd samt deras reproduktion i benmärgen. Orsaken för dessa mutationer är okänt men åldern ökar chansens att få mutationen. Patienter i 75 års ålder har tio gånger större chans att insjukna i akut leukemi än 40 åriga, andra riskfaktorer är vissa cytostatika, strålning och vissa spädningsvätskor såsom bensen. (Kontro, 2022a).

Vissa blodsjukdomar såsom myelodysplastisk syndrom och trombocytos kan utvecklas till akut leukemi. Hos vissa patienter kan leukemin ha en relation till olika genetiska syndrom som exempel down syndrom och fanconis syndrom. Även om leukemi kan orsakas av någon genetisk syndrom så är inte själva leukemin genetisk. (Kontro, 2022a).

På grund av att leukemicellerna tar över utrymmet i benmärgen kommer det att störa till vanliga cellernas produktion i benmärgen som sedan kan leda till anemi. Trombocyterna och mogna leukocyternas mängd kommer att minska på grund av leukemicellerna. Även dock de mogna leukocyterna kan vara få, så kan leukocyt mängden i perifera blodet vara allt från låg till hög beroende på mängden omogna celler. De vanligaste symptomen på leukemi är trötthet, bensmärta, blödningar, nedsatt allmäntillstånd och benägenhet för inflammationer. Hos vissa patienter förekommer även förstora lever, mjälte och/eller förstora lymfkörtlar. (Kontro, 2022a).

Patienter tar sig ofta till läkaren på grund av febrig inflammation som sedan leder till att man tar blodprov på patienten. I dessa blodprover förekommer det sedan en avvikande blodbild och vid differentialräkningen förekommer det blaster. I vissa sällsynta fall kan akut leukemiceller bilda tumörer i olika organ utan att de påverkar perifera blodet eller benmärgen. I dessa fallen kan man endast diagnostisera akuta leukemin med att ta ett biopsi från det insjuknade organet eller vävnaden. (Kontro, 2022a).

För att få diagnosen på akut leukemi skall man ta blodprov och benmärgsprov, ofta behöver man också ta olika röntgenbilder. Utan behandling kommer akuta leukemin leda till döden inom några månader, i vissa fall även i några veckor. (Kontro, 2022a).

Bild 17 är ett utstryk från en patient med diagnostiserad akut leukemi. I utstryket kan man se en stor mängd blaster men nästan inga andra celler. Detta är ett tydligt tecken av akut leukemi då blasterna tagit över och blodcellernas mognadsprocess blivit störd, få mogna celler förekommer då i perifera blodet.

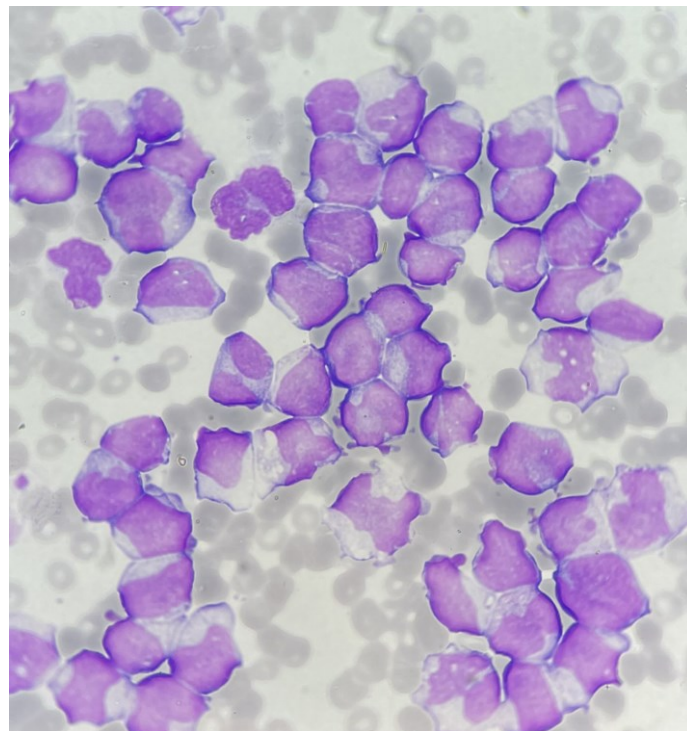


Bild 17. Akut leukemi. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

5.1.1 Myeloisk leukemi

I Finland insjuknar ungefär 200 personer årligen till akut myeloisk leukemi. Största delen av dem är i äldre ålder, medelålder till att insjukna är 68 år. Patienterna tar sig ofta till vård på grund av trötthet, långvarig feber, tendens till blåmärken eller bensmärter, dessa är alla symptom för leukemi. (Siitonen, 2019).

Akut myeloisk leukemi är en grupp med genetiskt olika blodsjukdomar som har mognadshet problem och okontrollerad produktion i benmärgen gällande myeloiska progenitorceller och stamceller. (Suomen AML-ryhmä, 2022).

Diagnosen på AML grundar sig på perifera blodet och benmärgens morfologi. Man ser också på de specifika ytmarkörerna med hjälp av genetiska undersökningar för att få reda på vilken typ av akut myeloisk leukemi det handlar om. En del patienter kan få diagnosen enbart på basen av att de har över 20% myeloida blaster i perifera blodet. (Gahrton & Juliusson, 2012).

Patienter med AML har ofta hemoglobin runt 80, trombocytopeni och leukocytos. Erytrocyterna är ofta normala i morfologin. Trombocyterna kan vara stora och hypergranulerade, detta har då en påverkan på blödningar och uppkommande av blåmärken. De flesta patienterna har få neutrofiler och så har det morfologiska ändringar i dem, dessa kan vara hypersegmenterade och kan det ha flera lobar per cell, hypergranulering förekommer samt pelger huët abnormaliteter. Blaster förekommer hos en stor del av patienter med AML, blasterna är stora och 50% av patienterna med blaster har Auer stavar i dem. Auer stavar är lineära granula som kan ses i cytoplasma i blasterna. (Schiffer & Stone, 2003).

I bild 18 och 19 kan man se en Auer stav där pilen pekar mot. Stavarna förekommer i blaster och är röda i färgen.

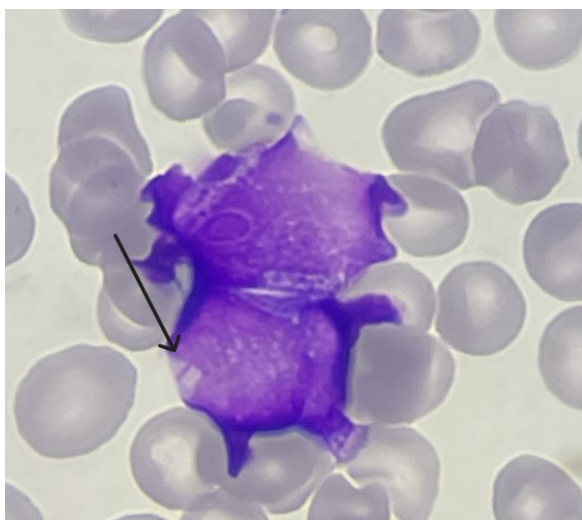


Bild 18. Blast med Auer stav.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

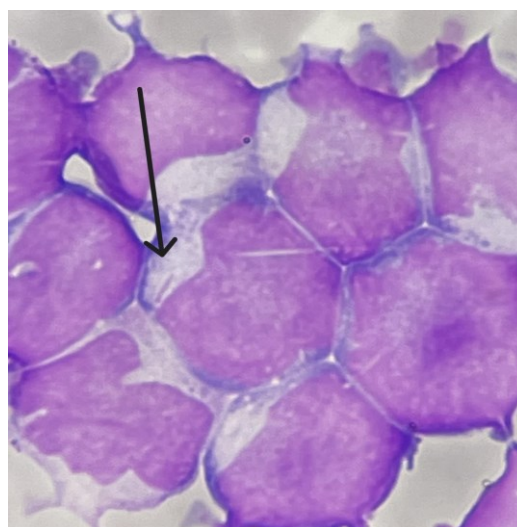


Bild 19. Blast med Auer stav.

(Bild: Jyrkänkoski, 2023)

5.1.2 Lymfatisk leukemi

ALL är en sällsynt sjukdom, var femte akut leukemi hos vuxna är av den lymfatiska sorten. Under åren 2015–2019 förekom det i medeltal 81 fall årligen. Hos barn är ALL den vanligaste formen av cancer. Hos barn under 16 år är tredjedelen av cancerfall leukemier och de flesta av dessa leukemier är ALL. I Finland får ungefär 50 barn per år diagnos på leukemi där 85% av fallen är ALL. (Terveyden tukena, u.å.).

Akut lymfatisk leukemi är en malign blodsjukdom där lymfocyternas omogna lymfoblaster förekommer i benmärgen i en okontrollerad mängd. Eftersom benmärgen fylls med dessa omogna lymfoblaster kommer det att störa normalproduktionen av andra celler. (Terveyden tukena, u.å.).

Symptom för ALL är anemi, blåmärken, blödningar och utsättningar för infektioner. Dessa symptom förekommer på grund av att de omogna lymfocyterna tar över benmärgen och därmed nedsänker produktionen av vanliga celler i perifera blodet. ALL patienternas allmäntillstånd är oftast dåligt då det får diagnosen, patienterna är trötta, febriga och kan ha förstörade lymfkörtlar, lever och/eller mjälte. På grund av att benmärgen är full med leukemiceller kan det leda till smärtor i ben och led. I vissa fall kan patient vara symptomfri i det skede de får diagnosen. (Terveyden tukena, u.å.).

Eftersom symptomen är samma för akuta leukemier, (lymfatisk och myeloisk) kan man inte urskilja dem på basen av symptomen. Diagnosen ställer man på basen av benmärgsprov. Hos största delen av patienterna kan man redan i blodproven se de omogna lymfoblasterna. I akuta leukemier är blast andelen över 20 % av blodets kärniga celler. ALL specifik diagnos och klassificering görs med laboratorieprov. Dessa är till exempel cellernas morfologiska bedömning under mikroskop, cellernas ytproteinundersökning och underökning om DNA- och kromosommutationer. Med dessa olika undersökningar tar man reda på om leukemicellerna är från myeloisk eller lymfatiskt ursprung och om det förekommer fusion gen som är typiska för ALL eftersom det kan påverka sjukdomens prognos och behandling. (Terveyden tukena, u.å.).

Hos vuxna har var femte med ALL varit positiv för Philadelphia kromosomen. Detta är en kromosom som förekommer vid en translokation angående kromosomerna 9 och 22. Hos

barn under ett år förekommer det en translokations mutation mellan kromosomerna 4 och 11 som leder till MLL-genens (mixed lineage leukemia) omstrukturering. Denna förändring gör att leukemi hos barn under ett år är mycket svårare att behandla och har en sämre prognos än de i äldre ålder. (Terveyden tukena, u.å.).

ALL kan klassificeras till B-lymfoblastisk leukemi (B-ALL) och till T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL). Dessa två subklasser kan man inte skilja på basen av deras morfologi från utstryk av perifera blodet. Skillnaderna på dessa subklasser kommer fram vid immunfenotypningen. B-ALL är positivt för TdT, CD79a och CD22, vid vissa genetiska avvikelser kan också andra immunofenotyp förekomma eller saknas. Vid den vanligaste formen av B-ALL förekommer CD10. (Gahrton & Juliusson, 2012).

Då det gäller T-ALL förekommer det immunofenotyp TdT, CD7 och CD3 varav CD3 är den enda immunofenotyp som är unik för T-ALL. Med hjälp av immunofenotypning kan man få reda på mognadsgraden på blasterna. (Gahrton & Juliusson, 2012).

5.1.3 FAB klassificerings system

För att klassificera bättre vilken subtyp av akut leukemi patienten har så finns det WHO:s FAB system som man kan följa. Den baserar sig på att klassificera subtyperna av AML enligt den normala märgens element som blasterna mest liknar samt på cellernas morfologi. (Schiffer & Stone, 2003).

MO (Minimalt differentierad leukemi). 3% av patienter med AML har denna subtypen av AML. Blasterna är stora och har ingen granula men det har inga morfologiska skillnader från andra cellinjens blaster och de har inga myeloida markörer. (Amin, K. S., Ehsan, A., McGuff, H. S., Albright, S. B., 2002).

M1 (Myeloblastleukemi utan omognad). Blasterna hos dessa patienter har en rund kärna med lätt granulerat plasma som kan innehålla Auer stavar. Det förekommer fåtal mogna myelocyter i perifera blodet, mindre än tio procent av promyelocyterna har mognat vidare. (Schiffer & Stone, 2003).

M2 (Myeloblastleukemi med utmognad). Dessa patienter har mer mogna myelocyter än de som har M1, det förekommer promyelocyter, myelocyter och andra mogna celler från samma cellinje. Det finns mer inslag av granula. Auer stavar förekommer i en större mängd. 20–25% av patienter har en translokation mellan kromosomerna 8 och 21, dessa patienter har en lägre medelålder och en bra respons till cytostatika, dessutom har de också en lägre återfallsfrekvens. (Schiffer & Stone, 2003).

M3 (Promyelocytleukemi). M3 är den mest distinkta undergruppen av AML morfologiskt, klinisk och cytogenetiks. Diagnosen är lätt då benmärgen innehåller blaster som liknar mycket granulerade promyelocyter. Kärnan är rund och cytoplasman innehåller mycket av stora granulan. Auer stavar förekommer och de förekommer oftast i buntar. Nästan alla patienter med akut promyelocytleukemi har en translokation mellan kromosomerna 15 och 17. (Schiffer & Stone, 2003).

M4 (Myelomonocytleukemi). Denna typ karaktäriseras morfologisk med förekommande av både myeloblaster och monoblaster. Den förekommer hos 15–20% av patienter som nysst blivit diagnostiserad med AML. Enligt FAB så måste 20% av leukemiceller vara monocytiska morfologiskt för att kunna urskilja denna variation från M1 och M2. (Schiffer & Stone, 2003).

M4EO (Myelomonocytleukemi med eosinofili). Cirka 5% av patienter som insjuknar i AML som inte har någon klinisk historia av tidigare myelodysplastiska syndrom, myeloproliferativ syndrom eller exponering till potentiellt leukemogena faktorer presenterar med morfologisk myelomonocytleukemi (M4) med en viss mängd av dysplastiska eosinofiler i olika graders mognadshet. Dessa eosinofiler innehåller oftast stora basofiliska granulan i tillägg till dess vanliga eosinofila granula. (Schiffer & Stone, 2003).

M5 (Monocytleukemi). Det finns två olika varianter av monocytleukemi, i båda fall är mer än 80% av blasterna av en monocytisk variation. M5a är mer sällsyntare och i den har monocytiska blasterna rund kärna och små mängder basofilisk cytoplasma men inga morfologiska variationer. I M5b förekommer det mer variation och minst 20% av blasterna ser ut som promonocyter med vikta kärnor och rikligt med lätt granulerat cytoplasma generellt utan Auer stavar. Fagocytering av andra hematopoetiska celler kan oftast märkas

i benmärgs preparat. Patienter med M5 har oftast en högre mängd med blaster vid diagnosen. (Schiffer & Stone, 2003).

M6 (Erytroleukemi). Är den variationen där morfologiska abnormaliteter av erytropoesen är mest framträdande. Denna form härstammar från myeloiska stamcellen som har dysplastiska ändringar i alla tre hematopoetiska cellinjer. Det förekommer morfologiska abnormaliteter i erythrocyternas stamcell linje. Den karaktäriseras med konstiga megaloblastiska och ofta multinukleära erytroida stamceller. (Schiffer & Stone, 2003).

M7 (Megakaryocyt leukemi). Morfologiska abnormaliteter i megakaryocyt produktionen som oftast karaktäriseras med att det finns mono- eller binukleära små varianter av megakaryocyter. Dessa är vanliga i flera varianter av AML och kan vara väldigt framträdande hos patienter med M6 eller myelodysplasi. Minoriteten av dessa patienter har trombocytos och abnormaliteter i kromosom 3. Diagnosen av M7 är för dem patienterna som har predomanta leukemiska celler av den megakaryocytiska linjen. Det förekommer enkärninga megakaryoblaster i benmärgen, de är större än myeloblaster och har en mer basofilisk cytoplasma samt oregelbunden cytoplasma. Denna variant har en dålig prognos. (Schiffer & Stone, 2003).

5.2 Kronisk leukemi

Kroniska leukemier är sjukdomar som det inte finns något botemedel till. Sjukdomen kan behandlas med olika läkemedel och med kombinationen av läkemedel och uppföljning kan patienten leva ett långt liv med den kroniska leukemin. (Syöpjärjestöt, 2023).

Den kroniska leukemins behandling handlar ofta i första hand att försöka hindra dess spridande. Detta kan man ofta göra på olika sätt; cytostatika, hormonbehandling eller andra cancer riktande läkemedel som exempel monoklonala antikroppar. Om den kroniska leukemin fortsätter sig att sprida kan man också använda sig av strålbehandling. (Syöpjärjestöt, 2023).

Patienter med kronisk leukemi kan ha symptom som verk, sömnsvårigheter, illamående och kan de lida från andra negativa effekter som läkemedlen har på dem. Patienterna kan

också ha psykiska problem eftersom det kan vara väldigt tungt att leva med en kronisk sjukdom. Om sjukdomen fortsätter o sprida sig kan man vända sig till terminalvård. (Syöpäjärestöt, 2023).

År 2021 förekom det 301 nya fall av kronisk lymfatisk leukemi och 48 fall av kronisk myeloisk leukemi i Finland. (Cancerregister, 2023).

5.2.1 Myeloisk leukemi

Kronisk myeloisk leukemi är karakteriserad av de myeloiska cellerna i perifera blodet. Det är en av fyra myeloproliferativ neoplasier som är ett samlingsnamn för sjukdomar som har en överloppsproduktion av leukocyter, erythrocyter och trombocyter i benmärgen. (Provan, 2018).

Sjukdomen har ingen åldersgräns men den drabbar sällan barn och ses mer bland den äldre populationen. 30–50 % av fallen är patienterna asymptomatiska och får reda på sin sjukdom via en vanlig hälsogranskning eller då man utreder något annat hälsoproblem med blodprov. I Finland förekommer det ungefär 50 nya fall med KML årligen, ofta är patienterna 40–70 år gamla då de får diagnosen. (Provan, 2018; Koskenvesa, 2022b).

Sjukdomen KML förekommer då det hänt en genetisk förändring i en hematopoetisk stamcell som sedan har fortsattit och skapa leukemiska celler. Detta har sedan byggt upp i flera månader eller till och med år. (Provan, 2018).

Kronisk myeloisk leukemi kan delas in till tre faser. Kroniska stadiet som är mer stabil, accelererad stadie som är mer avancerad och akut blastiskt stadie som är fatal om man inte får behandling. 20% av patienter med kronisk myeloisk leukemi hoppar direkt till akuta blastiska fasen. (Provan, 2018).

Största delen av patienter med kronisk myeloisk leukemi har en kromosomavvikelse. Avvikelsen kallas till Philadelphia kromosomen. Denna kromosom förekommer då det sker en translokation mellan långa armarna i kromosom 9 och 22. I den nya kromosomen finns det en fusion gen som kallas till BCR-ABL, denna gen kodar för ett fusion protein. Fusion proteinet har en konstant aktiverad tyrosin kinas som orsakar leukemin. Tyrosin kinas orsakar att det produceras en förhöjd mängd med celler och att dessa cellers livslängd

förlängs. Fusion proteinet är orsaken för den cellulära ändringen av hematopoetiska celler. (Provan, 2018; Minciacchi, V. R., Kumar, R., Krause, D. S., 2021).

Symptom för KML är väldigt allmänna; feber, trötthet, svaghet och viktnedgång är alla symptom på leukemin. Symptomen förekommer oftast som biverkning av anemi och/eller förstörd mjälte. Då patienten har en förstörd mjälte har de ofta buksmärter som kan vara en orsak varför de tar sig till läkaren. Om man inte får vård för leukemin kan symptomen bli värre och nya symptom kan förekomma som exempel bensmärta och blödningar.

Största delen av patienter befinner sig i kroniska fasen men om den inte blir tagen hand om utvecklas den till accelererande fas och sedan till blastisk fas. (Provan, 2018).

För att få diagnosen på KML skall man granska blodet för en ovanlig samling av de olika leukocyterna och deras mognadsgrad. Och skall man också ta ett benmärgsprov som berättar ofta i vilket skede sjukdomen är i. Man behöver också ett blodprov för att kunna göra en genetisk undersökning och kontrollera om man har BCR-ABL genen och ett ultraljud på mjälten för att se om den är förstörd. (Koskenvesa, 2022b).

Även om man inte ännu hittat den exakta orsaken för KML så har man sett en koppling mellan att patienten blivit exponerad till höga doser av joniserad strålning och KML och därmed har man dragit slutsatsen att de är en faktor för KML. (Olsen et al., 2013).

Vid kroniska skedet kan man i blodbilden se en ökning på granulocyter, en liten ökning på basofiler, normala lymfocyter och mild anemi. Trombocyterna kan vara få eller normala, i vissa fall kan patienten även ha en ökning på trombocyter. (Olsen et al., 2013).

Vid diagnosen är leukocyt antalet för det mesta höjt, hos vissa enstaka patienter kan leukocyt antalet vara lågt. Över hälften av patienterna har ett leukocytantal på över $100 \times 10^9/l$. Vid KML brukar man kunna se av de alla olika blodceller i olika mognadsskeden i perifera blodets utstryk. (Gahrton & Juliusson, 2012).

I bild 20, 21 och 22 kan man se hur ett utstryk kan se ut hos patienter med KML. Bilderna är tagna från utstryk av patienter som blivit diagnostiserade med KML. I utstryket kan man se flera olika celler som är i olika skeden av mognadsprocessen, detta är en typisk syn hos

patienter med KML. I bild 22 är leukocyttantalet över 500, patienter med KML kan i vissa fall ha väldigt höga antal leukocyter.

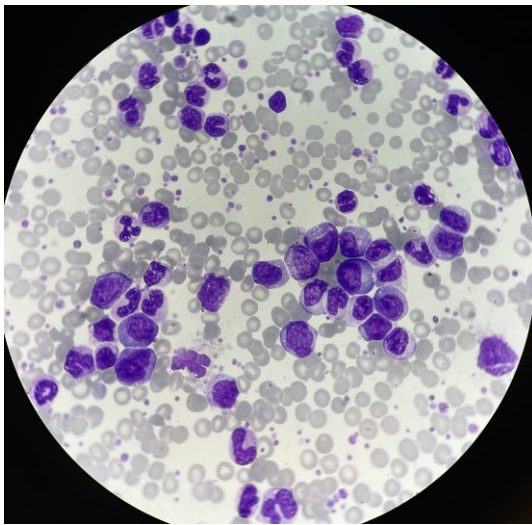


Bild 20. KML. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

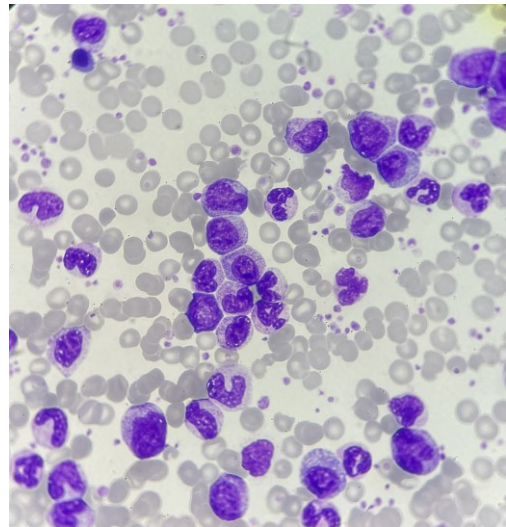


Bild 21. KML. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

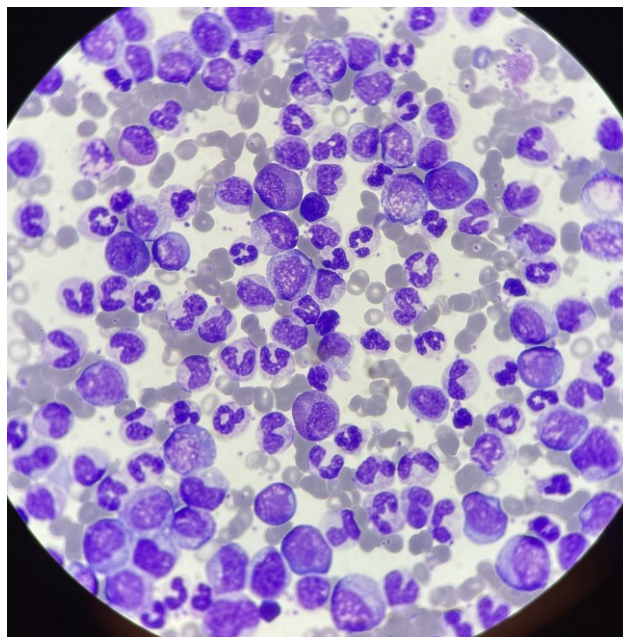


Bild 22. Leukocyt antal över 500. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

5.2.2 Lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi handlar om cancer som påverkar B-lymfocyterna. Det är en cancerform där morfologiskt normala B-lymfocyter samlas i benmärgen, perifera blodet och lymfkörtlar som sedan leder till leukocytos och lymfocytos. Då benmärgen uppfylls av

dessas B-lymfocyter blir det inte kvar någon utrymme för andra blodceller som sedan leder till benmärgens nedsatta funktion. Denna nedsatta funktion leder till symptom som exempelvis; anemi, neutropeni och/eller trombocytopeni. (Lindström, 2016).

I KLL förekommer det mutationer i leukemicellerna men detta betyder inte att leukemin är genetisk. Men även om KLL inte är genetiskt så har 5–10% av patienterna ett genetiskt anlag till KLL. I B-lymfocyterna kan man se kromosomala ändringar. (Lindström, 2016).

Vissa patienter kan ha ett förstadium till KLL. Detta förstadium kallas till kronisk monoklonal lymfocytos (MBL) och den är ingen patologiskt tillstånd men eftersom den kan utvecklas till KLL är det viktigt att hålla öga på ändringar. Vid kronisk monoklonal lymfocytos kan blodets lymfocyter ofta ha yt-antigener som är typiska för KLL, alltså har de en KLL immunofenotyp som man kan undersöka. Lymfocyt mängden är bara en aning högre hos KLL patienter än vad den är hos patienter med kronisk monoklonal lymfocytos, andra cellvärden ligger i normala gränsvärden. (Lindström, 2016).

Diagnosen till KLL får man oftast på slump vid hälsogranskning eller vid kontroll för andra sjukdomar, då lägger man märke på de ändrade blodcellvärden i blodprovet. Dessa resultat leder oftast till mera undersökningar. I Finland förekommer det årligen ungefär 200 nya fall av KLL, det är vanligare för män att insjukna i KLL och den förekommer mer i äldre populationen. Nio av tio patienter som insjuknar är över 50 år gamla. Personer under 30 år får sällan KLL och den förekommer inte alls hos barn. Etiologin för KLL vet man inte. (Lindström, 2016; Salonen, 2019).

Då sjukdomen fortskrider kommer lymfkörtlarna i ljumsken, armhålorna och vid halsen att förstöras. Mjälten och levern kan också förstöras vid detta skede. Andra symptom kan vara feber, nattsvettning, trötthet och vikt nedgång. (Salonen, 2019).

De friska blodcellerna kan förminska då de sjuka cellerna tar över i benmärgen. Leukemin kan också orsaka att erytrocyterna går sönder alltså hemolys, eller att trombocyterna går sönder allt får snabbt i kroppen som leder till trombocytopeni som sedan leder till blåmärken. På grund av att KLL sänker immunförsvaret kan patienterna insjukna allt lättare till tillstånd orsakade av bakterier och vissa virus. (Salonen, 2019).

Vid diagnostisering av KLL använder man sig av en blodbild där man granskar blodet för morfologisk patologiska leukocyter. Det finns tillfall där perifera blodets blodbild ser normal ut med inga förhöjda leukocytvärden och leukemin förekommer då endast i lymfkörtlarna, då kallas det till småcelligt lymfocytärt lymfom. Som ett komplementär undersökning görs ofta lung röntgen, ultraljudundersökning av buken och en datortomografi av hela kroppen. Emellan kan man också ta ett biopsi av lymfkörtlarna eller annat insjuknat vävnad. Före man börjar med behandlingen skall man ta ett benmärgsprov. Så länge som patienten inte har något symptom behöver hen ingen behandling. (Salonen, 2019).

För att få diagnosen måste man ha haft B-lymfocyter över 5×10^9 /l eller mer i minst tre månader och med leukocyternas yt-antigen undersökning kan man ha bevisat förekomsten av KLL-celler. KLL-celler har vanligen ytmarkörerna CD-5, Cd19, CD20 och CD23. Om B-lymfocyt mängden är under 5×10^9 /l men man hittar celler som tyder på KLL kallar man det till MBL (monoklonal lymfocytos) som i 1–2% av fallen utvecklas till KLL. (Tapaninen, 2021).

I bild 23 kan man se ett utstryk på en patient med diagnostiserad KLL, i utstryket är majoriteten av leukocyterna lymfocyter, detta förekommer bra i bilden där det finns endast enstaka neutrofiler medan resten är lymfocyter. I differentialräkningen uppkom det 93% lymfocyter.

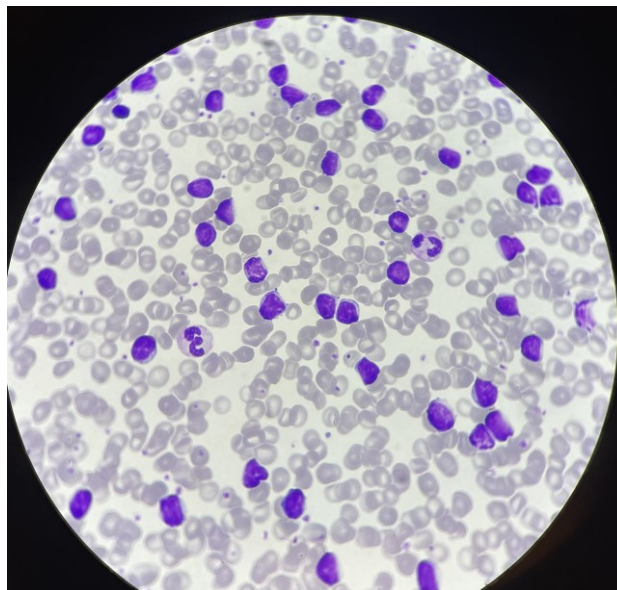


Bild 23. KLL. (Bild: Jyrkänkoski, 2023)

Man har inte hittat någon koppling mellan strålning, rökning eller andra livsstil vanor med utvecklingen av KLL till skillnad till de andra former av cancer. KLL är en kronisk sjukdom som inte har ett botande läkemedel men den är en lugn och långsam sjukdom där man oftast inte behöver börja behandlingen genast vid diagnosen. (Tapaninen, 2021).

KLL kan delas in till Rai eller Binet-klasser. Dessa klassificeras på basen av kliniska fynd (förstorade lymfkörtlar och storleken på mjälten) och på blodvärden (hemoglobin och trombocytnivån). Före man börjar behandlingen kan man undersöka från blodet om det förekommer IGHV och TP52 genförändringar eftersom dessa mutationer kan ha en påverkan på hur behandlingen går till. (Tapaninen, 2021).

IGHV berättar att från ett hur tidigt B-lymfocyt fas har KLL fått sin början. Hur immunoglobulins tunga kedjan ändrar sig har en stor betydelse på hur behandlingen för KLL kommer att gå till eftersom om den inte ännu har ändrat sig finns det en chans att KLL inte påverkas lika bra av kemoterapi som den annars skulle göra. Men om IGHV har muterats och KLL har förekommit från mer mognare B-lymfocyter så kommer leukemin att påverkas bättre av kemoterapi. (Tapaninen, 2021).

I KLL-celler förekommer det kromosommutationer som främjar deras överlevnad. Detta handlar om deletion i kromosom 13 och 11 som kan ske i början på sjukdomen och 17 som kan förkomma senare under sjukdomen. Mutationen i kromosom 13 sker i över hälften av KLL patienter och är ofta ett bra tecken på sjukdomens positiva prognos. Mutation i kromosom 11 förekommer hos 10–25% av patienterna som inte tidigare fått någon vård för KLL. Vid denna mutation finns det en större benägenhet för förstorade lymfkörtlar och en lite sämre prognos på diagnosen. Mutation i kromosom 17 förekommer hos lite under 10% av patienter med obehandlad KLL och kan den leda till förekomsten av mutation i TP53 genen. Gen mutation i genen TP53 förekommer hos 4–47% av patienter oberoende i vilket stadiet de är. Denna mutation ger en dålig prognos eftersom leukemin oftast inte reagerar på kemoterapi i dessa fall. (Tapaninen, 2021).

För att börja behandlingen för KLL måste någon av följande krav fyllas. Benmärgsproduktionen måste vara nedsatt, detta påvisas med att både hemoglobinet och trombocytterna måste vara 100 eller under, alltså måste patienten ha anemi och

trombocytopeni. Andra krav är; en förstorad mjälte som orsakar problem, förstorade lymfkörtlar, en snabb växande lymfocyt mängd där mängden har vuxit 50% i två månader eller fördubblas i sex månader. Starkt ändrat allmäntillstånd som till exempel 10% viktnedgång i 6 månader, trötthet som hindrar arbete och vardagligt liv, feber på minst 38 grader som förekommer utan infektion och förvarat i minst två veckor. (Tapaninen, 2021).

6 Laboratorieundersökningsprocessen

Laboratorieundersökningsprocessen berör allt från att patienten får sin remiss till att patienten får svaren till proven. Processen delas in till den preanalytiska fasen, analysfasen och postanalytiska fasen. Preanalytiska fasen är en lång process som börjar då patientens vård börjar och räcker ända till analysfasen där själva analysen tar plats. Efter analysfasen kommer postanalysfas som innebär granskning och informering av svaren. (Matikainen et al., 2016).

6.1 Preanalytik fasen

Preanalytik, även känd som den preanalytiska fasen, hänvisar till alla steg och processer som sker innan den egentliga analysen av ett prov i ett laboratorium. Denna fas omfattar provinsamling, hantering, transport, bearbetning och förberedelse inför analys. Preanalytiken är den viktigaste delen av laboratoriearbete eftersom den är den avgörande stegen då det gäller noggrannheten, tillförlitligheten och giltigheten av resultaten som erhålls under analysen. (Lippi, G., Chance, J. J., Church, S., Dazzi, P., Fontana, R., Huisman, W., 2011).

Den preanalytiska fasen får sin början då vårdpersonalen har kommit till det beslutet att patienten behöver vård. Det finns olika faktorer som preanalytiska fasen bygger sig på, dessa faktorer kan delas in till två kategorier; det som man kan påverka på med att exempelvis ge instruktioner till patienten och de som man inte kan påverka på exempelvis patientens kön och ålder. (Matikainen et al., 2016).

De olika instruktionerna som man ger patienten angående laboratoriebesöket kan vara exempelvis att hen inte får äta eller dricka före provtagningen eller att de inte får ta mediciner före vissa prov om inte läkaren speciellt gett lov till det. (Matikainen et al., 2016).

De stegen som tillhör den preanalytiska fasen är följande:

- Befatta beslut om behovet av laboratorieprov.
- Skrivande av remiss för laboratorieprov.
- Instruktion givning till patienten inför laboratorieprov (att ex. vara oäten).
- Provtagning på korrekt sätt.
- Hantering, förvaring och transporter av laboratorieprovet.
- Laboratorieprovets mottagning till laboratoriet.
- Dokumentering av provet.
- Utvärdering om laboratorieprovets kvalitet.

(Matikainen et al., 2016)

En av den viktigaste delen i preanalytiska fasen är att patienterna får tillräckligt med information och instruktioner inför provtagningen. Patienten har rättigheten att veta vilka undersökningar som görs, varför och var de görs. Patienten kan få information om hur hen skall förbereda sig till undersökningen från en vårdpersonal. Då är det på vårdpersonalens ansvar att ge noggranna instruktioner och också berätta för patienten varför dessa instruktioner är viktiga på ett sådant sätt att patienten verkligen förstår konsekvenserna om hen inte håller sig till dem. (Matikainen et al., 2016).

Då provet analyseras på ett annat ställe än var provtagningen har tagit plats måste man förhantera provet, förvara och transportera provet på ett sådant sätt att det inte blir förstörda och att provmaterialets innehåll är detsamma då det analyseras som den var då man tagit provet. Beroende på undersökningen kan det finnas olika kriterier för hanteringen. Vissa prov måste skyddas från ljus, dessa är exempelvis bilirubin och olika vitaminer, och vissa prov måste avskiljas med att centrifugera dem efter provtagningen på grund av de olika kemikaliska reaktionerna som sker i provet. (Matikainen et al., 2016).

6.1.1 Provtagning

Blodproven tas ofta som venprov från armvecket eller som hudstick prov från fingret. Då man tar provet från fingret kan det också kallas till kapillärprov, dessa prov kan tas då venerna är små och svåra att sticka i eller då provmängden som behövs till laboratorieundersökningarna är små. Då man tar prov från fingret kommer det alltid med vävnadsvätska och därför behöver de ett eget referensvärde som tar detta i beaktande. (Matikainen et al., 2016).

Venprov är den vanligaste sättet att ta blodprov nuförtiden eftersom tekniken och utrustningen har utvecklats. Då man tar venprov kan man ta flera provrör och därmed göra flera analyser. Provet tas primärt från armvecket men det kan också tas från andra ställen som exempel handryggen. Då man tar från armvecket gäller det venerna *vena mediana cubiti*, *vena cephalica* och *vena basilica* därav *vena mediana cubiti* använder man för de mesta eftersom den ligger på ytan och mitt i armvecket. (Matikainen et al., 2016).

När proven tas är det viktigt att hålla koll på ordningen man tar provrören eftersom det finns en chans att tillsatsmedlen kan överföras med nålen från ett provrör till ett annat. Om det sker kontamination mellan provrören kan det påverka provsvaren eller kvalitén på provmaterialet. Exempelvis så skall man ta citratrören före serumrören för att undvika kontamination av koagulationsaktivatorn som finns i serumröret från att hamna i citratröret som används för att mäta blodets koagulation. (Kuusinen, 2021).

Vid provtagningstillfället skall patienten om möjligt själv identifiera sig med sitt hela namn och personsignum för att göra saken så säker som möjligt. Patientidentifieringen är en av det viktigaste stegen under provtagningen och det är på provtagarens ansvar att utföra korrekt identifiering. (Söderlund & Theodorsson, 2018; Kuusinen, 2021).

Före man ber patienten in till provtagningsrummet skall man kontrollera att allt nödvändigt finns i rummet för provtagningen. Det som skall finnas är; stas, rengöringsmedel, tork, nål, provrören, tejp, korrekt typ av soptunna och patient identifierande klistermärken till provrören. (Matikainen et al., 2016).

Då patienten kommer in till rummet ber man dem att sitta ner på provtagningsstolen och räcka ut armen rakt ner, för att göra det bekvämare för både patienten och provtagaren kan man sätta en dyna under patientens arm. Vid behov kan man sätta stasen runt armen och spänna till den så att venerna kommer bättre fram men man skall inte använda stasen om den inte behövs. Då man använder stasen skall man vara noggrann att den inte är mer än en minut spänt runt armen eftersom patientens blodtryck kan börja och höjas efter en minut. Ett förhöjt blodtryck kan påverka blodets sammansättning och ge fel värden på blodprovet. (Matikainen et al., 2016; Kuusinen, 2021).

För att hitta en bra ven i armvecket kan man palpera med fingret, en bra ven känns mjuk och elastiskt. Då man har hittat en bra ven skall man desinfektera med alkohol det området man tänkt ta provet från. Man putsar områden med att dra torken bort från området man tänkt sticka och använder man samma tork bara en gång. I undersökningar där man mäter alkoholemängden i blodet skall man inte använda alkohol baserat putsningsmedel, vatten passar bra i dessa fall. (Matikainen et al., 2016; Kuusinen, 2021).

För att göra punkteringen lättare och smärtfriare kan man sträcka ut patientens hud vid punktions område genom att med fingret dra lätt patientens hud nedåt så att huden blir spänd. Nålen skall man hålla stadigt i handen, detta kan man understöda genom att stödja sin egen hand mot patientens arm. Då man punkterar venen skall nålens öppning vara uppåt vänd och vinkel mellan nålen och armen 25–40 grader beroende var och hur venen ligger. (Kuusinen, 2021; Matikainen et al., 2016).

Efter punkteringen sätter man rören i hållaren så att korken perforeras och blodet slipper att flöda in till rören, då detta hänt kan man släppa på stasen. Provrören skall fyllas i den korrekta ordningen så att ingen kontamination sker. Då man byter rör skall man ha ett bra grepp på nålen och hållaren så att de inte rör på sig under rör byten. Rören skall vändas 5–10 gånger lugnt efter att det fyllt, detta kan man göra antigen för hand eller kan man använda sig av en blodvagga. (Matikainen et al., 2016, Kuusinen, 2021).

Då sista provröret är fyllt kan man ta bort nålen. Nålskyddet skall man sätta på direkt efter att nålen tagits ur punktion stället. På punktion stället sätter man på en torr tork som man trycker hårt på i några minuter för att stoppa blödningen och minska risken för blåmärken, detta kan patienten också göra själv. (Kuusinen, 2021; Matikainen et al., 2016).

6.1.2 Blodbild

Den vanligaste laboratorieundersökningen är en liten blodbild, i Finland använder man förkortningen PVK (pieni veren kuva). Från denna undersökning får man en helhetsbild på kroppens olika blodceller. Det finns flera olika delundersökningar som blodbilden innehåller, detta är leukocyter (B-Leuk), trombocyter (B-Trom), erythrocyter (B-Eryt), hematokrit (B-HKR), hemoglobin (B-Hb), medelcellvolym (B-MCV), hemoglobinmassan (B-MCH) och hemoglobinmassakoncentration (B-MCHC). (Fimlab, 2022).

Då man vill ha reda på de olika leukocyterna i blodet använder man sig av undersökningen TVK (täydellinen veren kuva). I den ingår PVK och differentieringen av följande leukocyter; neutrofil, lymfocyt, monocyt, basofil och eosinofil. (Fimlab, 2022).

Blodbild tas i ett EDTA rör som innehåller kalium som hjälper med att blodet inte koagulera i röret före analysen. För att kalium skall blandas bra med helblodet skall röret vändas 8–10 gånger direkt efter provtagningen för att hindra koagel. (Kuusinen, 2021).

Det finns EDTA rör med kalium 2 och kalium 3. Skillnaden med dessa är att kalium 3 är i ett flytande form är därmed kan den späda ut blodet men har det ingen klinisk skillnad på resultaten. (Mehmood, R., Muhammed, R. K., Hussain, S., Sana, A., 2017)

6.1.2.1 Hemoglobin

Erythrocyterna innehåller hemoglobin i sig som är ett protein. Den består av järn, hem och globin. Hemoglobinet's tre huvudsakliga uppgifter i kroppen är att transportera syre från lungorna till kroppens olika vävnader, transportera koldioxid från vävnaderna tillbaka till lungorna och att fungera som ett buffertsystem i blodet så att det inte sker större pH-

ändringar. (Söderlund & Theodorsson, 2018). Referensvärden för hemoglobinet är 134–167 g/l för män och 117–155 g/l för kvinnor (Fimlab, 2022).

6.1.2.2 Hematokrit

Hematokrit värde anger mängden erythrocyter av hela blodvolymen. Värdet använder man till exempel hos patienter med polycytemi för att få en indikation om patienter har risk för viskositetsstörningar. I princip ger det samma information som hemoglobin, värdet kan man därmed också använda som rutinprov för en del patienter på samma sätt som hemoglobin används. Hematokrit värdet används också för att räkna ut MCV och MCHC. (Söderlund & Theodorsson, 2018; Hennersson Zemrén, 2021). Referensvärdet för män är 0,39–0,5 och för kvinnor 0,35–0,46 (Fimlab, 2022).

6.1.2.3 Erythrocyternas medelcellvolym

MCV, med andra ord erythrocyternas medelcellvolym berättar om erythrocyternas storlek i medeltal. Erythrocyternas storlek har en praktisk betydelse då det kommer till att diagnostisera och behandla olika typerns anemier. Anemierna delas in till makrocytära, normocytära och mikrocytära anemier. Höga värden kan också förekomma vid olika leversjukdomar och vid hypertyreos. Låga värden förekommer vid anemier orsakad av järnbrist och vissa leukemier kan ha som symptom låg MCV och hemoglobin. Referensvärden är 82–98 fl. (Fimlab, 2022).

6.1.2.4 Hemoglobinmasskoncentration

Hemoglobinmasskoncentrationen kallas också med förkortningen MCHC och den anger medelvärdet på erythrocyternas hemoglobinkoncentration. Skillnaden mellan MCHC och Hb är att Hb anger mängden hemoglobin i helblodet medan MCHC anger mängden hemoglobin hos erythrocyterna. Med hjälp av detta värde kan man avskilja på hypokroma och hyperkroma anemier. Referensvärdet är 320–355 g/l. (Tunturi, 2022).

6.1.2.5 Hemoglobinmassa

Hemoglobinmassa kallas också till MCH och anger medelvärde på erythrocyternas hemoglobinnehåll. MCH ger mycket samma svar som MCV men den är mer hållbar i

provvröret. Med MCH kan man också få en noggrannare bild på de olika typer av anemier på samma sätt som med MCV. (Flymalm, 2023). Referensvärdet är 27–33 pg (Fimlab, 2022).

6.1.3 May-Grünwald-Giemsa

May-Grünwald -Giemsa (MMG) färgningsmetoden användes vid färgningen av perifera blodets utstryk för att man skall bättre kunna urskilja olika celler i blodet under mikroskopet. Cellerna reagerar på det olika reagenserna enligt deras cytokemiska egenskaper. (Reagens, 2018).

MGG färgningsmetoden består av May-Grünwald reagens som använder sig av den basiska färgämnen metylenblått, denna färgämnen färgar cellens sura komponenter blå. Den har också i sig av den sura färgämnen eosin som färgar cellens basiska komponenter rödaktiga och proteinet hemoglobin i erythrocyterna röd. Andra reagensen som förekommer är giemsa reagensen, den färgar cellernas kärnor till mörkblå med dess azurblå färgämne. (Reagens, 2018; Penttilä & Halonen, 2003).

Resultatet blir att kärnorna hos leukocyterna färgas till mörkblå eller lila medan cytoplasman färgas ljusblå. Basofila cellernas granula färgas mörkblå, eosinofila cellernas granula färgas till rött. Röda blodkroppar färgas orange eller till röda. (Reagens, 2018).

Det finns flera saker som kan störa färgningen och därför är det viktigt att man gör färgningen enligt instruktionerna. Den vanligaste felet som kan uppstå är att färgningsresultaten inte är konsistenta och att den är växlande. Det kan förekomma att färgningen är mer blåaktig som kan bero på att man har färgat utstryket för länge eller kan resultatet vara mer rödaktig som beror på att färgningen på gått i en för kort tid. Andra saker som kan påverka resultatet är exempel för kort sköljning mellan reagenserna, dålig kvalitet på reagenser eller för gamla reagenser. (Porkka, K., Lassila, R., Remes, K., Savolainen, E.-R., 2015).

6.1.4 Blodutstryk

Då det förekommer celler i blodet som analysapparaten inte klara av att urskilja meddelar den om det. När detta händer kommer laboratoriepersonalen att se på blodets celler under mikroskopet och differentiera de olika cellerna från varandra på basen av deras morfologi och se till om det finns andra fynd i blodet. Differentialräkningen av leukocyterna gör man från ett färskt utstryk som har blivit färgad med May-Grünwald-Giemsa färgningen. (Porkka et al., 2015).

Det är viktigt att göra en differentialräkning då det gäller att ta reda på leukopeni och leukocytos. Också vid diagnostisering, bortslutning och uppföljning av behandlingar då det gäller de olika hematologiska sjukdomar som exempel leukemi är det viktigt att differentialräkningen utförs korrekt. (Porkka et al., 2015).

Utstryket kan göras från venprov som tagits i ett EDTA rör eller från ett kapillärprov från fingret. Provet skall vara så färskt som möjligt eftersom det förekommer morfologiska ändringar i erytrocyterna redan inom 2–3 timmar efter provtagningen. Dessa morfologiska ändringar har inte någon klinisk påverkan utom är det artefakten som uppkommit under förvaringen. (Porkka et al., 2015).

Det finns flera saker som man skall tänka på då man drar ett utstryk. Objektglaset skall vara rent från fettfläckar och dam. Man skall också ha koll på att objektglaset är av bra kvalitet. (Penttilä & Halonen, 2003). Andra saker som har en påverka är patientens hemoglobin och hematokrit, vid en hög hematokrit värde måste man ha en mindre vinkel på dragglaset, annars kan utstryket bli för kort och tjockt. (Rodak, B. F., Fritsma, G. A., Keohane, E. M., 2012).

På objektglaset sätter man 5–10 µl av helblod, denna bloddroppe utstryker man ut med ett dragglas som är i en 30–45 graders vinkel. Det är viktigt att utstrykes tjocklek är bra för att den skall torka snabbt och jämt eftersom cellmorfologin annars kan ändra under torkningen. (Penttilä & Halonen, 2003). Man skall också hålla koll på hur snabbt man drar utstryket eftersom det också har en inverkan. Om man drar ut bloddroppen för långsamt kan det leda till en ojämn utspridning av leukocyterna, då kommer de större cellerna som

exempel monocyterna att sprida sig till ändan av utstryket eller dess kanter. (Rodak et al., 2012; Adewoyin & Nwogoh, 2014).

Bloddroppen får inte vara för stor eftersom det då kan uppkomma ett utstryk som är för långt och tjockt men den får inte heller vara för liten eftersom utstryket då kan bli för kort och tunn. Då man börjar och dra ut utstryket sätter man först dragglaset framför bloddroppen och drar den in till droppen och väntar att droppen spridit sig ut vid kanten av dragglaset. Då droppen har spridit ut sig skall man med en jämn och snabb rörelse dra ut utstryket så att det förekommer en rund ända. (Rodak et al., 2012).

I bild 24 kan man se flera exemplar av utstryk som är dragna dåligt medan i bild 25 förekommer det ett exempel på hur ett utstryk skall se ut. Man kan i bild 25 se att den är utdragen jämt och att den har en rund ända.

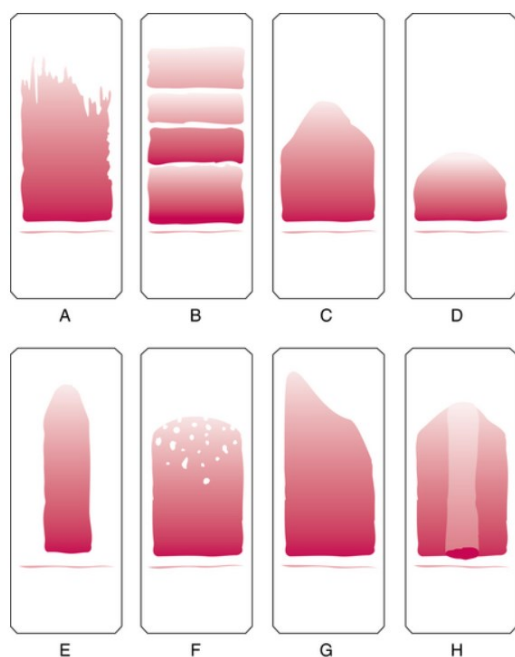


Bild 24. Dåligt dragna utstryk.

(Carr & Rodak, 2012)



Bild 25. Ett bra dragna utstryk

(Carr & Rodak, 2012)

6.2 Analytiska fasen

Analytiska fasen innebär utföringen av laboratorieundersökningen. Detta görs på ett systematiskt sätt med hjälp av de apparater som laboratoriet har och så att kvaliteten uppnås. Vid dessa undersökningar använder laboratorie personalen till hjälp dem kunskapen de har om till exempel människans anatomi och fysiologi, olika sjukdomar och deras påverkan på undersökningar samt olika analysmetoder. (Matikainen et al., 2016).

6.2.1 Differentialräkning

Det är viktigt att man mikroskoperar på ett systematiskt sätt. Man granskar först hela synfältet så att man får en bild på hur cellerna ligger på preparatet, hur mycket det förekommer av cellerna och hur de ser ut. Detta görs vid preparatets runda enda där cellerna ligger på ett lager. (Adewoyin & Nwogoh, 2014).

Före man börjar med differentialräkningen är det viktigt att man ser igenom det preliminära svaret som man fått av analysapparaten. I den kommer det fram varför blodprovet blev flaggad av apparaten, detta kan exempelvis vara att apparaten tror att det förekommer blaster i blodet. Andra orsaker kan vara en stor mängd lymfocyter, patologiska erythrocyter eller omogna celler. (Matsushita, H., Tariaka, Y., Sakairi, K., Tanaka, Y., 2012).

Då man har denna information när man börjar differentialräkningen kan det underlätta arbetet. I den preliminära svaren får man svaren på de olika delundersökningarna som tillhör blodbilden, dessa kan man också ha till nytta då man gör differentialräkningen. (Adewoyin & Nwogoh, 2014; Matsushita et al., 2012).

Vid akuta leukemier förekommer det blaster i perifera blodets utstryk som man kan se vid differentieringen, detta flaggar analysapparaten om och då kan man utföra differentialräkningen med akut leukemi i åtanke. (Matsushita et al., 2012)

Då patienten har kronisk leukemi kommer detta oftast fram redan innan den manuella differentialräkningen från den preliminära svaren från analysapparaten, beroenden om det är frågan om myeloisk eller lymfatisk så kommer utstrykets utseende se väldigt olik ut. Vid KML förekommer det ett stort antal med omogna celler vid olika mognadshetgrader och vid KLL förekommer det ett stort antal med lymfocyter. Då man är medveten om dessa

sjukdomar och vilka effekter de har på perifera blodet kommer det att vara lättare att utföra differentialräkningen. (Matsushita et al., 2012)

På bild 26 kan man se de omogna och mogna neutrofiler som kan förekomma vid KML. Från vänster till höger; promyelocyt (omogen), myelocyt (omogen), metamyelocyt (omogen), stav neutrofil (mogen) och segmentkärning neutrofil (mogen).

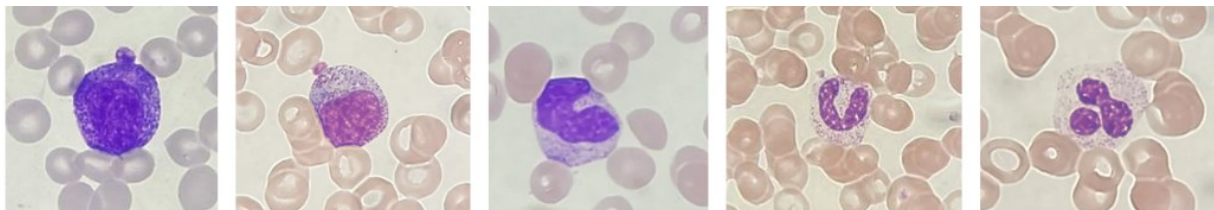


Bild 26. Neutrofiler i de olika mognadsstadien. (Bild: Jyrkänkoski, 2023).

6.3 Postanalytiska fasen

I den postanalytiska fasen granskar laboratorie personalen genom svaren och kontrollerar att värden är pålitliga och sedan ger ut resultatet. (Matikainen et al., 2016).

Det är viktigt att resultat som ligger utanför referensvärden och anses vara kritiska, alltså har de en stor påverkan på patientens tillstånd, meddelas direkt till den begärande vårdavdelningen. Detta kan exempelvis vara låg hemoglobin och trombocyt värde eller över 20% blaster i blodet som tyder på akut leukemi. (De la Salle, 2019).

Bioanalytiker och laboratorieskötaren får inte ge ut en diagnos, det arbetar tillsammans med läkarna som sedan ger ut den slutliga diagnosen. Till bioanalytikernas uppgift tillhör en bra kommunikation mellan andra vårdpersonal så att laboratorieundersöknings svaren kommer fram tydligt.

7 Etiska riktlinjer

Vid skrivande av examensarbetet skall en god vetenskaplig praxis följas. Enligt forskningsetiska delegationen (TENK) kan en god vetenskaplig praxis uppföras då vissa principer uppföljs och respekteras. Dessa principer är ärlighet och noggrannhet då det gäller forskningen, dokumenteringen och presentation samt bedömningen av undersökningen. I forskningen skall man använda sig av dataansaffnings-, undersöknings- och bedömningsmetoder som över stämmer med kriterierna som är utsatta för god praxis angående vetenskaplig forskning och etisk hållbarhet.

I arbetet skall man ta hänsyn i andra forskarens arbete och det skall presenteras och respekteras på korrekt sätt så att deras arbete inte tappar sitt betydande. För andra forskarens arbete skall de korrekta hänvisningarna användas då arbetet publiceras. (TENK, 2023).

Detta examensarbete är skrivet med tanke på den goda vetenskapliga praxisen. Eftersom arbetet är en litteraturstudie har respondenten läst, undersökt och sammanfattat andra forskarens material och gjort detta enligt etiska riktlinjerna. Källor som har blivit använda i arbete är hänvisade till med en god vetenskaplig praxis. Innehållet har inte blivit uttagen ut ur sitt sammanhang och är den inte plagierad, innehållet är refererat till utan att ha tappat bort sitt originella betydande.

I arbetet användes preparat som var menade för undervisningsmaterial, i dessa patientfall förekom det ingen personinformation alltså förblev patienten anonyma och därmed behövdes inga special forsknings tillstånd.

8 Kritisk granskning

Detta arbete baserar sig till stor del på bilderna av de olika cellerna som förekommer vid olika former av leukemi. Bilderna på cellerna är tagna av respondenten vid olika tillfällen, dessa bilder är inte granskade av en annan person och därmed kan det uppkomma fel då det gäller namngivning av de olika cellerna.

Bilderna som visar en helhet på hur utstryket kan se ut vid olika leukemier är tagna på laboratoriet på Ålands Centralsjukhus från preparat som är menade för undervisningsmaterial, dessa är riktiga patientfall där patienten redan blivit diagnostiserad med leukemi och den preliminära svaren på blodbilden samt typen av leukemin är sparade på laboratoriet för undervisning. En del av bilderna är tagna från preparat som skolan har i arkiv för undervisning, vid dessa preparat kommer det fram vilken sjukdom/tillstånd dom patienten haft eller vilka specifika celler som uppkommer i utstryket. Preparaten är alla färgade med MGG färgning, bilderna är tagna med mobil telefonens kamera genom ljusmikroskopets okulär. Under mikroskoperingen har respondenten använt sig av 100x objektiv och tagit bilderna med samma förstoring.

Arbete är av ett viktigt ämne inom bioanalytikens yrkesområde eftersom det är väsentligt att patienter med akut leukemi får sin diagnos så snabbt som möjligt för att kunna påbörja sin behandling. För att diagnosen kan göras måste laboratorie personalen först utgöra en differentialräkning på cellerna i perifera blodet.

Källorna som blev utvalda för arbete är granskade av respondenten och blev valda på basen av den information som de innehöll. Vissa av källorna är utanför den 5 års tidsspann som respondenten hade som kriterier men dessa källor innehåller grundläggande information om ämnet som respondenten ansåg vara viktig.

9 Diskussion

Syfte med arbetet var att bli mera bekant med hur blodutstryket ser ut vid de olika formerna av leukemin, vad som är viktigt att ta i beaktan då man utför en differentialräkning och vilka konsekvenser det kan förekomma då man räknar cellerna fel.

I arbetet har det kommit fram vilka celler som förekommer och i vilken mängd de förekommer vid de olika typerna av leukemin och hur de kan differentieras under mikroskopet. I rubriken 5.1.3 "FAB klassificerings system" gick respondenten djupare in till specifikt hur cellerna ser ut och vilka typer av celler förekommer vid de olika typerna av akuta leukemier. I rubrikerna 5.1 akut leukemi och 5.2 kronisk leukemi kommer det också fram om hur ett blodutstryk kan se ut vid dessa leukemier.

Det kom fram att mutationerna som orsakar de olika formerna av leukemin hade en påverkan på blodcellernas produktion. Detta är orsaken varför det förekommer en stor antal av omogna celler vid leukemier. Det kom också fram att i vissa form av leukemin förekom det inte omogna celler men i stället en stor mängd av en viss typ av cell. Exempelvis kommer det fram i rubrik 5.2.2 lymfatisk leukemi att för att få diagnosen på KLL behöver man inte ha morfologisk ovanliga celler eller en stor mängd omogna celler men i stället ett högt antal av lymfocyter, minst 5×10^9 /l under en viss tid.

Då man utför en differentialräkning är det viktigt att få en helhetsbild på cellerna före man börjar och räkna dem, därför är det också viktig att personerna som utför denna differentialräkning har kunskap om cellernas morfologi och hur de olika leukemierna kan påverka utseende på utstryket. Då man kan det är det lättare att veta vad man skall reagera på som kan ha en klinisk betydelse, och vad som är artefakt.

Diagnostiseringen av leukemi ligger inte endast på perifera blodets differentialräkning. Om man räknar en enstaka cell fel kommer det inte att ha några konsekvenser. Vid akuta leukemier kommer det att förekomma en stor mängd blaster, om man då differentierar en blast till en annan cell kommer det inte att leda till fel diagnos eftersom man ändå har räknat med de andra blasterna och blaster i blodet kommer alltid att vara ett patologiskt fynd och leder till fortsättnings undersökningar.

Frågeställningarna för arbetet var följande;

- På vilket sätt ändrar perifera blodets utstryk vid de olika leukemierna?
- Hur skiljer sig kronisk leukemi och akut leukemi från varandra?
- Hur går undersökningsprocessen till vid misstanken av leukemi?

Respondenten anser att frågeställningarna har blivit besvarade under arbetes lopp och att det kommer tydligt fram i arbetet. Bilderna som är tagna av responderten ger en ökad förståelse på cellernas morfologi och kan vara till nytta för bioanalytiker studeranden eller annan vårdpersonal. Arbetet ger en grundläggande information om hematopoesen och leukemier samt kopplingen mellan dessa två och kan därmed arbetas vidare med en mer djupare inblick på sjukdomens utveckling om det skulle vara av intresse. Samt kan man bygga upp en större databas med bilder av de olika cellerna.

Respondenten har genom denna arbetet fått en bättre inblick på hur ett utstryk kan se ut vid de olika formerna av leukemin, samt har de olika cellernas morfologi blivit bekantare och differentialräkningen går till smidigare tack vare de flera veckorna som responderten tillbringat för det. Respondenten hoppas att detta arbete kan vara till nytta för andra inom laboratorie verksamheten eller för dem som annars bara är intresserade om ämnet.

10 Källor

Adewoyin, A. S., & Nwogoh, B. (2014). Peripheral blood film - a review. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*, 12(2), 71–79. Hämtad 16.10.2023 från

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415389/>

Amin, K. S., Ehsan, A., MCGuff, H. S., & Albright, S. B. (2002). Minimally differentiated acute myelogenous leukemia (AML-M0) granulocytic sarcoma presenting in the oral cavity. *Oral Oncology*, 38(5), 516–519.

[https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(01\)00085-9](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(01)00085-9)

Boes, K. M., & Durham, A. C. (2017, January 1). *Chapter 13 - Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System1* (J. F. Zachary, Ed.). ScienceDirect; Mosby.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357753000138>

Cancerregister. (2023). *Cancerstatistik - Syöpärekisteri*. Syöpärekisteri.

Hämtat 18.10.2023 från <https://cancerregister.fi/statistik/cancerstatistik/>

Carr, J. H., & Rodak, B. F. (2012). *Clinical hematology atlas*. Saunders.

De la Salle, B. (2019). Pre- and postanalytical errors in haematology. *International Journal of Laboratory Hematology*, 41(S1), 170–176.

<https://doi.org/10.1111/ijlh.13007>

Fimlab. (2022). *PERUSVERENKUVA*. Fimlab.

Hämtat 16.10.2023 från <https://fimlab.fi/tutkimus/5935>

Flymalm, S. (2023). *MCH Hemoglobinmassa*. Nllplus.se. Hämtat 16.10.2023 från

<https://www.nllplus.se/For-vardgivare-inom-halso--och-sjukvard/Handbocker/Labhandbok/--Provtagningsanvisningar/Lab-dokument/--KLINISK-KEMI/MCH-Hemoglobinmassa-B/>

Gahrton, G., & Juliusson, G. (2012). *Blodets sjukdomar*. Studentlitteratur.

Gleichmann, N. (2020). *What are Progenitor Cells?* Cell Science from Technology Networks. Hämtat 5.9.2023 från

<https://www.technologynetworks.com/cell-science/articles/what-are-progenitor-cells-exploring-neural-myeloid-and-hematopoietic-progenitor-cells-329519#D2>

Helsingin yliopisto. (u.å.). *Mikä on kantasolu?* Www.helsinki.fi.

Hämtat 5.9.2023 från

<https://www.helsinki.fi/fi/projektit/kantasoluportaali/mika-on-kantasolu>

Hennersson Zemrén, M. (2021). *Erytrocytvolyfraktion, B-EVF*. Nllplus.se.

Hämtat 16.10.2023 från

<https://www.nllplus.se/For-vardgivare-inom-halso--och-sjukvard/Handbocker/Labhandbok/--Provtagningsanvisningar/Lab-dokument/--KLINISK-KEMI/Erytrocytvolyfraktion-B-EVF/>

Hoffbrand, A., & Moss, P. A. H. (2014). *Essential haematology* (6th ed.). Wiley-Blackwell.

Keohane, E., Smith, L., & Walenga, J. (2015). *Rodak's Hematology - E-Book: Clinical Principles and Applications*. Saunders.

Kontro, M. (2022a). *Akuutti leukemia aikuisilla*. Duodecim Terveyskirjasto.

Hämtat 31.8.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00824/akuutti-leukemia-aikuisilla>

Kontro, M. (2022b). *Leukemia (verisyöpä)*. Duodecim Terveyskirjasto.

Hämtat 10.11.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00040>

Koskenvesa, P. (2022a). *Anemia (alhainen hemoglobiini)*. Duodecim Terveyskirjasto.

Hämtat 30.10.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00006>

Koskenvesa, P. (2022b). *KML eli krooninen myelooinen leukemia*. Duodecim

Terveyskirjasto. Hämtat 23.8.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00822>

Kuusinen, M. (2021). *Översikt - Vårdhandboken*. [Www.vardhandboken.se](http://www.vardhandboken.se).

Hämtad 15.10.2023 från

<https://www.vardhandboken.se/undersokning-och-provtagning/blodprov/>

Lindström, V. (2016). *Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)*. Duodecimlehti.fi.

Hämtad 4.9.2023 från <https://www.duodecimlehti.fi/duo13438>

Lippi, G., Chance, J. J., Church, S., Dazzi, P., Fontana, R., & Huisman, W... (2011).

Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(7). <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.600>

Matikainen, A.-M., Miettinen, M., & Wasström, K. (2016). *Näytteenottajan käsikirja*.

EDITA.

Matsushita, H., Tariaka, Y., Sakairi, K., & Tanaka, Y. (2012). *XN-Series Clinical Case Report Vol.2*. Sysmex.

Mehmood, R., Muhammed, R. K., Hussain, S., & Sana, A. (2017). Evaluation of di-potassium and tri-potassium EDTA evacuated tubes for routine haematological testing.

Journal of Clinical Laboratory Analysis, 32(1), e22188. <https://doi.org/10.1002/jcla.22188>

Minciacchi, V. R., Kumar, R., & Krause, D. S. (2021). Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*, 10(1), 117.

<https://doi.org/10.3390/cells10010117>

Olsen, M. M., Zitella, L. J. (2013). *Hematologic malignancies in adults*. Oncology Nursing Society.

Penttilä, I. M., & Halonen, T. (2003). *Kliiniset laboratoriotutkimukset*.

Poikonen, E. (2023). *Trombositopenia (vähän verihiutaleita)*. Duodecim Terveyskirjasto.

Hämtat 30.10.2023 <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00527>

Porkka, K., Lassila, R., Remes, K., & Savolainen, E.-R. (2015). *Veritaudit*. Duodecim.

Provan, D. (2018). *ABC of clinical haematology*. Wiley Blackwell.

Reagen. (2018). *MAY-GRÜNWARD-GIEMSA -värjäysliuokset Käyttöohjeet*.

Hämtad 14.10.2023 från <https://tuoteluettelo.mediq.fi/liitteet/d389462/>

Rodak, B. F., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2012). *Hematology: Clinical principles and applications*. Elsevier Saunders.

Salonen, J. (2019). *KLL eli krooninen lymfaattinen leukemia*. Duodecim Terveyskirjasto.

Hämtad 4.9.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00821>

Schiffer, C. A., & Stone, R. M. (2003). Morphologic Classification and Clinical and Laboratory Correlates. *Holland-Frei Cancer Medicine*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13452/>

Siitonen, T. (2019). HEMATOLOGISET SYÖVÄT KATSAUS TEEMA. *Duodecim*, 135, 1163–1171.

Hämtad 31.8.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/duo/duo14968.pdf>

Söderlund, M. B., & Theodorsson, E. (red.) (2018). *Laurells klinisk kemi i praktisk medicin*.

Studentlitteratur.

Suomen AML-ryhmä. (2022, May 10). *AML*. Suomen Hematologiyhdistys.

Hämtad 31.8.2023 från <https://hematology.fi/hoito-ohjeet/hoito-ohje-1/akuutit-leukemiat/aml/>

Syöpäjärjestöt. (2023, September 28). *Krooninen syöpä*. Kaikki Syövästä.

Hämtad 16.9.2023 från <https://kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/krooninen-syopa/>

Tapaninen, T. (2021). *Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)*. Suomen syöpäpotilaat.

Hämtad 4.9.2023 från

https://syopa-alueelliset.s3.eu-west-1.amazonaws.com/sites/271/2021/11/10164053/kl_031121_web.pdf

TENK. (2023). *God vetenskaplig praxis (GVP)*. Forskningsetiska Delegationen.

Hämtad 17.10.2023 från <https://tenk.fi/sv/forskningsfusk/god-vetenskaplig-praxis-gvp>

Terveyden tukena. (u.å.). *Akuutti lymfaattinen leukemia*. [Www.terveydentukena.fi](http://www.terveydentukena.fi).

Hämtad 5.9.2023 från

<https://www.terveydentukena.fi/sairaudet-ja-hoito/syopa/syopataudit/verisyovat/akuutti-lymfaattinen-leukemia>

Tunturi, S. (2022). *Punasoluindeksit*. Duodecim Terveyskirjasto.

Hämtad 16.10.2023 från

<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03033/punasoluindeksit-e-mcv-e-mch-e-mchc-e-rdw#s2>