



Marcus Kleine

Gynekologisen irtosolunäytteen mallilasikokoelma

Opinnäytetyö

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto

Bioanalytiikan Tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

28.5.2024

Tekijä	Marcus Kleine
Otsikko	Gynekologian irtosolunäytteen mallilasikokoelma
Sivumäärä	39 sivua + 0 liitettä
Aika	28.05.2024
Tutkinto	Bioanalyttikko (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Ohjaajat	Laboratoriohoitaja Susanna Ihalainen Lehtori Heidi Malava
<p>Gynekologisen irtosolututkimuksen eli papatutkimuksen avulla seulotaan kohdunkaulan syöpää ja sen esiasteita. Kohdunkaulan syöpä on yksi maailman yleisimmistä syövistä, mutta Suomessa gynekologiset irtosolututkimukset ja joukkotarkastukset ovat merkittävästi vähentäneet kohdunkaulansyövän kuolleisuutta.</p> <p>Opinnäytetyön tarkoituksena oli luoda Meilahden patologian laboratoriolle uusi gynekologinen mallilasikokoelma, joka helpottaa gynekologisten näytteiden mikroskopointia ja solumuutosten tunnistamista. Kokoelma on suunnattu patologian henkilökunnan kouluttamiseen, osaamisen syventämiseen ja mikroskopoinnin avuksi. Tavoitteena oli tuottaa selkeä ja havainnollistava mallilasikokoelma, joka sisältää normaaleja soluja, tulehduksellisia muutoksia, mikrobilöydöksiä ja syövän esiasteita. Mallilasikokoelman lisäksi yksikölle luotiin digitaalinen teoriapainotteinen tuotos, jossa painottuu nestemäisen ja konventionaalisen näytteenoton vaikutukset näytteeseen.</p> <p>Näytteet valmistettiin Meilahden patologian ylijäämänäytteistä, jonka jälkeen ne mikroskopointiin ja hyväksyttiin opinnäytetyön työelämäohjaajan toimesta. Lasit järjestettiin kolmeen erilliseen pahviseen kansioon Bethesda-2014-luokituksen mukaisesti.</p>	
Avainsanat	Nestemäinen ja konventionaalinen gynekologinen irtosolututkimus, kohdunkaulan syöpä, mallilasikansio, Bethesda-2014, Ihmisen papilloomavirus

Author	Marcus Kleine
Title	Gynecological cytology slide collection
Number of Pages	39 pages + 0 appendices
Date	28.5.2024
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Instructors	Laboratoriohoitaja Susanna Ihalainen Lehtori Heidi Malava
<p>The Pap test, also known as the cervical smear test, is used to screen for cervical cancer and its precursors. Cervical cancer is one of the most common cancers worldwide, but in Finland, gynecological cytology tests and mass screenings have significantly reduced the mortality rate of cervical cancer.</p> <p>The purpose of this thesis was to create a new gynecological slide collection for the Meilahti pathology laboratory, which would facilitate the microscopy of gynecological samples and the identification of cellular changes. The collection is intended for training the pathology staff, deepening their expertise, and assisting in microscopy. The goal was to produce a clear and illustrative slide collection that includes normal cells, inflammatory changes, microbial findings, and precancerous lesions. In addition to the slide collection, a digital, theory-focused output was created for the unit, emphasizing the effects of liquid-based and conventional sampling methods on the samples.</p> <p>The samples were prepared from surplus samples from the Meilahti pathology department, after which they were microscopically examined and approved by the thesis's workplace supervisor. The slides were organized into three separate cardboard folders according to the Bethesda 2014 classification.</p>	
Keywords	Liquid-based and Conventional Gynecological Cytology, Cervical Cancer, Slide Folder, Bethesda 2014, Human Papillomavirus

Sisällys

1	Johdanto	2
2	Opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite	2
3	Mallilasikokoelma syventävänä oppimateriaalina	3
4	Gynekologinen sytologia	3
4.1	Kohdunkaulan syöpä ja HPV	4
4.2	Gynekologinen irtosolututkimus	5
4.3	Gynekologisten solumuutosten tarkastelu ja luokittelu objektilasilta	6
4.4	Papanicolaou-värjäys	7
4.5	Gynekologisen irtosolututkimuksen normaalit löydökset	7
4.6	Normaalista poikkeavat mikrobit	10
4.7	Reaktiiviset muutokset	14
4.8	Muut ei-neoplastiset muutokset	17
4.9	Levyepiteelisolujen atypiat	18
4.10	Levyepiteelikarsinoma	22
4.11	Lieriöepiteelisolujen atypiat	23
4.12	Adenokarsinoma in situ (AIS)	25
4.13	Adenokarsinoma	25
5	Mallilasikansion toteuttaminen	26
5.1	Näytteidenkerääminen ja lasien valmistaminen	26
5.2	Mallilasikansion rakenne	27
6	Pohdinta, luotettavuus ja eettisyys	31
	Lähteet	32

1 Johdanto

Sytologia on soluoppia, jossa tutkitaan solun morfologiaa, jonka avulla voidaan hahmottaa siinä tapahtuvia muutoksia (Mousa 2011). Yksi näistä tutkimuksista on gynekologian irtosolututkimus, jolla seulotaan Suomessa naisten kohdunkaulan syöpää ja sen esi-asteita ottamalla irtosolunäyte vaginasta, kohdunnapukasta ja kohdunkaulakanaavasta (Meherbano 2022).

Kohdunkaulan syövän tutkimusta aloitettiin seulomaan gynekologian irtosolututkimuksella Suomessa seulontana 1960-luvulla, jonka ansiosta muutaman vuosikymmenen jälkeen kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus Suomessa oli puoliintunut (Gibb & Martens 2011). Tätä tärkeää tutkimusta kehitetään jatkuvasti ja yksi kehittymisen askel on ollut näytteenottotavan vaihtuminen konventionaalisesta nestemäiseen, sillä sen näytteen laatu on huomattavasti parempi (Hashmi yms. 2020.)

Tästä syntyi tarve luoda gynekologinen mallilasikansio nestepapoista patologian laboratoriolle, jota voitaisiin käyttää erikoistuvien lääkäreiden, esitarkastajien ja opiskelijoiden perehdyttämiseen, sillä näytteenoton menetelmällä on vaikutusta näytteeseen.

2 Opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite

Opinnäytetyön tarkoituksena on luoda fyysinen ja digitaalinen gynekologinen irtosolunäytteiden mallilasikokoelma nestepapoista HUSLABin patologian laboratorion käyttöön. Mallilasikokoelma tavoitteena on toimia syventävänä materiaalina, mikroskopoinnin tukena erikoistuville lääkäreille, esitarkastajille. Opiskelijatkin voivat hyödyntää mallilasikansiota auttaen heitä oppimaan, sekä syventämään tietoaan gynekologisesta irtosolututkimuksesta.

Tätä kehittämistyötä ohjaavat seuraavat kysymykset :

-Mitä gynekologinen irtosolunäyte tarkoittaa

-Miten gynekologisen irtosolututkimuksen löydökset luokitellaan

-Mitä eroja konventionaalisella ja nestemäisellä näytteenotolla on

-Millainen on hyvä mallilasikokoelma

3 Mallilasikokoelma syventävänä oppimateriaalina

Gynekologisen irtosolututkimuksen diagnoosi pohjautuu vielä tällä hetkellä ihmisen toteamaan visuaaliseen poikkeukseen solun anatomiassa (Hou & Shen & Zhou & Li & Wang & Ma 2022.), jonka takia soluissa esiintyvien muutosten tarkka havainnointi ja tunnistaminen on erittäin tärkeää. Solut ja niiden rakenteiden muutokset eivät ole aina samannäköisiä mikroskoopin näkökentällä, vaan ne vaihtelevat jokaisen näytteen kohdalla. Tämän takia on tärkeää olla kattava opetusmateriaali, joka mahdollistaa saman löydöksen tunnistamisen useampaan kertaan eri näytteistä, jolloin oppia oppii tunnistamaan muutoksen eri variaatioita ja luokittelemaan ne luotettavasti, syventäen oppijan tunnistustaitoja.

Norris (2012) kirjallisuuskatsauksen mukaan visuaaliset havainnekuvat saattavat tallentua eri reittiä pitkin aivoihin, jonka takia visuaalisen informaation lisääminen teorian lisäksi auttaa oppijaa sisäistämään informaatioita, toisin vain, jos visuaalinen ja teoreettinen informaatio tukevat toisiaan. Tämän takia mallilasikansion mukana tulee digitaalinen tuotos, jossa on kirjoitettuna ylös muutoksiin olennaisesti liittyvät teoriat.

Dosherin ja Lün (2017) mukaan visuaalisten tehtävien suorituskyky paranee merkittävästi visuaalisen oppimisen kautta, jonka takia mallilasit soveltuvat erinomaiseksi havaintoharjoittelun työkaluksi. Mallilasit mahdollistavat oppijan tutustua visuaalisesti solujen morfologiaan, sekä soluissa esiintyviin muutoksiin, jonka avulla oppia pystyy sitomaan teoreettisen tiedon visuaalisiin muutoksiin. Näin oppia pystyy tunnistamaan kyseiset muutokset paremmin ja luotettavammin potilaiden näytteistä.

4 Gynekologinen sytologia

Patologia tarkoittaa tautioppia, jossa tutkitaan tulehdusten, syövän aiheuttamien muutosten, sekä soluja ympäröivän nesteen muutoksia. Patologia jaetaan kahteen osa-

alueeseen, jotka ovat Histologia eli kudospä, ja sytologia eli soluoppi. Sytologian yksi osa-alueista on gynekologia, jossa tutkitaan ja hoidetaan naisten sukupuolielinten terveyttä. (Tapanainen & Heikinheimo & Kaarin 2019; Bioanalytikkoliitto; Mousa 2011).

4.1 Kohdunkaulan syöpä ja HPV

Kohdunkaulan syöpä on maailmalla yleisin syöpä, mutta Suomessa se on harvinaistunut kohdunkaulansyövän seulonnan myötä. (Tiitinen, Aila 2022 c.) Yksi suurimmista kohdunkaulan syövän tekijöistä on HPV eli Ihmisen papillooma virus, joka tarttuu sukupuoliteitse. Arvioiden mukaan 80-90% ihmisistä sairastuu elämänsä aikana HPV-infektioon, mutta valtaosa paranee itsestään (Tiitinen, Aila 2022 b). HPV ja kohdunkaulansyöpä, sekä sen esiasteet ovat niin vahvasti linkitetty toisiinsa, että vuonna 1996 World Health Organisation julisti sen olevan merkittävä tekijä kohdunkaulan syöpään. Papillooma viruksen on todettu olevan osallisena 99.7 % levyepiteeli peräisiin kohdunkaulan syöpiin maailmassa. (Eileen 2003.)

Papilloomaviruksia on yli 200 kantaa, mutta kaikki niistä ei pysty infektoimaan sukupuolielimiä. HPV viruksia luokitellaan korkean ja matalan riskin viruksiin riippuen, kuinka vahvasti ne ovat liitettynä kohdunkaulan syöpään. Matalan riskin virukset aiheuttavat atypiaa limakalvolla ja korkean riskin viruksen infektiot lisäävät huomattavasti syövän muodostumisen todennäköisyyttä. Korkean riskin viruksista HPV 16 on yleisin korkean riskin HPV. Tutkimusten mukaan HPV 16 sairastaminen kerran elämässä viisinkertaisesti todennäköisyyden HSIL muutokseen eli syövän esiasteeseen verrattuna muihin korkean riskin HPV viruksiin, poissulkien HPV 18 joka on toiseksi yleisin korkean riskin HPV. Virus aiheuttaa benignin muutoksia soluissa hiljentämällä solujen omaa kasvua rajoittavia tekijöitä, jolloin solut pystyvät jakautumaan vaurioituneena ja kehittymään benignin soluiksi ja siitä syöväksi (Eileen 2003; Auvinen & Nieminen 2020: 730–732; Yalcin ym. 2018).

HPV-virus infektoi limakalvojen epiteelisoluja tunkeutumalla haavan tai junktioalueen kautta limakalvon tyvisoluihin. Riittävän syvät haavat tarjoavat suoran reitin tyvisoluihin. Junktiokohdassa, jossa levyepiteeli muuttuu lieriöepiteeliksi, on luonnollinen heikko

kohta, josta viruksen on helpompi päästä infektoimaan soluja. Virus ei leviä tappamalla soluja, vaan se tuottaa viruspartikkeleita solun sisällä ja piiloutuu, kunnes solu kuolee normaalin erilaistumisprosessin aikana. Tällöin viruspartikkelit leviävät ja infektoivat uusia soluja (Auvinen & Nieminen 2020: 730–732).

4.2 Gynekologinen irtosolututkimus

Gynekologinen irtosolututkimus toisella nimellä papa tutkimus on tutkimus, jossa tutkitaan emättimen pohjukan, kohdunnapukan ja kohdunkaulan alueelta solutason muutoksia, jotka voivat kieliä syövän esiasteesta. Solut otetaan joko konventionaalisella tai nestemäisellä näytteenotolla.

Konventionaalinen gynekologinen irtosolututkimuksen sivelyvalmiste koostuu kolmesta eri solunäytteestä, jotka on otettu vaginasta, portiosta, sekä kohdunkaulankanavasta. Solunäytteet siirretään näytteenottovälineistä yhdelle objektilasille, niin, että näytteenotopaikat erottuvat selkeästi objektilasilta (Arbyn & Herbert & Schenck & Nieminen & Jordan & Mcgoogan & Patnick & Bergeron & Baldaulf & Klinkhamer & Bulten & Martin-Hirsch. 2007.) Objektilasille saadut solut fiksoidaan lasille mahdollisimman nopeasti, sillä solujen kuivuminen vaikeuttaa näytteen tulkitsemista (Meherbano 2022).

Konventionaalinen gynekologisen irtosolunäytteen vahvuuksina on sen edullisuus, sekä suurempi mikroskopointialue ja solujen määrä, jonka takia sitä suositellaan vielä käytettävissä kehittyvissä maissa (Sharma & Toi & Siddaraju & Sundareshan & Halbeebullah 2016). Konventionaalisessa gynekologisessa irtosolunäytteessä solut on eroteltu näytteenotopaikan mukaan objektilasille niin, että vagina-, portio- ja endocervix-näyte ovat erillään toisistaan (Arbyn 2007).

Nestemäinen gynekologinen solunäyte otetaan yleensä yhdellä harjalla, joka kerää soluja vaginasta, kohdun suulta ja kohdunkaulankanavasta. Näytteenoton jälkeen harjaa sekoitetaan tehokkaasti säilytysnesteeseen, jotta solut irtoutuisivat harjasta nesteeseen (Meherbano 2022). Näytteestä tehdään sivelyvalmiste laitteen avulla, jonka käsittelyprosessin aikana solut irtoavat limasta, josta ne siirretään objektilisille filtteriä käyttäen. (HOLOGIC 2021)

Nestemäisen gynekologisen solunäytteen vahvuuksina on näytteiden mikroskopointi nopeus, sekä puhtaampi tausta, mutta haittapuolena on pienempi määrä soluja (Sharma 2016.) Nestemäisessä gynekologisessa irtosolututkimuksessa ei pystytä paikallistamaan mistä näytteenottokohdasta kyseinen solu on peräisin. Lisäksi nestemäisessä irtosolunäytteessä solut ovat hieman erilaisia, johtuen näytteenottomenetelmän erilaisuudesta. Nestemäisessä irtosolunäytteessä soluja ei litistetä objektilasia vasten, vaan ne säilyttävät helpommin säilytysnesteessä kolmiulotteisen muotonsa, tällä on vaikutusta mm. solun kokoon, sekä solujen tummuuteen (Abdul-Karim yms 2015: 36;52;60.)

4.3 Gynekologisten solumuutosten tarkastelu ja luokittelu objektilasilta

Solujen tarkastelun mahdollistamiseksi on solut värjättävä, jotta solujen rakenteet korostuvat ja erottuvat. Värjäys tehdään gynekologisissa irtosolunäytteissä papanicolauvärjäyksellä, joka korostaa tuman kromatiinin rakennetta, sekä värjää sytoplasman. Papanicolauvärjäykseen kuuluu myös vastavärjäys, jonka avulla voidaan erotella keski-kerroksen ja pintakerroksen soluja toisistaan. (Sathawane & Kamal & Deotale & Mankar 2022). Värjättyjä näytteitä mikroskopoidaan etsien soluille ei tyypillisiä tai muuten poikkeavia muutoksia ja löydöksiä tarkkailemalla sytoplasman koostumusta, värjäytymistä, sekä tuman muotoa ja sen rakennetta. Näitä muutoksia luokitellaan Bethesda-2014 luokituksen mukaisesti.

Bethesda-Luokitus luotiin lähes 30 vuotta sitten ja sen uusimmalla 2014 päivitetyllä versioilla pystytään luokittelemaan systemaattisesti näytteen laatua, riittävyttä ja näytteen soluissa esiintyviä muutoksia, löydöksiä, sekä niiden merkitystä (Pangarkar 2022). Luokituksessa erotellaan pääsääntöisesti solujen muutokset ei-neoplastisiin muutoksiin, johon sisältyy reaktiiviset muutokset ja infektiot. Sekä muutoksiin, joihin sisältyy syövän riski. (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus 2021.) Reaktiivisia muutoksia ovat tulehdus, regeneraatio, sekä sädetyksen ja kierukan aiheuttamat muutokset. Osa näistä muutoksista voivat vaatia seurantaa, sillä ne niitä voi olla vaikea erottaa adenokarsinoomasta. (Nieminen & Jakobsson 2019).

Muutoksissa, joihin sisältyy syövän riski ovat ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL ja karsinomat. Näissä muutoksissa on havaittavissa yleensä tuman suurentumista, tuman

muodon epäsäännöllisyyttä tai monitumaisuutta. Sytoplasmassa on usein havaittavissa liikavärjäytymistä ja koilosyyteille ominaista vaaleaa haloa sytoplasmassa. Suuresti vaurioituneissa soluissa on taipumus esiintyä hajallaan yksittäisinä soluina. (Nieminen & Jakobsson 2019; Alrajjal & Pansare & Choudhury & Khan & Shidman 2021.)

4.4 Papanicolaou-värjäys

Papanicolaou-värjäys kehitettiin 1940-luvulla syöpädiagnostiikkaa varten. Menetelmä mahdollistaa solujen tumien ja sytoplasmian selkeän erottelun värjäämällä tumat peittoaineen avulla, sekä sytoplasmian vastaväreillä, jolloin tumien happamat rakenteet värjäytyvät sinisen eri sävyillä ja sytoplasma oranssin, vaaleanpunaisen tai vihreän eri sävyillä. Värjäys soveltuu parhaiten etanolilla kiinnitettyihin sively-, solusentrifugi- ja suodatinnäytteisiin. Kuivuneissa näytteissä solujen värjäytyminen on epätäydellistä. Vaikka etanoli säilyttää solujen rakenteen hyvin, se voi samalla pienentää niiden kokoa. (Aho 2000, 142; Couture - Hafer 2004: 24-28; Sathawane & Kamal & Deotale & Mankar 2022.)

4.5 Gynekologisen irtosolututkimuksen normaalit löydökset

Naisten sukupuolielinten epiteeli on estrogeenihormonin vaikutuksen alainen, minkä vuoksi tekijät, kuten ikä ja kuukautiskierron vaihe voivat vaikuttaa irtosolututkimuksen solukuvaan. Näiden tekijöiden seurauksena normaalista solukuvasta on monta eri variaatioita, mutta ne koostuvat variaatioista huolimatta levyepiteelisoluista, metaplastisista soluista, sekä lieriöepiteelisoluista. Normaalissa solukuvassa ei ikinä ole havaittavissa syöpään tai dysplasiaan viittaavia muutoksia. (Koivuniemi 1994: 23. & Aho Heikki 2021).

Taulukko 1. Epiteelisolukon normaalit löydökset gynekologisessa irtosolunäytteessä

Epiteelisolukon normaalit löydökset	Jaottelu
Levyepiteelit	levyepiteelit voidaan erotella neljään eri kerrokseen, jotka ovat pintakerros, keskikerros, syväkerros ja tyvikerros

Metaplastiset solut	Metaplastiset solut jaetaan epäkypsiin, osittain kypsiin ja kypsiin metaplastisiin soluihin
Lieriöepiteeli	Kohdun kaulaa peittää yksirivinen lieriöepiteeli, joka koostuu limaa erittävistä soluista ja värekarvallisista soluista

Kypsässä levyepiteelisolukossa voidaan levyepiteelit erotella neljään eri kerrokseen, jotka ovat taulukon 1 mukaisesti pintakerros, keskikerros, syväkerros ja tyvikerros. Levyepiteelikerrokset verhoavat emätintä sen aukosta kohdunsuulle peittäen osittain portion.(Koivuniemi 1994: 23.)

Pintakerroksen epiteelikerros on kohdunkaulan uloin kerros. Ne esiintyvät näytteissä useimmiten yksittäin tai löysinä ryhminä. Pintakerroksen soluille on tyypillistä tuman hyvin tiivis ja pakkaantunut rakenne eli pyknoottisuus. Tuman halkaisija pintakerroksen epiteelisoluissa on 10-15 μm^2 . Solut ovat muodoltaan monikulmaisia, litteitä ja kooltaan kookkaita, sillä niissä on runsaasti sytoplasmaa, joka värjätty useimmiten eosinofiilisesti (Abdul-Karim yms 2015: 32; Koivuniemi 1994: 27.)

Keskikerroksen solut ovat pintakerroksen soluja pienempiä, mutta huomattavasti syvän kerroksen soluja suurempia. Keskikerroksen solut esiintyvät solunäytteissä yksittäin tai ryhminä. Muodoltaan ne ovat näytteessä litistyneinä monikulmaisina soluina, joiden tumalle on tyypillistä muodostaa pitkittäinen ura, joka kulkee tuman läpi. Solujen tuma on rakeinen, sekä läpinäkyvä, jonka kromaattiini on hienojakoista. (Koivuniemi 1994: 25–27; Abdul-Karim yms 2015: 32)

Keskikerroksen morfologisesti erilainen normaali solu on niin sanottu navikulaarisolu, jota esiintyy yleensä raskauden aikana, mutta myös muista syistä kuten luteaalivaiheen tai pelkän matalan estrogeenivaikutuksen yhteydessä. Navikulaarisolut ovat soluja, joissa solun reunat ovat paksuhkot ja reunoilta venemäisesti taipuneet. Solun sytoplasma värjätty keskiosistaan paikoin kellertäväksi ja solut esiintyvät ryhmissä (Koivuniemi 1994: 25–27.)

Syvän kerroksen solut eivät esiinny näytteissä yleensä muuten kuin menopaussin jälkeisissä tapauksissa. Solun tuman halkaisija on kooltaan n.50 μm^2 , mutta sytoplasma on pienempi kuin keskikerroksen soluissa. Sytoplasma on rakenteeltaan rakeisempi ja tiheämpi kuin keskikerroksen tai pintakerroksen sytoplasma (Abdul-Karim yms 2015: 33-34.)

Tyvisoluja ovat kooltaan pieniä ja niitä esiintyy harvoin irtosolunäytteenotossa, yleensä vain vaurion tai atrofian yhteydessä. Yksittäisinä solut voivat olla epätarkkarajaisia, pyöreitä tai soikeita. Tuman kromatiini on hienojakoista ja nukleolit pieniä. Sytoplasmaa on solussa niukasti. (Koivuniemi 1994: 25.)

Kohdunsuun alkuperäisen levy- ja lieriöepiteelin raja-alueella sijaitsee useimmiten muuntumisalue, jossa lieriöepiteeli on muuttunut levyepiteeliksi, tätä normaalia fysiologista ilmiötä kutsutaan metaplasiaksi. Metaplasiaa esiintyy joko koko raja-alueella eli junktiossa tai vain osassa sitä. Fysiologista prosessia aktivoi hormonaaliset tekijät, vaginan happamuus ja tulehdukset. Juuri tällä alueella kohdunkaulan karsinooma saa yleensä alkunsa. (Koivuniemi 1994: 29.)

Metaplastiset solut jaetaan epäkypsiin, osittain kypsiin ja kypsiin metaplastisiin soluihin. Epäkypsät metaplastiset solut ovat kooltaan samankokoisia kuin syvänkerroksen solut. Muodoltaan ne ovat pyöreitä, soikeita tai hyvin säilyneenä usein kulmikkaita, jolloin solunvälisillat ovat todettavissa. Tuma-sytoplasma suhde solussa on suuri ja kromatiini on tasaista, mutta usein normaalia runsaampaa. Osittain kypsät metaplastiset solut erottuvat normaaleista syvän kerroksen ja pintakerroksen soluista reunaosien tavallista tiiviimmän sytoplasmakerroksen avulla. Täysin kypsyneitä metaplastisia soluja ei voida erottaa (Koivuniemi 1994: 31.)

Kohdunkaulan limakalvoa peittää yksirivinen lieriöepiteeli, joka koostuu limaa erittävistä soluista ja värekarvallisista soluista. Limaa erittäviä soluja kutsutaan sekretorisiksi soluiksi ja niitä esiintyy enemmän kohdunkaulan limakalvolla, kuin värekarvallisia soluja (Koivuniemi 1994: 29.)

Sekretoriset solujen muoto vaihtelee lieriömäisestä pyöreään ja niiden sytoplasman rakenne on eritystoiminnan aktiivisuuden mukaan, joko hienojyväistä tai vakuulisoinnutta. Sekretorisissa soluissa, jossa tuma on litistynyt toiseen päähän kookkaiden vakuolien johdosta kutsutaan pikarisoluiksi. Sekretorisissa soluissa sytoplasma värjäytyy

tyypillisesti lievästi basofiilisesti. Tuma on muodoltaan pyöreä tai soikea, sekä sen kromatiini on hienojakoista ja tasaista. Tumassa on yleensä yksi tai kaksi nukleolia (Koivuniemi 1994: 29.)

Värekarvalliset solut ovat pienempiä kuin sekretoriset solut ja muodoltaan lieriömäisiä. Solujen värekarvat tuhoutuvat helposti, mutta karvojen tyvikappale solun päätelevyssä säilyy ja värjäytyy tummemmaksi verrattuna sytoplasmaan. Solujen tumat sijaitsevat yleensä solujen keskellä ja ovat samanlaisia kuin sekretorisissa soluissa. Lieriö solut irtoavat yleensä kookkaina epiteelikappaleina tai osittain hajoavina rykelminä, joille on tyypillistä hunajakennomainen rakenne (Koivuniemi 1994: 29.)

4.6 Normaalista poikkeavat mikrobit

Emättimen normaali mikrobiomi koostuu yleensä yhdestä vallitsevasta *Lactobacillus*-lajista, sekä noin 10–20 bakteerisuvusta (Kotaniemi-Talonen & Tommola & Hiltunen-Back & Nieminen & Puolakkainen & Rantsi & Pätäri-Sampo & Jakobsson 2021). Bethesda-2014 luokituksessa tästä poikkeavat tilat ja mikrobit ilmoitetaan raportoinnin muodossa. Taulukossa 2 on kuvattuna bethesda-2014 luokittelussa olevat mikrobilöydökset.

Taulukko 2. Normaalista poikkeavat mikrobi löydökset bethesda-2014 luokittelun mukaisesti

Mikrobi löydökset	Kriteeri	Nestemäisen ja konventionaalisen näytteen eroja
Bakteerivaginoosi (BV) ja Clue-solut	Näyttessä on Cluesoluja, sekä kokkibakteereja.	Nestemäisessä irtosolunäytteessä tausta on puhdas, toisin kuin konventionaalisisessa irtosolunäytteessä, jossa on havaittavissa bakteerikasvustoa taustalla, sekä solujen päällä.

Emättimen sekafloora	Näytteessä hallitsevana bakteerikantana on kokki-bakteerit	Nestemäisessä irtosolunäytteessä tausta on puhdas, toisin kuin konventionaalisessa irtosolunäytteessä,
Herpes simplex (HSV-2)	Irtosolunäytteessä virus näyttäytyy epiteeliperäisenä lakkamarjamaisena monitumaisena soluna, jossa tumissa kromatiin on asettunut reunoille ja itse tumat näyttävät sameilta, ontoilta ja rakenteettomilta	Nestemäisen ja konventionaalin näytteen välillä ei ole havaittavia merkityksellisiä eroja
Trichomonas vaginalis	Irtosolunäytteessä on havaittavissa Trichomonas vaginalis	Nestemäisessä irtosolunäytteessä Tricomonaksen rakenteet ovat paremmin säilyneitä mukaan lukien flagellat.
Actinomyces	Actinomyces esiintyy näytteessä rihmamaisena organismien sotkeutuneena kasana, jossa on havaittavissa haarautumista.	Actinomyces ilmenee hienompana ja herkempänä nestemäisen gynekologian näytteissä.
Sieni	Hiivat ovat muodoltaan soikeita ja kooltaan 2-5µm:n kokoisia	Nestemäisessä irtosolunäytteessä spearing/shish kebab on yleisemmin havaittavissa.

Emättimen normaalifloora koostuu suurilta osin *laktobasilli* suvun bakteereista (maitohappobasillit). Emättimen normaalifloora korvautumista anaerobisilla bakteereilla, kuten

Gardnerella vaginalis bakteerilla kutsutaan bakteerivaginoosiksi. Bakteerivaginoosi lisää henkilön riskiä saada urogenitaalisen infektion lisäksi sukupuoliteitse tarttuvia infektioita. (Abou, Chacra L & Fenollar F & Diop K 2022.) Bakteerivaginoosin kanssa yleensä ilmenee Clue-soluja, jotka ovat epiteelisoluja, joiden pinnalle on asettunut pääsääntöisesti *Gardnerella vaginalis* bakteeria muodostaen jyvärakeisia tummia soluja, jotka näyttävät ”likaiselta” (Koivuniemi 1994: 50).

Nestemäisessä irtosolunäytteessä bakteerivaginoosin tausta on puhdas, toisin kuin konventionaalisessa irtosolunäytteessä, jossa on havaittavissa bakteerikasvustoa taustalla, sekä solujen päällä (Abdul-Karim yms. 2015: 80.)

Kohdunkaulan irtosolututkimuksessa näytteissä bakteerifloora jaetaan hallitsevan bakteerityyppien mukaan normaaliflooraan tai sekaflooraan. Normaalifloorassa esiintyy hallitsevana bakteerina Döderleinen sauvabakteereja. Sekafloorassa hallitsevana bakteerina on kokkibakteerit (Koivuniemi 1994: 49). Terve mikrobi suojaa emätintä ja sisäsynnyttimiä taudinaiheuttajilta, jonka takia sekafloora altistaa esim. hiivainfektioille (Kotaniemi-Talonen 2021).

Herpesryhmän viruksista genitaalitulehdusta aiheuttaa pääsääntöisesti Herpes simplex-virus (HSV-2), jonka tavallisin tautimuoto on vaginan tulehdus, sekä rakkulainen vulva. Herpekselle tyypillisiä soluja esiintyy irtosolunäytteessä vain muutaman viikon ajan taudin infektion akuutin vaiheen aikana, jonka takia negatiivinen tulos ei sulje pois tartuntaa. Herpes simplex on tyypillisesti havaittavissa epiteeliperäisenä lakkamarjamaisena monitumaisena soluna, jossa on epäkypsä basofiilinen huntumainen sytoplasma. Tumissa kromatiin on asettunut reunoille ja itse tumat näyttävät sameilta, ontoilta ja rakenteettomilta (Koivuniemi 1994:57.)

Trichomonas vaginalis on sukupuolielimissä elävä värekarvainen alkueläin, joka siirtyy sukupuoliyhdyntäen aikana henkilöstä toiseen. *Trichomonas vaginalis* voi aiheuttaa paikallisen tulehdusreaktion, jonka seurauksena henkilöillä voi ilmetä kipua ja kirvelyä (Heikkilä & Jokinen 2000.)

Gynekologisessa irtosolunäytteessä *Trichomonas vaginalis* morfologinen ulkomuoto on ameboidin, pisaran ja soikion muotoinen, kun se on kiinnittynyt vaginan epiteelisoluihin. Papanicolauoun värjäyksessä tricomonaksen esiintyvät harmaina tai vihreinä muodostumina, joissa on pieniä punaisia granuloita ja lähellä reunaa sijaitseva heikosti

värjäytyvä tuma. Värjäysprosessi lähes aina tuhoaa trichomonaksen siimat, vaikeuttaen tunnistamista. (Koivuniemi 1994: 53; Petrin & Delgaty & Bhatt & Garber 1998.)

Trichomonas infektiot saattavat aiheuttaa soluissa pseudokoilosyöttisiä muutoksia, jossa soluille syntyy koilosyyteille olennainen halo. Tärkeä tunnistus ero pseudokoilosyytin ja koilosyytin välillä on, että pseudokoilosyyttien tumat ovat normaaleja, jonka takia ne eivät täytä LSIL luokituksen kriteereitä (Abdul-Karim yms. 2015: 145.)

Nestemäisessä irtosolunäytteessä Trichomonas vaginalikset ovat fiksaation erillaisuuden takia kooltaan pienempiä, mutta niiden nukleolit ja sytoplasma ovat paremmin visuaalisesti nähtävissä. Flagellat säilyvät todennäköisemmin, joka auttaa mikrobin tunnistamisessa (Abdul-Karim yms. 2015: 74-75.)

Actionomycestä kutsutaan sädesieneksi, vaikka se on gram-positiivinen bakteeri, joka ei tuota itiöitä. Sitä voi esiintyä gynekologisissa irtosolunäytteissä syanofiilisen värisenä rihmamaisena organismien sotkeutuneena kasana, jossa on havaittavissa haarautumista, sekä tupsumaisina pesäkkeinä tai tiiviinä kimpaleena, joiden koostumusta voidaan kuvailla vanupuikon vanun tyyppiseksi.

Actinomyces-ryhmän bakteereista *Actinomyces israeli* on kliinisesti merkittävin ja sitä esiintyy suuriltaosin vain kierukan käyttäjillä. Löydös oireettomissa potilaissa ei aiheuta muita toimenpiteitä kuin seuranta uusilla irtosolunäytteillä muutaman kuukauden päästä. Jos näytteessä on havaittavissa tulehduksellisia tai muita muutoksia on kierukan poisto antibioottikuurin kanssa on suositeltavaa (Koivuniemi 1994: 50; Evans 1993; Abdul-Karim yms. 2015: 82.)

Nestemäisen gynekologisen irtosolunäytteen käsittelyprosessi huuhtoo Actinomyces bakteerien pinnoitteen, jonka takia ne ilmenevät hienompana ja herkempänä nestemäisen gynekologian näytteissä. Neutrofiilien määrä on myös näytteessä pienempi suodatuksen takia (Abdul-Karim ym. 2015: 82.)

Lähes kaikki vaginan sieni-infektiot ovat hiivasienten aiheuttamia. Hiivasienistä yleisimpiä vaginaa infektioivia sieniä ovat *Candida* sukuun kuuluvat sienet ja ne vastaavatkin yli 70% kaikista vaginan hiiva-infektoista. Candida suvun yleisin tavattu yksilö vaginan sieni-infektioissa on *C.albicans*. (Koivuniemi 1994: 51.)

Hiivat ovat muodoltaan soikeita ja kooltaan 2-7 μ m:n kokoisia. Hiivasoluille on tunnusomaista värjäytymätön kalvo, joka muodostuu solun ympärille. Näytteissä voi olla myös havaittavissa väliseinäisiä jaokkeisia hiiva rihmoja. Nestemäisissä irtosolunäytteissä rihmojen ympärille kertyy useammin soluja. Tilanteesta käytetään englanniksi termejä kuten "spearing" tai "shish kebab" (koivuniemi 1994:51; Abdul-Karim ym. 2015: 77).

4.7 Reaktiiviset muutokset

Gynekologisella irtosolutestillä voidaan tunnistaa reaktiivisia muutoksia. Reaktiivisten muutosten haasteena on niiden samankaltaisuus adenokarsinoomasolujen kanssa, jonka takia erityisesti vahvat reaktiiviset muutokset voivat vaativaa seurantaa. Reaktiiviset solut normalisoituvat yleensä muutamassa viikossa, eikä hoito ole aina tarpeen. (Nieminen & Jakobsson 2019.) Taulukossa 3 on kuvattuna reaktiivisia muutoksia ja niiden vaikutusta näytteisiin, sekä näytteenottotapojen vaikutusta muutoksiin soluissa.

Taulukko 3. Reaktiiviset muutokset bethesda-2014 luokittelun mukaisesti

Reaktiiviset muutokset	Kriteeri	Nestemäisen ja konventionaalisen näytteen eroja
Regeneraatio	Solujenrajojen epäselvyys, tumien suurentuminen, monitumaisuus, nukleolien korostuminen	Nestemäisen ja konventionaalisen näytteen välillä ei ole havaittavia merkityksellisiä eroja
Tulehdus	Solujen tumat suurentuneita ja kaksitumaisuutta havaittavissa	Nestemäisessä tulehdus näytteessä taustaa on vähemmän, mutta solut voivat vaikuttaa tummemmilta ver-

		rattuna konventionaalisen näytteenoton soluihin.
Sädetyksen aiheuttamat muutokset	Suurentunut tuma ja sytoplasma, pienentynyt tuma-sytoplasma suhde, Vakuolioita mahdollisesti havaittavissa	Paremmiin säilynyt sytoplasma, rappeutuva tuma, tumajyvänen saattaa olla korostunut
IUD-muutos	Soluissa on havaittavissa tulehdullisia muutoksia	Nestemäisen ja konventionaalinen näytteen välillä ei ole havaittavia merkityksellisiä eroja

Regeneratiiviset solut ovat hyvin samankaltaisia, kuin adenokarsinoomasolut, jonka takia varsinkin vahvat regeneratiiviset muutokset vaativat seuranta (Nieminen & Jakobsson 2019). Ne esiintyvät usein ryhminä, joissa yksittäisten solujen rajat ovat epäselvät. Tumien koot ovat suurentuneet ja niille on tyypillistä hyperkromisuus, koon vaihtelu, sekä nukleolien korostuminen ja monitumaisuus (Koivuniemi 1994: 9-10, 57.)

Tulehduksen aikana näytteessä voidaan havaita tulehdussoluja, kuten leukosyyttejä (Kamal 2022). Näitä ei kuitenkaan luokitella Bethesda-2014 luokittelussa, sillä leukosyyttejä esiintyy myös normaalisti ilman tulehdusta kierron mukaan, eikä edes bakteerivaginoosin aikana leukosyyttejä esiinny runsaasti (Nieminen 1998.)

Tulehduksen aikana soluissa on havaittavissa tumien suurentumista, sekä välillä kaksitumaisuutta. Tumakalvo on soluissa symmetrinen ja tasainen. Tumissa voi olla havaittavissa lievää hyperkromasiaa, mutta kromatiini on tasaista ja hienorakeista.

Nukleoleita voi olla useampi näkyvissä. Solun sytoplasma on tarkkarajainen ja havaittavissa voi olla polykromasiaa, sekä vakuolisoitumista. Perinukleaariset haloja voi ilmaantua ilman perifeeristä paksuuntumista. On kuitenkin hyvä ottaa huomioon, että samoja muutoksia esiintyy tyypillisesti solujen korjauksen aikana (Abdul-Karim yms: 60.)

Nestemäisessä irtosolunäytteessä, jossa on havaittavissa tulehdusta solukasat esiintyvät enemmän pyöreinä, kolmiulotteisena ja tummempina. Konventionaalisessa irtosolunäytteessä solut litistyvät hieman, jolloin valo läpäisee ne paremmin. Tulehduksen tausta on myös voimakkaammin esillä (Abdul-Karim ym. 2015: 60.)

Sädehoito muuttaa gynekologisten solujen morfologiaa. Muutokset voivat olla havaittavissa vuosikymmeniä toimenpiteen jälkeen, jonka takia sädetyksen aiheuttamat vahvat muutokset voidaan sekoittaa syövän uusiutumiseen vuosienkin jälkeen. (Nieminen & Jakobsson 2019.) Sädehoidon aiheuttamat muutokset vaihtelevat annetun annokset, hoidon pituuden, hoitokertojen välisten aikojen, normaalien ja kasvainsolutyypit, solukon erilaistumisasteen mukaisesti (Koivuniemi 1994: 131.)

Sädetyks aiheuttaa sytoplasman vakuolisoitumista, sekä sytoplasman hajoamista. Solukoko suurenee ja muoto muuttuu epämääräiseksi, mutta solunrajat pysyvät kuitenkin terävinä. Tuman koko on soluissa suurentunut yleensä LSIL muutoksille olennaiseen kokoon ja niitä voi olla useampia. Irtosolunäytteessä soluilla on kuitenkin pieni tuma-sytoplasma suhde ja niiden sytoplasma on yleensä kaksivärinen (Abdul-Karim 146; Koivuniemi 1994: 131-132.)

Nestemäisessä gynekologisessa irtosolunäytteessä sytoplasma säilyy paremmin, jonka takia sytoplasmassa saatetaan nähdä normaalista poikkeavia outoja morfologisia muutoksia. Tuma jyvät saattavat olla hieman enemmän esillä. Solujen tumat ovat yleensä rappeutuneita ja muistuttavat hieman LSIL muutosta (Abdul-Karim yms. 2015: 69).

Kohdunsisäiset laitteen kuten kierukan käyttäjällä todetaan näytteissä suuremmalla todennäköisyydellä tulehduksellisia muutoksia, sekä laajoja metaplastisia soluja (Kaplan & Orvieto & Hirsch 1998). Soluille on tyypillistä suurempi tuma ja vakuolisoitunut sytoplasma. (Koivuniemi 1994: 53-55)

4.8 Muut ei-neoplastiset muutokset

Ei-neoplastiset muutokset ovat hyvän laatuksia, joihin kuuluu endometriumsolumuutokset, sytolyysi ja atrofia, sekä lieriösolujen esiintyminen kohdunpoiston jälkeen (Nieminen & Jakobsson 2019). Näihin muutoksiin ei liity kasvaimen riskiä. Taulukossa 4 Kuvataan kuinka ei-neoplastisia muutoksia luokitellaan Bethesda-2014 luokittelussa.

Taulukko 4. Ei-neoplastiset muutokset Bethesda-2014 luokituksen mukaisesti pois lukien lieriösolujen esiintymisen kohdunpoiston jälkeen.

Ei-neoplastisen muutoksen luokitukset	Kriteeri	Nestemäisen ja konventionaalisen näytteen eroja
Sytolyysi	Näytteessä on havaittavissa yksittäisiä paljaita ja hyväkuntoisia tumia	Nestemäisen ja konventionaalisen näytteen välillä ei ole havaittavia merkityksellisiä eroja
Atrofia	Näytteessä ei lähes ollenkaan esiinny pintakerroksen soluja	Nestemäisessä irtosolunäytteessä solun ja tuman ovat pienempiä, johtuen nopeasta fiksaatio ajasta, sekä konventionaaliselle irtosolunäytteelle tyypillisestä solujen litistymisestä

Sytolyysi on normaali tila, jossa vaginan normaaliflooran sauvat hajottavat keskikerroksen solujen sytoplasmaa muuttamalla solujen glykokeenin maitohapoksi entsyymien avulla, jolloin näytteessä on havaittavissa yksinäisiä paljaita ja hyväkuntoisia tumia.

Maitohapon muodostumisen vuoksi pH pysyy normaalin 4-5pH:n tasolla. Sytolyysi voi toisin joissakin tapauksissa olla liian voimakasta, jolloin vaginan normaalifloora tuhoaa kypsyvät solut ennen kuin ne ehtivät kypsyä pintakerroksen epiteelisoluksi, vaikka hormonaalinen tilanne edellyttäisi tätä. Tällöin on havaittavissa paljon paljaita ja hyväkuntoisia tumia (Koivuniemi 1994:27,46.)

Atrofia on tila, jossa estrogeeni-hormonin puutos limakalvoilla aiheuttaa limakalvon ohenemisen (Tiitinen 2022 a). Solutasolla se tarkoittaa solun rakennekomponenttien vähentymisestä johtuvaa solun koon pientymistä, jolla solu yrittää sopeutua ympäristön muuttuneeseen tilaan (Böhm & Kosma & Sironen 2021). Atrofisessa näytteessä pintakerroksen epiteelisoluja ei havaita lähes ollenkaan, ilman hormonaalista lääkitystä tai kasvainta (Abdul-Karim yms 2015: 49.)

Nestemäisessä irtosolunäytteessä solu ja tuma voivat olla pienempiä, johtuen nopeasta fiksaatio ajasta, sekä konventiomaiselle irtosolunäytteelle tyypillisestä solujen litistymisen puutteesta (Abdul-Karim yms 2015: 52.)

4.9 Levyepiteelisolujen atypiat

Gynekologisessa irtosolunäytteessä materiaali koostuu suuriltaosin epiteelin pintakerroksesta irronneista soluista, joiden rakenteellisia muutoksia voidaan luokitella ja käyttää hyödyksi hoidon tarjonnassa. Epiteeliatypioiden voimistuessa solujen kypsyminen pintaa kohti jää vajaammaksi, jonka takia solujen epäkypsyys ja rakenteelliset muutokset kuvaa hyvin dysplasian vahvuutta (Koivuniemi 1994: 81). Taulukossa 5 kuvataan kuinka bethesda-2014 luokittelussa luokitellaan levyepiteeliatypian voimakkuudet.

Taulukko 5. Levyepiteeliatypiat bethesda-2014 luokittelussa heikoimmasta muutoksesta vahvimpaan muutokseen

Atypia luokitukset	Kriteeri	Nestemäisen ja konventionaalisen näytteen eroja
ASC-US	Näytteessä on havaittavissa soluja, joilla on suurentunut tuma, sekä minimaalisia tuman muutoksia	Nestemäisessä irtosolunäytteessä solut voivat näyttäytyä pienemmiltä, sekä niiden tuma-sytoplasma suhde voi olla suurempi kahdenulotteisessa näkymässä, verrattuna konventionaalisen näytteenottoon, jossa solut ovat litistyneet lasiin
ASC-H	Näytteessä on havaittavissa solu, jonka tuman on suurentunut ja muoto on epäsymmetrinen. Kromatiini rakenne on oltava epä säännöllinen ja hyperkromatiittinen	Nestemäisessä irtosolunäytteessä solut voivat näyttäytyä pienempänä kuin konventionaalisisessa gynekologisessa irtosolunäytteessä
LSIL	Näytteessä on havaittavissa suurentunut tuma ja epätasaista kromatiinia tai koilosyytti	Nestemäisessä irtosolunäytteessä solut voivat olla hieman vähemmän hyperkromaattisia, mutta muuten solut eivät eroa

		konventionaalisessa näytteen LSIL soluista
HSIL	Näytteessä on havaittavissa tuma, jonka kalvo on loimuileva tai epäsymmetrinen. Kromatiini on rakenteeltaan hienojakoista tai karkeanrakeisesti pakkaantunutta	Nestemäisen gynekologian irtosolunäytteissä epänormaalit solut esiintyvät useammin yksittäin. Solut voivat sijoittua lasille erilleen muista soluista ja niiden muodostamista solukasoista

ASC-US luokitusta käytetään, kun on kyse lievästä epiteeli vauriosta, jota ei voi varmuudella luokitella reaktiiviseksi tai prealigniseksi muutokseksi. ASC-US muutokset viittaavat epänormaaleihin sytologisiin muutoksiin, jotka eivät kuitenkaan ole tarpeeksi voimakkaita levyepiteelimuutokseksi (Ndifon & Al-Eyd 2022; Aho Heikki 2021.)

Solun muutos voidaan laskea ASC-US muutokseksi, jos siinä havaittavissa suurentunut tuma-sytoplasmasuhde, sekä minimaalista tuman muutosta, kuten rakeinen kromatiini, hyperkromasiaa ja monitumaisuutta. Suurentuneet tumat ovat 2,5–3 normaalin keskikerroksen tuman kokoiseksi tai kahden metaplastisen solun tuman kokoisia, jotta sitä voidaan pitää ASC-US muutokseen viittaavana muutoksena. Sytoplasmassa voi myös olla HPV infektiioon viittaavia muutoksia, kuten huonosti määriteltävissä oleva halo, joka muistuttaa koilosyytin haloa, mutta ilman tuma muutoksia (Abdul-Karim yms 2015:105–107.) ASC-US löydöksistä 68 % paranee itsestään seurannan aikana ja invasiivisen taudin riski on vain 0,06%-0,25% (Palmroth 2016)

Nestemäisessä näytteessä ASC-US solut voivat näyttäytyä pienemmiltä, sekä niiden tuma-sytoplasma suhde voi olla suurempi kahdenulotteisessa näkymässä, verrattuna konventionaalinen näytteenottoon. Tämän eron aiheuttaa konventionaalisen irtosolunäytteenotossa tyypillinen solujen litistyminen, jossa solut ovat litistyneet lasia vasten näytteenkeruun aikana. Nestemäisessä irtosolunäytteessä solut säilyttävät enemmän

3d-muotonsa, jolloin ne voivat näyttäytyä pienemmiltä 2d näkökentässä (Abdul-Karim yms. 2015:105–107.)

ASC-H muutokset ovat muutoksia, joista ei voida pois sulkea vahva-asteista epiteeli-muutosta. ASC-H soluja esiintyy näytteessä yleensä yksittäin tai alle 10 solurykelminä. Solut ovat kooltaan metaplastisia soluja ja niiden tumat ovat suurentuneet noin 1.5–2.5 kokoisiksi. Tuma-sytoplasma suhde on noin sama kuin HSIL muutoksessa, muita ASC-H tyypillisiä solumuutoksia ovat tuman muodon epäsymmetrisyys, kromatiini rakenteen epäsäännöllisyys ja hyperkromasia (Abdul-Karim yms. 2015: 118–119.)

Nestemäisessä gynekologisessa irtosolunäytteessä ASC-H solut voivat näyttäytyä pienempänä kuin konventionaalisessa gynekologisessa irtosolunäytteessä ja niiden tumat voivat olla vain 2–3 neutrofiilin kokoisia (Abdul-Karim yms. 2015:119).

Lieväasteisessa solumuutoksessa eli LSILissä solut ovat suurikokoisia, litteitä ja niissä on runsaasti sytoplasmaa. Solut esiintyvät yksittäin tai kasoina. Muutoksia ilmenee suurimmaksi osaksi keskikerroksen ja pintakerroksen soluissa (Abdul-Karim yms. 2015:137.)

LSIL solumuutoksissa solujen tumien koko vaihtelee solujen välillä, sekä monitumaisuus on yleistä. Tumat voivat suurentua soluissa yli kolmen keskikerroksen pintasolun tuman kokoiseksi, sekä ne ovat taipuvaisia hyperkromasialle. LSIL solujen tumien kromatiini on epätasaisesti jakautunut ja se vaihtelee karhean rakeisesta tuhruiseen tai läpinäkymättömään. Tuman ulkokalvon muoto vaihtelee tasaisesta ja säännöllisesti epäsäännölliseen, joissa voi olla lovia. Tumissa ei ole yleensä havaittavissa tumajyväsiä. (Abdul-Karim yms. 2015:137–138.)

Sytoplasmassa havaittavia muutoksia ovat koilosyyteille ominainen halo tai perinukleaarinen kavitaatio, joka koostuu leveästä, jyrkästi rajatusta kirkkaasta perinukleaarista vyöhykkeestä ja tiheästi värjäytyneen sytoplasman reunasta. Näitä muutokset eivät kuitenkaan lueta LSIL muutokseksi, jollei solussa ole havaittavissa tuman muutoksia (Abdul-Karim yms. 2015:138.)

Koilosyytit ovat yleensä keskikerroksen soluja, jotka HPV on infektoinut. HPV:n infektoimille soluille kehittyä niille ominainen tumaa ympäröivä ontelomainen kirkastuma,

sekä muita LSIL:in tyypillisiä muutoksia, kuten tuman suurentuminen (Koivuniemi 1994:67-68; Krause & Neelon & Butler 2022.)

Nestemäisessä irtosolunäytteessä voidaan havaita hieman vähemmän hyperkromaattisia tumia, mutta muuten morfologiset muutokset ovat samoja kuin konventionaalisessa (Abdul-Karim yms. 2015:142.)

HSIL eli Vahva-asteinen levyepiteelimuutoksen solut esiintyvät näytteissä yksittäin ja kasoissa. Solut ovat kooltaan pienempiä kuin LSIL solut, sekä niiden sytoplasma on vähemmän kehittynyt (Abdul-Karim yms. 2015:147).

HSIL solujen tuman koon vaihtelua on laajempaa kuin LSIL solujen, mutta vaikka HSIL solun tuma olisi pienempi kuin LSIL solun niin sen sytoplasmakin on, jonka takia tuma-sytoplasman suhde on suurempi kuin LSIL muutoksen soluilla. HSIL solujen tumat ovat taipuvaisia hyperkromasiaan. Myös normaalisti värjäytyneitä, sekä hypokromaattisia soluja voi esiintyä näytteissä. Tuman ulkokalvo on useasti epäsymmetrinen ja siinä on usein havaittavissa sisennyksiä tai loveja. Tuman kromatiini jakautuu tasaisesti tumaan, mutta on rakenteeltaan hienojakoista tai karkeanrakeisesti pakkaantunutta. Tumajyvänen voi harvoin olla näkyvissä (Abdul-Karim yms. 2015:147.)

Nestemäisen gynekologian irtosolunäytteissä epänormaalit solut esiintyvät useammin yksittäin. Solut voivat sijoittua lasille erilleen muista soluista ja niiden muodostamista solukasoista (Abdul-Karim yms. 2015:155.)

4.10 Levyepiteelikarsinooma

Vuoden 2014-terminologian määritelmän mukaan levyepiteelikarsinooma on invasiivinen epiteelisyöpä, joka koostuu erilaistumisasteisista levyepiteelisoluista. Bethesda-2014 luokittelussa levyepiteelikarsinooma tyyppejä ei luokitella omiin luokkiin, vaan kaikki sijoittuvat yhdelle luokitukselle, koska tyyppien erot eivät erotu selkeästi sytologiassa näytteissä (Abdul-Karim yms. 2015:179,182.)

Levyepiteelikarsinooman soluille on tyypillistä poimuttunut ja epäsymmetrinen tuma-kalvo. Tumassa kromatiinin rakenne on karkeanrakeista ja epäsäännöllisesti jakautunutta. Tumassa tumajyvät ovat korostuneet ja esillä (Abdul-Karim yms. 2015:179,182.)

4.11 Lieriöepiteelisolujen atypiat

AGC luokitusta käytetään, kun soluissa ilmenee epätyypillisiä muutoksia, jotka ylittävät normaalin reaktiivisen ja korjaamisen muutokset. Näistä muutoksista käytetään lyhennettä atypical glandular cells (AGC), Jos kyseessä on lieriöepiteeli, johon liittyy neoplasian todennäköisyys käytetään luokitusta atypical glandular cells, favor neoplasia (AGC-FN). Muista määrittelemättömistä atyyppisistä rauhassolujen muutoksista käytetään luokitusta AGC-NOS. (Abdul-Karim yms. 2015:195; Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset Käypä hoito -suositus 2021.)

Endometrium eli kohdun sisäkalvo ja sen soluissa olevat muutokset jaetaan myös kahteen ryhmään. Samoin kuin lieriöepiteelisolut niin myös endometrium solut jaetaan luokituksiin jossa toisessa muutoksen merkitys on epäselvä ja toisessa on epäily neoplasiaasta (Abdul-Karim yms. 2015:206.)

Nestemäisissä gynekologisissa irtosolunäytteissä on otettava huomioon kuukautisten vaikutus endometriumin soluihin, sillä sen vaikutuksesta soluissa voi olla merkittävästi suurempi polymorfismi tuman koossa ja muodossa verrattuna konventionaalisen gynekologisen irtosolunäytteen soluihin. Tämän johtuu nestemäisen tekniikan tarjoamasta tarkemmasta solukuvasta, jonka takia rappeutuvat endometrium solut näkyvät paremmin (Abdul-Karim yms. 2015:208–209.)

AGC-NOS muutos on lievä lieriösolumuutos, joka tapahtuu syvällä kohdunkaulan kanavassa, jonka merkitystä ei tiedetä tai jää epäselväksi (Terveyskylä 2018; Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset Käypä hoito -suositus 2021).

Määrittelemättömistä atyyppisistä rauhassolujen muutoksia soluja esiintyy ryhmissä, kasoissa, sekä tiiviissä kasoissa, joissa solut näyttävät olevan kerroksittain, mutta solut ovat itseasiassa kiinnittyneet tyvikalvoon. Solujen tumat voivat suurentua 3–5 kertaiseksi verrattuna solulle normaalin tuman kokoon. Tuman ja sen muodon vaihtelua voi olla havaittavissa solujen välillä. Tumalle on tyypillistä lievä hyperkromasia, sekä epätasaisesti pakkaantunut kromatiini. Nukleoli voi olla myös havaittavissa. Solun sytoplasmaa on runsaasti, mutta tuman suurentumisen myötä tuma-sytoplasma suhde on suurentunut (Abdul-Karim yms. 2015:195.)

AGC-FN muutokset ovat voimakkaampia kuin AGC-NOS muutokset ja niihin liittyy epäily neoplasiasta (Terveyskylä 2018; Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset Käypä hoito -suositus 2021).

Atyyppisiä soluja, joissa neoplasia on yleistä esiintyvät nestemäisessä gynekologisessa irtosolunäytteessä kasoissa, ryhminä, sekä tiiviissä kasoissa, joissa solut näyttävät olevan kerroksittain, mutta solut ovat itseasiassa kiinnittyneet tyvikalvoon. (Abdul-Karim yms. 2015:200.)

Näiden solujen tumajyväset ovat suurentuneet ja ne ovat pitkänomaisia, sekä usein hyperkromaattisia. Tumien kromatiini on rakenteeltaan karheaa, sekä heterogeenistä. Tumassa voi mitosoin ja apoptoosin aiheuttamia muutoksia. Tuma-sytolasman suhde tumassa on suurentunut, sekä solun reunat ovat huonosti erot ovat huonosti määriteltävissä. Irtosolunäytteessä voidaan myös havaita featheringiä, sekä rosettea (Abdul-Karim yms. 2015: 200.)

Endometriumin eli kohdunsisäkalvon solukon muutos, jonka merkitys on jäänyt epäselväksi. Nämä solut esiintyvät näytteissä 5–10 ryhmissä ja niiden tumat ovat hieman suurentuneet. Soluissa on havaittavissa hyperkromasiaa, sekä tumien kromatiinin heterogeenistä rakennetta. Nestemäisessä gynekologisessa irtosolunäytteessä solujen tumien hyperkromasia, sekä tumajyväset ovat helpommin havaittavissa. (Abdul-Karim yms. 2015: 206,208.)

Endometrium solut, joissa on viitteitä neoplasiaan esiintyvät näytteissä yksittäin ja pienissä tiiviissä kasoissa. Soluille on tyypillistä tuman suurentuminen, joka heijastaa neoplasian voimakkuutta. Solukasoille on tyypillistä polaarisuuden puuttuminen, sekä solujen tumien koon vaihtelu. Tumissa on havaittavissa runsasta hyperkromasiaa, epätyypillistä kromatiinin jakautumista. Tumissa on tyypillisesti havaittavissa tumajyväinen, jonka koko heijastaa syövän tasoa suurentamalla. Sytoplasmaa on usein vain niukasti ja siinä on usein havaittavissa vakuoleita (Abdul-Karim yms. 2015: 228.)

Nestemäisessä gynekologisessa näytteessä soluille on tyypillistä suurempi tuma, sekä hienojakoinen kromatiini. Tumor diathesis on vesittynyt (Abdul-Karim yms. 2015: 229.)

4.12 Adenokarsinooma in situ (AIS)

Adenokarsinooma in situ on ei-invasiivinen esiaste adenokarsinoomalle. Adenokarsinooma in situ luokitellaan tuman suurentumisen, hyperskromasian, kromatiinin rakenteen muutosten, pseudostratificationilla ja mitoosin aktiivisuuden perusteella (Abdul-Karim yms. 2015: 211.)

Näytteessä solut tyypillisesti esiintyvät liuskoittain, laattoina, rykelminä, ja rosette-muodostelmissa. Soluille tyypillinen hunajakennomainen rakenteen puuttuminen on myös yksi merkki AIS muutoksesta. Soluja voi esiintyä yksittäinkin, mutta ne ovat harvinaisia (Abdul-Karim yms. 2015: 214.)

Solujen tumat ovat usein suurentuneet ja ne voivat olla muodoltaan myös ovaalin taipitkulaisen muotoisia. Tumassa on havaittavissa tasaisesti jakautunutta karheasti rakeista kromatiinia joka on hyperkromasinen. Tumanjyväset on havaittavissa, mutta ne ovat yleensä pienikokoisia. Mitoosiset ja apoptoosiset muutokset ovat yleisiä, sekä tuma-syttoplasma suhde on suurentunut soluissa (Abdul-Karim yms. 2015: 214.)

4.13 Adenokarsinooma

Adenokarsinooma on pahanlaatuinen kasvain, joka on joko saanut alkunsa rauhasrakenteesta tai muodostaa sitä. (Teppo 2011.) Siinä esiintyy runsaasti epänormaaleja soluja, joille on tyypillistä pylvämäinen rakenne. Soluissa olevat muutokset ovat kuitenkin osittain samoja kuin adenokarsinooma in situ soluissa. Adenokarsinoomassa on havaittavissa pleomorfiaa eli solujen ja niiden tumien koon vaihtelua solujen välillä. Tumassa kromatiini jakautuu epätasaisesti ja tumajyväset ovat suurentuneet. Tuman kalvossa on havaittavissa muodollisia muutoksia. Syttoplasma on usein hienosti vakuuloitunut (Abdul-Karim yms. 2015: 214.)

Nestemäisessä gynekologisessa irtosolunäytteessä yksittäiset adenokarsinooma solut ovat useammin säilyneet ehjinä ja hyperkromaattiset solukasat ovat taas kooltaan pienempiä, mutta tiiviimpiä, jossa kolmiulottuvuus on enemmän läsnä kuin perinteisessä näytteessä. Solujen tumien kromatiini voi olla karkeaa tai hienorakeista, mutta kum-

massakin tapauksessa tumajyväset ovat korostuneet. Solujen morfologisista muutoksista feathering, rosettes, ja cell strips ilmenevät hienovaraisemmin nestemäisissä näytteissä (Abdul-Karim yms. 2015: 215.)

5 Mallilasikansion toteuttaminen

Toiminnallinen opinnäytetyö on yksi tutkimusmenetelmän vaihtoehto, jonka tavoitteena on luoda toiminnallinen tuotos (Metropolia 2020). Tässä opinnäytetyössä tuotos on mallilasikansio, sekä digitaalinen tuotos.

Tuotoksen tarkoitus toiminnallisissa opinnäytetöissä on ratkaista jokin ongelma ja/tai kehittää alan käytäntöjä (Metropolia 2020). Tässä opinnäytetyössä tullaan kehittämään materiaali, jota voidaan käyttää erikoistuvien lääkäreiden, esitarkastajien ja opiskelijoiden kouluttamiseen, sekä mikroskoppoinnin apuna.

5.1 Näytteidenkerääminen ja lasien valmistaminen

Mallilasikansion lasit saatiin HUS Meilahden patologian osastolta ylijäämä näytteistä, jossa tutkimuksesta jäljelle jäänyt näyte siirrettiin syrjään opinnäytetyötä varten. Henkilökunta peittivät ja korvasivat tunniste tiedot juoksevilla numeroilla, niin ettei opinnäytetyön tekijällä ollut pääsyä tai mahdollisuutta nähdä henkilötietoja. Näytteitä kerättiin 1.6.2023-17.8.2023 aikaväliltä ja ne valmistettiin HOLOGIC:in Thinprep 5000 laitteella manuaali ohjelmalla, joka mahdollisti näytteiden ajamisen ilman henkilötunnuksia. Näytteisiin lisättiin tarvittaessa valmistajan fiksaatio nestettä, jotta laitteen vaatima näytteen minitilavuus täytyisi, jokaisen näytteen kohdalla. Tämän jälkeen lasit värjättiin papanicolaou-värjäyksellä ja päällystettiin laboratorion käytäntöjen mukaisesti.

Seuraavana päivänä näytteet mikroskoipoitiin 10x objektiivilinssillä yleissilmäyksellä, etsien mahdollisia mallilasi kappaleita. Kun mikroskoppoinnin aikana havaittiin solu tai löydös, joka haluttiin mahdollisesti ottaa osaksi mallilasikansion mallisoluja, otettiin käyttöön 40x objektiivilinssi, jolla saatiin tarkemmin näkyville solunmorfologia. Laadulliset ja edustavat muutokset otettiin osaksi mallilasikansiota. Muutosten lopullisen luokittelun varmistu ja päätti patologian laboratorion syventävän koulutuksen saanut henkilökunnan jäsen.

Muutokset ja löydökset, joita haluttiin käyttää osana mallilasikansiota, merkattiin lasille tussia käyttäen, piirtämällä solujen ympärille rinkuloita. Tussia päädyttiin käyttämään, kun kyseiseen tehtävään tarkoitettuihin objektiivirevolveriin kiinnitettävät leimat eivät toimineet laadukkaasti, jolloin lasille jäi joko liian paljon mustetta, joka johti musteen leviämiseen tai lasille ei jäänyt ollenkaan mustetta. Lasien muutokset, sekä löydökset kirjattiin ylös ja numeroitiin uudelleen loogisempaan järjestykseen. Kaikki kerätyt näytteet eivät täyttäneet kriteereitä mm. liian vähäisen solumäärän tai puuttuvien löydösten takia. Karsittuja näytteitä oli yhteensä vain kolme, jolloin jäljelle jäi 46 näytettä. Mallilasit jaettiin mallilasien voimakkuuden perusteella kolmeen eri mallilasikansioon.

5.2 Mallilasikansion rakenne

Mallilasikansioita on yhteensä kolme. Ensimmäinen kansio koostuu näytteistä, joissa ei ole havaittavissa epiteelisoluatypiaa, mutta voivat sisältää löydöksiä kuten actinomyces ja bakterielli vaginooosi. Lievemmat atypiat, sekä niiden epäilyt kuten ASC-US ja AGC-NOS sijoitettiin mallilasikansioon kaksi. Kaikki voimakkaammat atypiat sijoitettiin kansioon kolme. Kansioden kanteen on kuvan 1 mukaisesti kiinnitetty informatiivinen seloste, jossa on eri fonttikoilla kirjoitettu mallilasikansion informaatio. Isoimmalla fonttikoolla on kirjattu mallilasikansion numero, toiseksi suurimmalla kansion sisältävät epiteelisoluatypia tyypit ja pienimmällä muut löydökset, kuten mikrobilöydökset tai reaktiiviset muutokset.

1

Ei epiteelisolutyypiaa

Actinomyosis
 Atrofia
 Bakterielli vaginooosi
 Inflammatio
 Metaplasia
 Regeneraatio
 Sekaflora
 Sieni
 Sytolyysi

3 _____
 4 _____
 5 _____
 6 _____
 7 _____
 8 _____
 9 _____
 10 _____

•INDEX•

11 _____
 12 _____
 13 _____
 14 _____
 15 _____
 16 _____
 17 _____
 18 _____
 19 _____
 20 _____

Property of

Kuopion yliopistollinen sairaala
 KYS-Kuvantamiskeskus
 Klininen patologian yksikkö
 C4500, Rak. 1B, 3. krs
 PL 100
 70029 KYS

VWR
 Cat. No. 82020-913

Kuva 1. Kuva mallilasikansion kansikuvasta, johon on merkitty vasempaan yläkulmaan mallilasikansion numero 1, sekä tekstinä kirjoitettu mitä epiteeliatyypioita kansioista löytyy ja muita löydöksiä mitä kyseinen mallilasikansio pitää sisällään

Mallilasikansion sisälle on kuvan 2 mukaisesti kiinnitetty informaatio laput, joissa kerrotaan mitä jokaisessa lasissa on. Näin henkilöiden on helppoa löytää, sekä tietää mitä missäkin lasissa on ja missä niiden paikat ovat.



Kuva 2. Kuva avatusta mallilasikansioita, jonka sisälle on kiinnitetty printattu informaatiolaput, joissa on numeroitu lasit ja avattu niiden sisältöä.

Mallilasikansion lisäksi yksikölle tehtiin sähköisen tiedosto, jossa lasit ovat luokiteltu kuvan 3 mukaisesti. Sähköinen tiedosto koostuu Mallilasiluettelosta, teoriaosuudesta, sekä mallilasesitietojen osuudesta. Teoria osuudessa käydään läpi bethesda-2014 luokittelun kriteerejä, sekä tuodaan esille nestemäisen ja konventionaalisen näytteenottotavan vaikutusta näytteeseen.

<u>Nu- mero</u>	<u>Diagnoosi 1</u>	<u>Diagnoosi 2</u>	<u>Diagnoosi 3</u>	<u>Diagnoosi 4</u>	<u>Mallilasikansiot</u>
1	Ei epiteelisoluatypiaa				1
2	Ei epiteelisoluatypiaa				
3	Ei epiteelisoluatypiaa				
4	Ei epiteelisoluatypiaa				
5	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Atrofia</u>			
6	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Inflammatio</u>			
7	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Inflammatio</u>			
8	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Sytolyysi</u>			
9	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Sytolyysi</u>			
10	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Sytolyysi</u>			
11	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Metaplasia</u>			
12	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Atrofia</u>	<u>Sekafloora</u>	<u>Inflammatio</u>	
13	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Sieni</u>			
14	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Bakterielli vaginoosi</u>			
15	Ei epiteelisoluatypiaa	<u>Bakterielli vaginoosi</u>	<u>Actinomyces</u>	<u>Regeneraatio</u>	
16	ASC-US				2
17	ASC-US				
18	ASC-US	<u>Atrofia</u>			
19	ASC-US	<u>Regeneraatio</u>			
20	ASC-US	<u>Sieni</u>	<u>Sekafloora</u>	<u>Inflammatio</u>	
21	ASC-US	<u>Bakterielli vaginoosi</u>	<u>Metaplasia</u>		
22	ASC-US	<u>Inflammatio</u>	<u>Regeneraatio</u>	<u>Parakeratoosi</u>	
23	ASC-US	<u>HPV-Viite</u>			
24	ASC-US	<u>HPV-Viite</u>			
25	ASC-US	<u>HPV-Viite</u>			
26	ASC-US	<u>AGC-NOS</u>			
27	ASC-H				3
28	ASC-H				
29	ASC-H	<u>Inflammatio</u>			
30	ASC-H	<u>Inflammatio</u>			
31	ASC-H	<u>AGC-NOS</u>			

Kuva 3. Kuva mallilasikansioden sisällysluettelosta, jossa mallilasit ovat lajiteltuna mallikansioihin ja mallilasien löydökset ovat merkittynä omille riveillensä.

Sähköisen tuotoksen mallilasikansion sisällysluettelon taulukkoa painamalla tiedosto siirtyy automaattisesti kohtaan, jossa selitetään kyseisen löydöksen ilmeneminen näytteessä, sekä minkälaisia vaikutuksia nestemäisellä näytteenottotavalla on solujen morfologiaan verrattuna konventionaaliin näytteenoton soluihin. Painamalla lasin numeroa pääsee suoraan sivulle, jossa kyseisen lasin esitiedot ovat kirjattu ylös. Tämän mahdollistaa Wordin linkki ominaisuus, jolla voidaan muodostaa linkkejä kappaleiden otsikoihin tiedoston sisällä. Yksikön opinnäytetyöstä vastaava ohjaaja lisää esitiedot tiedostoon jälkeinpäin, sillä opinnäytetyön tekijällä ei ole oikeuksia päästä katsomaan tai käsittelemään potilastietoja.

6 Pohdinta, luotettavuus ja eettisyys

Mallilasikansioista on käytännöllinen, ja tehtävänsä sopiva, mutta sen kattavuus jäi vajaan harvinaisimpien muutoksien kohdalta. Se on kuitenkin ymmärrettävää, sillä muutoksia ei tullut vastaan näytteiden keruun aikana, eikä opiskelijalla ollut lupaa nähdä tai käsitellä henkilötietoja, joka vaikutti opinnäytetyön mallilasien keräämisen lähestymistapaan arkistojen käytön osalta, sillä arkistoitujen laseissa on henkilötietoja, jonka takia niiden käyttö, sekä jäljitettävyyden olisi huomattavan haastavaa vaarantamatta kyseisten näytteiden jäljitettävyyttä. Arkistoitujen näytteiden jäljitettävyyden on tärkeää, sillä jos seulonassa on huomattavissa syövänsä esiasteita on tavan omaista käydä katsomassa, oliko muutos jo näkyvissä aikaisemmissa.

Opinnäytetyössä ei ole tehty varsinaista tutkimusta, jonka luotettavuutta voitaisiin arvioida, mutta mallilasikansiota voidaan arvioida ja kyseenalaistaa samalla tavalla kuin tutkimuksellista aineistoa. Opinnäytetyön tekemisen yhteydessä on varmistettu mallilasikansion ja digitaalisen materiaalin luotettavuus suosimalla uusia ja luotettaviksi todettuja tutkimuksia tietoperustan rakentamisessa. Lisäksi tietopohjan ja mallilasien oikeellisuuden on tarkastanut patologian laboratorion ammattilainen. Mallilasit on valmistettu ja käsitelty akkreditoitussa laboratoriossa laboratorion ohjeiden ja käytäntöjen mukaisesti koulutetun henkilökunnan ohjeistuksessa, sekä valvonnassa. Mallilasien luokittelussa on käytetty Bethesda-2014-järjestelmää, joka on kansainvälisesti hyväksytty menetelmä gynekologisten irtosolunäytteiden luokittelussa, koska samoista muutoksista voi olla eri voimakkuuksia, on käytössä useampia mallilaseja muutosta kohden.

Opinnäytetyössä sitoudutaan myös noudattamaan bioanalytikkoliiton asettamia kliinisen laboratoriotyön eettisiä ohjeita käsitellessä biologista näyttemateriaalia näytteen luovuttajan yksityisyyttä ja oikeuksia kunnioittaen, sekä sitoutumalla salassapitovelvollisuuteen (Bioanalytikkoliitto 2017).

Tietoperustan eettisyyden varmistamiseksi opinnäytetyössä on sitouduttu noudattamaan tutkimuseettisen neuvottelukunnan toteamia hyvän tieteellisen käytäntöjä kiinnittämällä erityisesti huomiota siihen, että muiden tutkijoiden töitä kunnioitetaan viittamalla asianmukaisesti heidän artikkeleihinsa, sekä hakemalla tarvittavat tutkimusluvut (TENK 2021).

Lähteet

Abdul-Karim, Fadi & Birdsong, George & Chelmow David & Chhieng, David & Cibas, Edmund & Darragh, teresa & Davey, Diane & Henry, Michael & Khalbuss, Walid & Kurzyc, Daniel & Mody, Dina & Moriarty, Ann & Palefsky, Joel & Powers, Celeste & Russell, Donna & Schiffman Mark & Sidaway, Mary & Staas, Paul & Stoler, Mark & Tabbara, Sanna & Waxman, Alan & Wentzensen, Nicolas & Solomon, David 2015 . Toimitajat: Nayer,Ritu & Wilbur, David. The Bethesda System for Reporting Cervical cytology. kolmas painos. Julkaisia: Springer Cham.

Abou, Chacra L & Fenollar F & Diop K 2022. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? Front Cell Infect Microbiol. Verkkodokumentti.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8805710/>> Viitattu 28.3.2023

Aho, Heikki. 2000: Sytologiset värjäykset. Teoksessa Tenhunen, Raimo (toim.): Moodi. 4-5. Helsinki: LabQuality Oy

Aho, Heikki 2021. Sytologinen Bethesda-järjestelmä kohdunkaulan premalignien ja malignien muutosten luokittelu. Teoksessa Mäkinen, Markus & Arola, Johanna & Leivo, Ilmo & Paavonen, Timo & Ristimäki, Ari & Sironen, Reijo & Kholova, Ivana & Kronqvist, Pauliina & Mäyräpää, Mikko & Pohjanen, Vesa-matti & Rauramaa, Tuomas. Patologia. Kustannus Oy Duodecim. Verkkodokumentti <<https://www.oppiportti.fi/op/pat00739/do>>. Viitattu 21.3.2023

Alrajjal, Ahmed & Pansare, Vaishali & Choudhury, Moumita & Khan, Mir & Shidham, Vinod 2021. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. Pubmed.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8326095/>> Viitattu 16.3.2023

Auvinen, Eeva & Nieminen Pekka 2020. Papilloomavirukset. Teoksessa Heikkinen, Terho & Järvinen, Asko & Meri, Seppo & Vapalahti, Olli & Vuopio, Jaana (toim.) Mikrobiologia. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet 1. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 729–748.

Bioanalytikkoliitto. Kliininen Histologia ja sytologia. <<https://www.bioanalytikkoliitto.fi/mika-ihmeen-bioanalytikko/bioanalytikon-koulutus/erikoisalat/kliininen-histologia-ja-sytologia/>> Viitattu 15.3.2023

Bioanalytikkoliitto 2017. Bioanalytikon laboratoriohoitajan eettiset ohjeet. Verkkodokumentti. <https://www.bioanalytikkoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+periaatteet_FI_print_2017.pdf> Viitattu 20.2.2023

Böhm, Jan & Kosma, Veli-Matti & Sironen, Reijo 2021. Atrofia. Teoksessa Mäkinen, Markus & Arola, Johanna & Leivo, Ilmo & Paavonen, Timo & Ristimäki, Ari & Sironen, Reijo & Kholova, Ivana & Kronqvist, Pauliina & Mäyräpää, Mikko & Pohjanen, Vesa-matti & Rauramaa, Tuomas Patologia. Kustannus Oy Duodecim. Verkkodokumentti <<https://www.oppiportti.fi/op/opk04515>>. Viitattu 21.3.2023

Couture, Rick – Hafer, Laurie J. 2004. Staining Methods: Nucleus and Cytoplasm. Teoksessa Wulff, Sonja (toim.): Guide to Special Stains. California. DakoCytomation. 24–28

Dosher, Barbara & Lu, Zhon-Lin 2017. Visual Perceptual Learning and Models. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691499/>> Viitattu 6.3.2023

Eileen, Burd 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. National Library of Medicine. Verkkodokumentti. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>> Viitattu 9.2.2023

Norris, Elisabeth 2012. The constructive use of images in medical teaching: a literature review. Journal of the royal society of medicine. Verkkodokumentti < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365786/>>. Viitattu 1.5.2024

Evans DT 1993. Actinomyces Israelii in the female genital tract: a review. Genitourin Med. Verkkodokumentti. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8444484/>> Viitattu.28.2.2023

Gibb, Randall & Martens, Mark 2011. The Impact of Liquid-based cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer. National Library of Medicine. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101960/>> Viitattu 3.2.2023

Hashmi,Atif & Naz, Samreen & Ahmed, Omer & Yaqeen,Rafay,Syed & Irfan, Muhammad & Asif, Gnahi & Kamal, Anwar & Faridi,Naveen. 2020. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. National Library of Health. Verkkodokumentti. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834527/>> Viitattu 5.2.2023

HOLOGIC 2021. Thinprep 5000 system instructions for use. Verkkodokumentti < <https://www.hologic.com/file/111711/download?token=h9-sQbpF> >. Viitattu 1.2024

Arbyn & Herbert & Schenck & Nieminen & Jordan & Mcgoogan & Patnick & Bergeron & Baldaulf & Klinkhamer & Bulten & Martin-Hirsch. 2007. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. Wiley online Library, Cytopathology. Verkkodokumentti.<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2303.2007.00464.x>> Viitattu 12.1.2024

Hukkanen, Veijo & Seppänen, Mikko 2010. Herpes simplex –virukset. Teoksessa Hedman & Klaus, Heikkinen & Terho, Huovinen & Pentti, Järvinen & Asko, Meri & Seppo, Vaara & Martti (toim.) 2010. Mikrobiologia. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 1. 1.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim

Heikkilä, Annaleena & Jokinen, Camille 2000. Trikomoniaasin hoito- entä jos nitroimidatsolit eivät sovi? Lääketieteellinen aikakauskirja duodecim. Verkkootikeli. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo91383>>. Viitattu 17.3.2023

HUS. Tutkimuslupa, opinnäytetyön tutkimuslupa ja tietolupa. HUS. <<https://www.hus.fi/tutkimus-ja-opetus/tutkijan-ohjeet/tutkimuslupa-opinnaytetyon-tutkimuslupa-ja-tietolupa>> . Viitattu 27.3.2023

HUSLAB 2022. Gynekologinen irtosolututkimus, seulonta. Huslab tutkimusohjekirja. <<https://huslab.fi/ohjekirja/4045.html>> Viitattu 18.2.2023

Meherbano, kamal 2022. Pap Smear Collection and Preparation: Key points, National Library of Medicine. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063692/>> Viitattu 2.2.2023

Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä. Kaikki syövästä. Syöpäjärjestö. Verkkodokumentti. <<https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/kohdunkaulan-syopa/>> Viitattu 20.2.2023

Kaplan B & Orvieto R & Hirsch M & Rabinerson D & Braslavski D & Bar-Hava I & Ben-Rafael Z. The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine Pap smear testing. Eur J Contracept Reprod Health Care. Verkkodokumentti. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9710710/>> .Viitattu .12.4.2023

Koivuniemi, Ari (toim.) 1994. Kliininen sytologia. Irtosolu-, harjairtosolu- ja ohutneula-biopsiatutkimukset. 1.painos. Forssa: Kandidaattikustannus Oy.

Kotaniemi-Talonen, Laura & Tommola, Päivi & Hiltunen-Back, Eija & Nieminen, Pekka & Puolakkainen, Mirja & Rantsi, Tiina & Pätäri-Sampo, anu & Jakobsson, Maija 2021. Tavallisimmat emättimen mikrobiologiset tutkimukset- mitä, miksi ja milloin? Lääketieteen aikakausikirja Duodecim. Verkkodokumentti. <<https://www.duodecim-lehti.fi/duo15912>> Viitattu 6.4.2023

Krause, Katherine & Neelon, Daniel & Butler, Samantha 2022. Koilocytosis. National Library of Medicine. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532958/>> Viitattu 23.3.2023

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus 2021. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim. <<https://www.kaypa-hoito.fi/hoi50049?tab=suositus>>. Viitattu 1.3.2023

Teppo, Lyly 2011. Syöpäsanasto. Kaikki syövästä. <<https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopasanasto/>>. Viitattu 11.4.2023

Metropolia 2020.Toiminnallisen opinnäytetyön erityispiirteitä. Verkkodokumentti. <<https://wiki.metropolia.fi/pages/viewpage.action?pageId=57182852>> Viitattu 20.2.2023

Mousa A. Al-Abbadi 2011. Basics of cytology. National Library of Medicine. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507055/>> Viitattu 20.2.2023

Ndifon, Cornelia & Al-Eyd, Ghaith 2022. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Pubmed. Verkkodokumentti <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491671/>> Viitattu 31.3.2023

Nieminen, Pekka 1998. Miten Papa-lausuntoa tulee lukea. Duodecim aikakauskirja. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo80254>>. Viitattu 27.3.2023

Nieminen, Pekka & Jakobsson, Maija 2019. Diagnoosi ja raportointi. Teoksessa Tapanainen, Juha (toim.) 2019. Naistentaudit ja synnytykset. Kustannus Oy Duodecim. <<https://www.oppiportti.fi/op/opk04496>> Viitattu 24.3.2023

Palmroth, Johanna 2016. Jatkotukimukset ja -toimenpiteet ASC-US-löydöksissä. Käypähoito. Verkkodokumentti <<https://www.kaypahoito.fi/nak07320>> Viitattu 31.3.2023

Pangarkar, Meena 2022. The Bethesda System for reporting cervical cytology. National Library of Medicine. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9168399/>>. Viitattu 3.2.2023

Peda. Oppimistyyli. <<https://peda.net/kangasala/pikkolan-koulu/opo/7-lk/7b/oppilaan-ohjaus/op/oppimistyyli#top>> Viitattu 6.3.2023

Petrin, Dino & Delgaty, Kiera & Bhatt, R & Garber, 1998. Clinical and Microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. Verkkodokumentti <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC106834/>>. Viitattu 17.3.2023

Sharma, Jyotsna & Toi, Pampa & Siddaraju Neelaiah & Sundareshan, Malliga & Habeebullah, Syed 2016. A comparative analysis of conventional and SurePath liquid-based cervicovaginal cytology: A study of 140 cases <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881410/>>. Viitattu 6.3.2023

Sathawane, Prajakta & Kamal, Meherbano & Deotale, Pramodini & Mankar, Hirikini 2022. Nuances of the Papanicolaou stain. Cytojournal. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345133/>> .Viitattu 24.3.2023

Solunetti 2006. Patologia. Verkkodokumentti <<https://www.solunetti.fi/fi/patologia/etusivu/>>

Tapanainen, Juha & Heikinheimo, Oskari & Mäkikallio, Kaarin 2019. Naistentaudit ja synnytykset. Duodecim oppiportti. <<https://www.oppiportti.fi/op/opk04496>> Viitattu 14.3.2023

TENK 2021. Hyvä tieteellinen käytäntö (HTK). Verkkodokumentti. <<https://tenk.fi/fi/tiede/devilppi/hyva-tieteellinen-kaytanta-htk>> Viitattu 20.2.2023

Terveyskylä 2018. Irtosolumuutoksen tutkimus. Verkkodokumentti <<https://www.terveyskyla.fi/naistalo/gynekologinen-terveys/kohdunsuun-irtosolumuutokset-papa/irtosolumuutoksen-tutkiminen>> . Viitattu 12.3.2023

Tiitinen, Aila 2022 a. Papakoe. Duodecim Terveyskirjasto. Verkkodokumentti <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00161>> Viitattu 21.3.2023

Tiitinen, Aila 2022 b. Papilloomavirus (HPV) ja kondylooma naisella. Duodecim. Verkkodokumentti < <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00162>>. Viitattu 4.1.2024

Tiitinen, Aila 2022 c. Kohdunkaulan syöpä. Duodecim. Verkkodokumentti. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00144>>. Viitattu. 1.5.2024

Yalcin, Ibrahim & Sari, Mustafa E. & Sahin, Hanifi & Gultekin, Murat & Gungor, Tayfun & Meydanli, Mehmet M. 2018. Colposcopic biopsy findings among women with either HPV-16 only or HPV-18 only who have normal cervical cytology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 143 (3). 300–303.

Xin,Hou & Guangyang, Shen & Tian, Wang & Xiangui, MA. 2022. Artificial intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. PubMed Central. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8963491/>>. viitattu 20.3.2024