

Julia Lokkila ja Kristiina Rikkinen

# Perifeerisen sivelyvalmisteen valkosolulöydökset veritaudeissa

Kuvallinen hematologian opiskelu- ja opetusmateriaali

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Bioanalyttikko (AMK)

Bioanalytiikka

Opinnäytetyö

16.11.2017

Tekijät Otsikko  Sivumäärä Aika	Julia Lokkila, Kristiina Rikkinen Perifeerisen sivelyvalmisteiden valkosolulöydökset veritaudeissa. Kuvallinen hematologian opiskelu- ja opetusmateriaali 41 sivua 16.11.2017
Tutkinto	Bioanalyttikko (AMK)
Koulutusohjelma	Bioanalytiikan koulutusohjelma
Suuntautumisvaihtoehto	Bioanalytiikka
Ohjaaja	Lehtori Heidi Malava
<p>Työn tarkoituksena oli tuottaa kuvallista oppimateriaalia Metropolian bioanalyttikko-opiskelijoille. Hematologian kurssilla oppimistavoitteita ovat muun muassa normaaleiden solujen sekä patologisten muutosten erottaminen veren perifeerisestä sivelyvalmisteesta. Kuvaoppaan tavoitteena on tukea opiskelijaa solujen tunnistamisen oppimisessa. Kuvat auttavat opiskelijaa havainnollistamaan opittua teoriatietoa. Työn toimeksiantaja on Metropolia ammattikorkeakoulu. Kuvasimme solut kuvaopasta varten hematologian luokassa olevalla mikroskooppikameralla, josta otetut kuvat tallentuivat suoraan muistitikulle. Käytimme solujen kuvaamiseen koulun opetuskäytössä olevia sivelyvalmisteita. Kuvaoppaaseen valittujen kuvien kriteereitä olivat niiden selkeys ja sopivuus oppimateriaaliksi.</p> <p>Toiminnallinen opinnäytetyö koostuu raportista ja tuotoksesta. Opinnäytetyön tuotoksia ovat kuvaopas sekä Powerpoint-esitys. Kuvaopas sisältää kuvia akuuttien ja kroonisten leukemioiden, myelodysplastisten oireyhtymien, myelooman, karvasoluleukemian, Sézaryn oireyhtymän sekä bakteeri- ja virusinfektioiden tyypillisimmistä valkosolulöydöksistä. Kuvaoppaassa on myös teoriaa veritaudeista. PowerPoint-esitys sisältää samoja kuvia kuin kuvaoppaassa, mutta on teoriaosuudeltaan kuvaopasta tiivistempi.</p> <p>Opiskelijat voivat käyttää kuvaopasta hematologian luokassa solujen itsenäiseen tunnistukseen. Sen avulla opiskelija voi verrata mikroskoopissa näkemiään soluja kuvaoppaan soluihin. Opettaja voi käyttää PowerPoint-esitystä opetuksessaan omien opetusmateriaaliensa tukena. PowerPoint-esityksen voi laittaa Moodle-alustalle, jossa se on saatavilla myös itsenäiseen opiskeluun. Jatkokehitysmahdollisuutena työtä voisi täydentää lisäämällä kuvia myös punasolumuutoksista. Myös muista työn ulkopuolelle jätetyistä veritaudeista voisi tehdä vastaavan kuvaoppaan.</p>	
Avainsanat	oppimateriaali, sivelyvalmiste, hematologia, valkosolu, kuvaopas

Authors Title Number of Pages Date	Julia Lokkila, Kristiina Rikkinen The White Blood Cell Findings of Peripheral Blood Smear in Blood Disorders. The Visual Learning and Teaching Material. 41 pages 16 November 2017
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Specialisation option	Biomedical Laboratory Science
Instructor	Heidi Malava, Senior Lecturer
<p>The purpose of this bachelor's thesis was to create visual learning material for biomedical laboratory scientist students. Microscopic identification of normal and abnormal blood cells is a part of hematology studies. The aim of this thesis was to support the students with the learning process of microscopic cell differentiation. The principal of the work is Metropolia University of Applied Sciences. The white blood cells were photographed by using a microscopic camera in a hematology class, from which the photos were recorded directly to the memory stick. The peripheral blood smears which we used in our thesis were owned by the school. The criteria for the selected photos were their clarity and suitability for teaching purposes.</p> <p>The functional thesis consists of a report and a product. As the result of the functional part we created a photo guide and a PowerPoint presentation. The photo guide includes photos of the most typical white blood cell findings of the selected blood diseases and a theoretical part based on the thesis report. The selected blood disorders were acute and chronic leukemias, myelodysplastic syndromes, myeloma, hairy cell leukemia and Sézary disease. The bacteria and viral infections are not blood diseases, but they were selected as well. In addition to the images the photo guide includes theoretical information of the blood disorders. The PowerPoint presentation is very similar to the photo guide, but it has less theory.</p> <p>The students may use the photo guide in the class of hematology to independently identify blood cells. The photo guide gives the students the opportunity to compare the cells they see in the microscope to the cells in the photo guide. The teacher may use the PowerPoint presentation in teaching as an additional content. It is possible to put the PowerPoint presentation on Moodle platform, where it is available for independent studying. In the future, the work could be developed by adding images of red blood cell abnormalities. Similar work could be done regarding the blood disorders which we didn't include in our thesis.</p>	
Keywords	learning material, blood smear, hematology, white blood cell, photo guide

## Sisällys

1	Johdanto	1
2	Opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite	3
3	Hematologia oppiaineena	4
4	Hematopoieesi	4
4.1	Granulopoieesi	6
4.2	Monopoieesi	8
4.3	Lymfopoieesi	8
4.4	Erytrosyytit	10
4.5	Trombosyytit	10
5	Perifeerisen veren sivelyvalmiste	11
5.1	MGG-värjäys	12
5.2	Mikroskopointi	12
6	Veritautien syntymekanismi	13
7	Solulöydökset veritaudeissa sekä virus- ja bakteeri-infektioissa	14
7.1	Akuutit leukemiat	14
7.1.1	Akuutti myeloinen leukemia	16
7.1.2	Akuutti lymfaattinen leukemia	17
7.2	Krooninen lymfaattinen leukemia	18
7.3	Krooninen myeloinen leukemia	19
7.4	Karvasoluleukemia	21
7.5	Myelodysplastiset oireyhtymät	22
7.6	Sézaryn oireyhtymä	24
7.7	Myelooma	25
7.8	Bakteeri- ja virusinfektiot	26
8	Oppimateriaalin laatiminen	27
8.1	Toiminnallinen opinnäytetyö	27
8.2	Oppimateriaali	28
8.3	Kuvan käyttö opetuksessa	29
8.4	Oppimateriaalin laatu	29
8.5	Oppimistyylit	31

9	Työn toteutus	32
9.1	Kuvaoppaan rakenne	33
10	Pohdinta	34
10.1	Luotettavuus ja eettisyys	35
10.2	Tavoitteiden saavuttaminen	36
	Lähteet	37

## 1 Johdanto

Verisolujen morfologinen arviointi ja leukosyyttien erittelylaskenta ovat merkittävässä osassa veritautien alustavassa diagnostiikassa. Perifeerisen veren sivelyvalmiste on objektilasille tehty sively, johon käytetään kapillaari- tai laskimoverta. Valkosolujen erittelylaskenta tehdään May-Grünwald-Giemsan värjäyksellä värjätystä veren sivelyvalmistesta. Verisoluanalyysaattorit tekevät nykypäivänä suurimman osan verisolututkimuksista ja erittelylaskennoista, mutta ne eivät kuitenkaan kykene tunnistamaan kaikkia patologisesti merkittäviä tai morfologialtaan eli ulkonäöltään poikkeavia soluja. Sen vuoksi on tärkeää tarkastaa analysaattorin ilmoittamat löydökset myös mikroskooppisesti. Leukosyyttien manuaalinen erittelylaskenta on yhä olennainen taito bioanalyttikkojen ja laboratoriohoitajien työssä kliinisen hematologian laboratoriossa, jossa verisolujen tunnistustaitoa tarvitaan päivittäin. (Savolainen 2007: 92; Mahlamäki 2004:278–279.)

Verisyövät luokitellaan harvinaisiin syöpiin, ja ne ovat harvinaisista syöivistä yleisimpiä. Suomessa harvinaisiin syöpiin sairastuu vuosittain 6700 ihmistä. (Leinonen 2016.) Pahanlaatuisten veritautien hoidot ovat kehittyneet viime vuosina huomattavasti, ja sen ansiosta suuri osa potilaista pystytään parantamaan solunsalpaajahoidoilla tai kantasolujensiirroilla (HUS 2017). Harvinaisiin syöpiin liittyy kuitenkin haasteita sekä potilaalle että terveydenhuollolle. Niistä on vaikeaa saada tarvittavia määriä potilasaineistoja kliinisiä ja epidemiologisia tutkimuksia varten. Diagnoosia varten tarvitaan monesti usean erikoisan yhteistyötä. Perusterveydenhuollossa ei välttämättä ole riittävää tietoutta harvinaisista taudeista, jolloin diagnoosin saaminen voi viivästyä. (Leinonen 2016.)

Veren laboratoriotutkimuksia käytetään ensisijaisesti tautien seulontoihin, diagnoosin varmistamiseen, taudinkulun seurantaan sekä lääkehoidon tehon arviointiin. Veritutkimuksia tehdään terveyskeskuksissa sekä sairaaloissa päivittäin. Elimistössä veren tärkein tehtävä on kuljettaa erilaisia tärkeitä aineita, joten verta tutkimalla voidaan saada laajasti tietoa yksilön hyvinvoinnista ja terveyden tilasta. Sen lisäksi veressä on monen tyyppisiä verisoluja, joiden lukumäärä ja morfologia vaihtelevat eri sairauksien aikana. Verisoluissa tapahtuneiden muutosten arviointi ja elimistölle merkittävimpien aineiden pitoisuuksien mittaaminen auttaa sairauksien diagnosoinnissa sekä hoidon tulosten seurannassa. Mitä varhaisemmassa vaiheessa saadaan diagnosoitua kliinisesti merkitsevää tautia, sitä yleensä positiivisempi paranemisennuste potilaalla on. (Eskelinen 2016.)

Verenkuva-analyysi on yksi yleisemmin pyydettyistä verenkuvatutkimuksista. B-PVK- ja B-TVK -tutkimukset eli perusverenkuva ja täydellinen verenkuva suoritetaan automaattisen verenkuva-analysaattorin avulla, jolloin saadaan laajasti tietoa potilaan veren yleisestä tilasta. Tutkimukseen kuuluu muun muassa valkosolujen kokonaismäärän laskenta, ja halutessa analysaattorit pystyvät tekemään myös valkosolujen tarkkaa erittelylaskentaa. Vaikka verenkuva-analysaattorit kykenevät morfologisesti tunnistamaan verisoluja, hälyttävät patologisten solujen löytymisestä ja helpottavat merkittävästi laboratoriohenkilökunnan työskentelyä, ne ovat kuitenkin alttiit monenlaisille virhelähteille eli tuloksiin virheellisesti vaikuttaville seikoille. Näytteen lipeemisyys ja hemolyytisyys voivat häiritä puna- ja valkosolujen analysointia. Näytteessä olevat poikkeavan suuret solut, tumalliset erytrosyytit eli punasolut tai muulla tavalla solumorfologialtaan poikkeavat verisolut helposti hämäävät analysaattorin tulkintaa, jolloin tulosten luotettavuus laskee. (Savolainen –Tienhaara 2015: 86–88.)

Näyte joudutaan tarkastelemaan mikroskooppisesti aina, kun laite hälyttää solujen poikkeavasta löydöksestä, sillä automaattianalysaattori ei pysty korvaamaan kokonaan asiantuntijan silmää solutunnistuksessa. Hyväksyttäessä muun muassa leukosyyttien erittelylaskentatuloksia käytetään usein autovalidaatio-ohjelmistoa, joka tarkistaa tiettyjen sääntöjen mukaan tuloksia ja hyväksyy ne. Jos automaattinen hyväksyntä ei mene läpi ja analysaattori ei ole suorittanut analyysistä, erittelylaskenta tapahtuu mikroskooppisesti. Työelämässä hematologian laboratoriossa verisolujen mikroskooppinen tarkastelu rajoittuu lähinnä poikkeavia löydöksiä sisältäviin näytteisiin. Tällaisista näytteistä paljastuu usein pahanlaatuisia verisairauksia. Mikroskopointia käytetään eniten valkosolujen erittelyssä. (Savolainen – Tienhaara 2015: 88–89.)

Tämän työn tarkoituksena oli tuottaa kuvallista opetusmateriaalia maligneista eli pahanlaatuisista verisolumuutoksista hematologian opetukseen. Sen toimeksiantajana on Metropolia ammattikorkeakoulu. Verisoluihin liittyvää kuvallista opetusmateriaalia on hematologian kurssilla niukasti saatavilla, ja tämän työn on tarkoitus vastata tähän ongelmaan. Toiminnallisen opinnäytetyön tuotoksena oli perinteinen kuvaopas, jonka lisäksi teimme PowerPoint-esityksen opettajan omien opetusmateriaalien tueksi. Työelämässä potilasnäytteet ovat haastavia, ja siksi onkin hyödyllistä, että jo koulussa harjoitellaan tunnistamaan maligneja verisolumuutoksia. Opintojen alussa opiskelija tarvitsee paljon harjoitusta verisolujen tunnistuksessa, ja etenkin kuvat ovat siinä tärkeässä roolissa. Kuvat

havainnollistavat opittua teorian tietoa. Solut voivat olla poikkeavan näköisiä ja morfologialtaan hankalia erottaa, ja siksi kuvamateriaalia olisi hyvä olla monipuolisesti. Kuvaoppaan kuvat kuvattiin itse koulun mikroskooppikameralla. Opas tukee opiskelijoita solujen itsenäisessä tarkastelussa, koska sen avulla opiskelija voi verrata mikroskoopissa näkemiään soluja kuvamateriaaliin. PowerPoint-esitys on melko samankaltainen kuin kuvaopas, mutta hieman tiivistetympi versio. Molemmissa tuotoksissa on kuvien lisäksi myös teorian tietoa, mutta pääpaino on kuvissa.

Työ rajattiin käsittelemään seuraavia veritauteja: akuutti lymfaattinen leukemia, akuutti myeloinen leukemia, krooninen myeloinen leukemia, krooninen lymfaattinen leukemia, myelodysplastiset oireyhtymät, Sézaryn oireyhtymä, karvasoluleukemia ja myelooma. Akuutista myeloidisesta leukemiasta ja kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta mukaan otettiin vielä niiden alalajit promyelosyyttileukemia ja prolymfosyyttileukemia. Kuvaoppaassa esitellään näille veritaudeille tyypillisimmät valkosolumuutokset. Lisäksi mukaan otettiin myös virus- ja bakteerimuutokset, vaikka ne eivät olekaan veritauteja. Myös punasolumuutoksia käydään tekstiosioissa läpi. Aiheen valinta syntyi yhteisestä kiinnostuksestamme kliiniseen hematologiaan. Tarkoituksena on myös syventää omaa hematologian osaamistamme.

## 2 Opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa kuvallista oppimateriaalia veritaudeista bioanalyttikko-opiskelijoiden käyttöön eli tehdä kuvaopas veritautien valkosolumuutoksista. Myös punasolumuutoksista kerrotaan kuvaoppaan tekstiosiossa sekä tässä raportissa. Vastaavasta solujen tunnistamiseen liittyvästä materiaalista on koululla puutetta, joten työn oli tarkoitus vastata tähän tarpeeseen. Tavoitteena oli helpottaa bioanalyttikko-opiskelijoiden oppimista verisolujen mikroskooppisessa tunnistamisessa. Opiskelija voi käyttää kuvaopasta apuna solujen itsenäisessä tunnistamisessa hematologian luokassa, jolloin hän voi suoraan verrata mikroskoopissa näkemiään soluja kuvaoppaan soluihin. PowerPoint-esitystä opiskelija voi katsoa myös kotonaan tietokoneella.

Opinnäytetyötämme ohjasivat seuraavat tutkimustehtävät:

- Millaisia verenkuvamuutoksia veritauteihin liittyy?
- Millainen on hyvä oppimateriaali



### 3 Hematologia oppiaineena

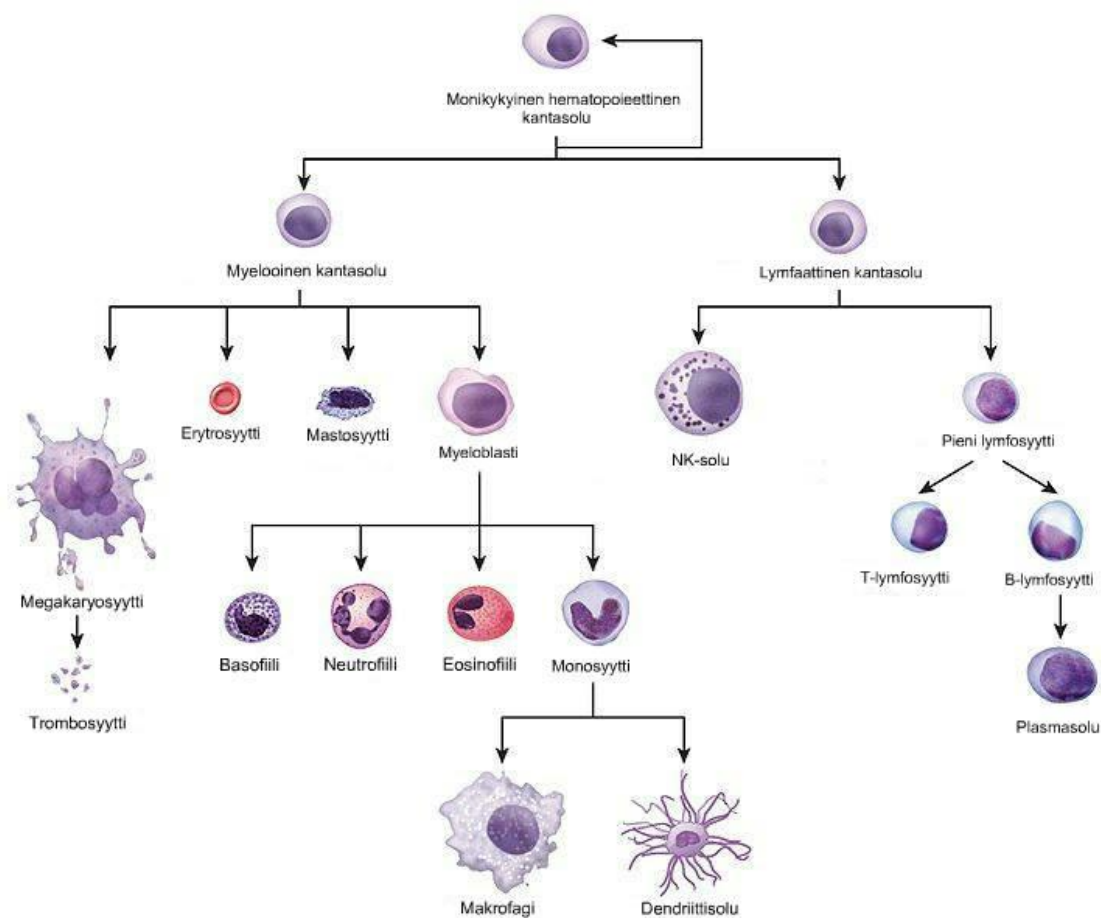
Hematologia on lääketieteen erikoisala, joka tutkii verta ja siihen liittyviä sairauksia. Tähän liittyvät punasolujen, valkosolujen, verihiutaleiden, verisuonten, luuytimen, pernan, imusolmukkeiden sekä verenvuotoon ja hyytymiseen osallistuvien proteiinien eli hemostaasin ja tromboosin tutkimukset. (American Society of Hematology n.d.) Bioanalytiikkoja koulutetaan useissa ammattikorkeakouluissa Suomessa. Koulutusta järjestetään Metropoliasa, Savoniassa, Tampereen ammattikorkeakoulussa, Oulun ammattikorkeakoulussa, Novian ammattikorkeakoulussa sekä Turun ammattikorkeakoulussa. Kaikissa ammattikorkeakouluissa bioanalytiikan tutkinto-ohjelmiin kuuluu kliinisen hematologian opintojakso, mutta kurssien toteutus ja opintopisteet vaihtelevat. Metropolia ammattikorkeakoulussa hematologian opetus on osa kliinisen hematologian ja immunoematologian tutkimukset- opintojaksoa. (Metropolia opinto-opas 2017; TurkuAMK 2016; TAMK 2017; Savonia 2017; OAMK 2017; Novia 2017.)

Metropolia ammattikorkeakoulun hematologian ja immunoematologian opintojakso on laajuudeltaan 10 opintopistettä, josta hematologian osuus on 6 opintopistettä. Tähän sisältyy luentoja 36 tuntia, harjoitustunteja 40, kirjallinen oppimistehtävä 20 tuntia ja itsestä työskentelyä 66 tuntia. Opintojakson sisältöön kuuluu mm. verisolujen määrän, laadun ja patologisten muutosten tutkiminen, hyytymisjärjestelmä ja siihen liittyvät tutkimukset, immunoematologian peruskäsitteet sekä verikeskustoiminnan kokonaisuus sisältäen kliinisesti merkittävimmät veriryhmäjärjestelmät. Kyseisen opintojakson tavoitteena on tutustua hyytymisjärjestelmään laboratoriotutkimusten kautta, osata kuvailla verenkuvatutkimusten eri mittausmenetelmät sekä tietää niiden kliininen merkitys, osata huoltaa laitteita ja suorittaa hyytymis- ja verenkuvatutkimuksia laadunohjaussuosituksen mukaisesti. Sen lisäksi opiskelija osaa perustella verensiirtotoiminnan merkitystä potilaan hoidossa sekä preanalyttisten tekijöiden merkitystä verensiirtoon liittyvässä analytiikassa. Tutkimuksista saatuja tuloksia on osattava arvioida suhteellisiin viitearvoihin ja potilaan tilaan sekä tiedottaa tuloksista hoitavalle hoitoyksikölle. (Metropolia opinto-opas 2017.)

### 4 Hematopoeesi

Verisolut muodostuvat luuytimessä tapahtumasarjassa, jota kutsutaan hematopoieesiksi (kuvio 1). Kantasoluista syntyy verisoluja solunjakautumisen, linjan muodostuksen, erilaistumisen sekä kypsymisen kautta. Verisoluja muodostuu läpi elämän. Verisolut alkavat muodostua sikiökaudella kolmen viikon iässä ruskuaispussissa, joka sijaitsee alkion ympärillä. Tämän jälkeen solujen muodostus alkaa myös istukassa, aortan seinämässä ja maksassa. Kymmenen viikon kuluttua hedelmöityksestä verisoluja alkaa syntyä luuytimessä, jossa verisolut pääosin jatkossa muodostuvat. Monikykyinen hematopoieettinen kantasolu tarkoittaa solua, jolla on poikkeuksellisesti kyky tuottaa sekä itseään muistuttavia kantasoluja, että erilaistumiskyvyltään suppeampia jälkeläisiä. Erilaisten linjavallintojen, solunjakautumisten ja kypsymisten seurauksena monikykyisistä kantasoluista muodostuvat kaikki verisolut. (Koistinen – Siitonen 2015: 16–17.)

Hematopoieettiset kasvutekijät ovat elimistön solujen tuottamia proteiineja, joilla on tärkeä rooli luuytimen solujen kasvussa ja erilaistumisessa. Tällaisia kasvutekijöitä ovat kolonioita stimuloivat tekijät eli CSF, useat interleukiinit (IL) ja monet glykoproteiinit kuten kemokiinit. Suurin osa kasvutekijöistä edistää kypsyvien solujen kasvua sekä niiden kypsymistä, ohjaa ja stimuloi solujen erilaistumista sekä vahvistaa jo kypsyneiden verisolujen toimintaa. Kasvutekijöiden vaikutus soluihin perustuu solun pinnalla oleviin spesifisiin kasvutekijäreseptoreihin, jotka aktivoivat solunsisäisen signaalitien. Kasvutekijän aktivaatiosignaalin ja solussa ilmentyvien muiden proteiinien yhteisvaikutuksen myötä, yksi kasvutekijä voi vaikuttaa verisoluihin erilaistumisasteesta ja aktivaatitilasta riippuen. Täten sama kasvutekijä pystyy vaikuttamaan sekä monikykyisiin että suuntautuneisiin kantasoluihin sekä kypsymättömiin ja kypsiin verisoluihin. (Koistinen – Siitonen 2015: 21–22.)



Kuvio 1. Hematopoeesi. (Wikimedia Commons 2016, muokattu)

#### 4.1 Granulopoeesi

Granulosyytteihin kuuluvat neutrofiilit, eosinofiilit ja basofiilit, ja niiden nimitys tulee solujen sytoplasman runsaasta granuloista (Laudicina – Simonian 2014: 146). Neutrofiilit ovat veren yleisimpiä soluja. Myeloblasti on varhaisin granulositytilinjan morfologisesti tunnistettava solumuoto. Solu on kooltaan 14-20  $\mu\text{m}$ , ja sillä pyöreä tai ovaali tuma. Tuman kromatiini on hienojakoista, ja tumajyväsiä on nähtävissä yhdestä viiteen. Promyelosyytit ovat kooltaan 15-20  $\mu\text{m}$ , ja niiden tuma on edelleen melko suurikokoinen. Tuman rakenne on edelleen hienojakoista ja sen väritys vaihtelee violetista tumman siniseen. Tumajyväsiä voi edelleen olla nähtävissä. Promyelosyyttien sytoplasmassa esiintyy tummanvioletteja primaarigranuloita. Myelosyytit ovat kooltaan 12-18  $\mu\text{m}$ . Tuma on pienempi kuin promyelosyytillä ja tumakromatiini on myös tiiviimpää. Tuma voi olla rakenteeltaan pyöreä, ovaali tai hieman litistynyt yhdeltä puolelta. Se on värykseltään promyelosyytiä

tummempi. Tumajyväsia ei enää erotu. Solujen jakautumiskyky päättyy myelosyyttitasolla. Metamyelosyytti eroaa tuman muodoltaan myelosyytistä muistuttaen kidneypavun rakennetta. Tuman kromatiini on karkeaa ja kokkareista, ja tumajyväsia ei erotu. Metamyelosyytin sytoplasma on vaaleanpunaista, ja siinä on hallitsevaa granulaa. Sauvatumainen neutrofiili on hieman metamyelosyyttiä pienempi solu, jonka tuma on alkanut muodostua makkaramaiseksi. Sauvatumaisia neutrofiileja epäkypsempia granulopoiesin muotoja ei yleensä esiinny normaalissa verenkierrossa. Kypsässä liuskatumaisessa neutrofiilissä tuma on tavallisimmin jakautunut kolmeen tai neljään osaan. Jos tuma on liuskoittunut alle kolmeen osaan, on kyse aliliuskoittumisesta. Yliliuskoittuneessa liuskatumaisessa neutrofiilissä tuma on jakautunut yli viiteen osaan. (Laudicina – Simonian 2014: 150–153; Koistinen – Siitonen 2015: 24–25.)

Luuyttimeen on varastoituna kypsiä neutrofiileja muutaman vuorokauden kulutuksen varalle. Elimistö reagoi infektoihin vapauttamalla neutrofiileja verenkiertoon, ja samalla granulopoiesi aktivoituu. Neutrofiilit ovat veren yleisimpiä valkosoluja, niiden osuuden ollessa noin 60% kaikista valkosoluista. Verestä ne siirtyvät elimistön kudoksiin, joissa ne kuolevat apoptoosissa makrofagien fagosytoidissa ne. (Laudicina – Simonian 2014: 148–150; Koistinen – Siitonen 2015:24–25.)

Eosinofiilit käyvät läpi samankaltaisen kypsymisprosessin kuin neutrofiilit, mutta ne voidaan erottaa neutrofiileista valomikroskoopilla vasta myelosyyttitasolla. Eosinofiilinen myeloblasti ja eosinofiilinen promyelosyytti vastaavat morfologialtaan neutrofiilistä myeloblastia ja promyelosyyttiä, joten niitä ei voida erottaa toisistaan. Kypsän eosinofiilin tuma on jakautunut kahteen tai kolmeen lohkokoon. Sen sytoplasma on täynnä punertavaa granulaa. Eosinofiilit kohoavat allergisissa reaktioissa, parasiitti-infektioissa ja kroonisissa tulehduksissa. (Laudicina – Simonian 2014:160–163.)

Basofiilit kypsyvät neutrofiilien ja eosinofiilien tapaan, ja niiden ensimmäinen tunnistettava muoto on promyelosyytti. Tämä on kuitenkin hyvin hankala erottaa neutrofiileista ja eosinofiileista. Sen sijaan tätä kypsemät basofiilit ovat helposti erotettavissa muista granulocyteista niiden tummanvioleteista granuloista, jotka jakautuvat epätasaisesti ympäri sytoplasmaa. Basofiilien runsas määrä veressä liittyy astmaan, nokkosihottumaan, allergiseen nuhaan sekä anafylaksiaan. Normaalisti basofiileja on veressä vähemmän kuin  $0.2 \times 10^9/l$  (<1% kaikista leukosyyteistä). Tämän määrän ylittyessä on kyse basofiiliasta. (Laudicina – Simonian 2014:160–163.)

## 4.2 Monopoieesi

Monosyytit kehittyvät kantasolusta, joka pystyy jakautumaan joko granulosyytiksi tai monosyytiksi. Monosyytit kiertävät verenkierron ennen kudoksiin siirtymistä, joissa ne erilaistuvat makrofageiksi. Monosyyttien ja makrofagien tärkein tehtävä on fagosytoosi. Monosyyttien morfologinen tunnistaminen on hankalampaa granulosyytteihin verrattuna. Monoblastien, promonosyyttien ja monosyyttien ulkonäkö vaihtelee suuresti. Monosyyttisarjan soluilla on kuitenkin niille tyypillinen kromatiinirakenne. Kromatiini on kokkareista, mutta silkkimäistä. Tuma voi olla pyöreä tai ovaali, mutta se on usein kiertynyt tai kaventunut. Monosyytit ovat veren suurimpia kypsiä soluja. Vakuolit sytoplasmassa ovat tavallinen näky. Sytoplasma on yleensä siniharmaan väristä, ja siinä on hienojakoista granulaa. (Turgeon 2012: 240–241.)

Monoblasti on luuytimen ensimmäinen monosyyttisarjan tunnistettava muoto. Ne ovat suuria, noin 12-20 µm kokoisia soluja. Niiden sinivioletti tuman kromatiini on pitsimäistä, ja siinä on muutama nukleoli nähtävissä. Sytoplasmassa on suurentunut, ja se on väritykseltään siniharmaata. Se voidaan erottaa myeloblastista tietyillä sytokemiallisilla värjäyksillä. Promonosyytti on monoblastin ja monosyytin välimuoto, ja myös se on kooltaan 12-20 µm. Tuma on usein epäsäännöllinen ja se on hieman kokkareisempaa kuin monoblastissa. Myös nukleoleja voi esiintyä. Sytoplasmassa on edelleen runsaasti ja se on siniharmaata. Monosyytit ovat perifeerisen veren suuria kypsiä soluja. Niidenkin koko vaihtelee varhaisempien muotojen tapaan 12-20 µm. Tuma muistuttaa hevosenkengän tai pavun muotoa. Tuman kromatiini on löysää ja siinä on pitsimäinen verho, joka on selkeämpi kuin neutrofiilissä tai lymfosyytissä. Monosyyttejä on kuitenkin välillä hankala erottaa suurista lymfosyyteistä ja etenkin reaktiivisista lymfosyyteistä. Sytoplasmassa havaitaan usein vakuoleja. (Laudicina – Simonian 2014:164 –165.)

## 4.3 Lymfopoieesi

Lymfosyytit ovat soluja, joiden päätehtäviä veressä ovat fagosytoivien solujen avustaminen infektioita vastaan puolustautumisessa ja spesifisen immuunipuolustuksen aktivoiminen. Lymfosyytit jaetaan B-lymfosyytteihin ja T-lymfosyytteihin, jossa B-lymfosyytit

vastaavat humoraalisesta eli vasta-ainevälitteisestä immuniteetista ja T-lymfosyytit soluvälitteisestä immuniteetista. Verenkierrossa lymfosyyttien osuus on noin 20-40% kaikista valkosoluista ja niistä noin 80% on T-soluja. Sen lisäksi lymfosyytteihin kuuluu tavallisia lymfosyyttejä suurempia luonnollisia tappajasoluja (NK-solut) sekä osa dendriittisolusta, jotka ohjaavat T-solujen aktivoitumista. (Koistinen – Siitonen 2007: 29.)

Morfologialtaan lymfosyyteillä on aina suuri, tiivis ja karkea tuma. Niiden sytoplasma keryy tuman ympärille, ja siinä voidaan nähdä hieman basofiilisia rakenteita. Pienten lymfosyyttien koko on noin 6-9 µm. Soluissa nukleoli nähdään vain harvoin. Useimmiten suuren kokoiset granulaiset lymfosyytit kuuluvat NK-soluihin. Valomikroskoopissa B- ja T-soluja on mahdotonta erottaa toisistaan. Kun B-solu erilaistuu plasmasoluksi, voidaan se tunnistaa muista lymfosyyteistä. (Diem – Haferlach – Theml 2004: 48–49.) Joskus erytroblastit voi sekoittaa lymfoblasteihin. Erytroblasteilla on täydellisen pyöreä, erittäin tiheä tuma ja homogeeninen sileä sytoplasma. Molemmilla solutyypeillä tuman kromatiinin tiheys on samanlainen, mutta lymfosyyttien sytoplasman osuus on pienempi ja niiden tuma on hieman suurempi kuin erytroblasteissa. (Diem ym. 2004: 32–33.) Kuten kaikki muutkin verisolut, lymfosyytit muodostuvat monikykyisestä hematopoieettisesta kantasolusta, josta sitten B- solut jatkavat erilaistumista ja kypsymistä luuytimessä ja T-solut jatkavat kypsymistä kateenkorvassa. Erilaistuessaan lymfosyytit saavat pinnalleen spesifisen antigeenireseptorin, jonka avulla voidaan erottaa B-lymfosyytit T-lymfosyyteistä. B-solun pinnalla antigeenireseptorina on immunoglobuliinimolekyylä (BCR) ja T-soluilla heterodimeeristä muodostunut antigeenireseptori eli TCR. (Koistinen – Siitonen 2007: 29.)

B-solujen kypsyminen tapahtuu luuytimessä, jossa varhaisvaiheen pro-B-solut erilaistuvat ensiksi pre-B soluksi immunoglobuliinien uudelleenjärjestäytymisessä, ja sen jälkeen epäkypsiksi B-soluiksi. B-solun siirtyessä verenkiertoon, se hakeutuu imusolmukkeeseen, jossa sen tulee aktivoitua antigeenin vaikutuksesta tuottaakseen vasta-aineita. Kyseisen reaktion tuloksena muodostuu lyhytikäisiä plasmasoluja, mutta varsinaiset pitkäikäiset plasmasolut muodostuvat B-solun ja T-solun välisen kontaktin myötä. Kun B-solu kohtaa dendriittisolujen aktivoiman T-solun, se aktivoituu itsekin. B-solu siirtyy itukeskukseen, jossa se aktiivisesti jakautuu tuottaen soluklooneja. Tämän B-solujen aktivaation myötä muodostuu varsinaisia plasmasoluja ja B-muistisoluja. T-lymfosyyttien kypsyminen ja erilaistuminen alkaa luuytimeästä pro-T-solusta, jonka jälkeen solu siirtyy

erilaistumaan verenkierron kautta kateenkorvaan. Siellä se tutustuu elimistön omiin antigeeneihin ja oppii erottamaan vierasperäiset rakenteet omista. Sen jälkeen T-solut siirtyvät verenkierron kautta pernaan ja imusolmukkeisiin, jossa ne aktivoituvat dendriittisolujen välityksellä alkaen tuottaa sytokiinejä. Sytokiinituotanto aktivoi B-solujen vasta-ainetuotannon ja itukeskuksessa aktivoitunut T-solu tuottaa T-muistisoluja. (Koistinen – Siitonen 2007: 29–30.)

#### 4.4 Erytrosyytit

Erytrosyyttien tuotanto alkaa luuytimessä linjaspesifisistä erytrooisista kantasoluista BFU-E:stä ja siitä kypsyvästä CFU-E:stä. Valomikroskoopissa katsoessa erytrosyyttien eli punasolujen kypsyminen voidaan jakaa kuuteen eri vaiheeseen. Varhaisin mikroskooppisesti tunnistettava erytrosyytin muoto on proerytroblasti. Proerytroblasti on morfologialtaan 15-20 µm kokoinen solu. Sen sytoplasma värjäytyy basofiilisen tummansiniseksi ja suurikokoisessa tumassa näkyy muutama tumajyvänen. Erytrosyyttien seuraava erilaistumismuoto on 10-16 µm kokoinen basofiilinen erytroblasti, joka on hieman pienempi edelliseen muotoon verrattuna. Basofiilisen erytroblastin tuman kromatiini on karkeampi ja tiiviimpi, eikä tumajyväsiä ole enää nähtävissä. Polykromaattinen erytroblasti on viimeinen jakautumiskykyinen solun muoto. Sen sytoplasmassa näkyy punertavia alueita, jotka viittaavat aktiiviseen hemoglobiinituotantoon. (Koistinen – Siitonen 2007: 24–25.)

Kun solun hemoglobiinimäärä on noussut normaalitasolle, erytrosyytti muodostuu ortokromaattiseksi erytroblastiksi. Tässä vaiheessa solun tuma käy läpi pyknoottisen degeneroitumisen ja poistuu solusta, jolloin se muuttuu retikulosyytiksi. Retikulosyytti on normaalia erytrosyyttiä vain hieman suurempi ja sen sytoplasma värjäytyy sinertäväksi. Retikulosyytit vielä kykenevät hemoglobiinituotantoon. Parin päivän kypsymisen jälkeen retikulosyytit siirtyvät luuytimestä verenkiertoon ja pernaan, jossa ne lopulta muuttuvat 1-2:ssa vuorokaudessa kypsiksi erytrosyyteiksi. Kypsän erytrosyytin läpimitta on 7-8 µm ja sen elinikä verenkierrossa on noin 120 vuorokautta. (Koistinen – Siitonen 2007: 24–25.)

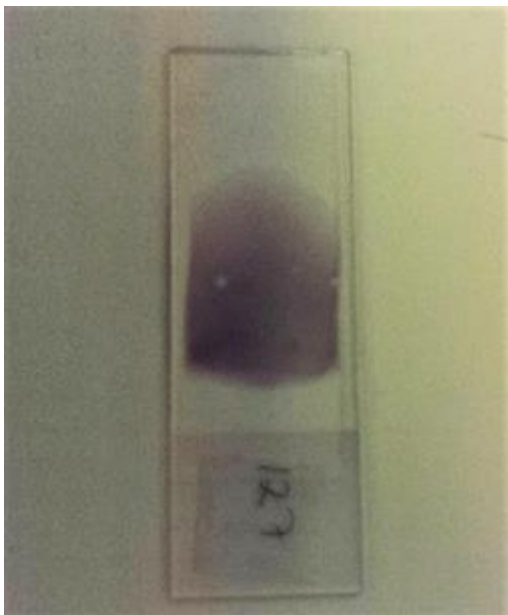
#### 4.5 Trombosyytit

Trombosyyttien muodostus alkaa luuytimessä linjaspesifisistä kantasoluista BFU-Meg ja CFU-Meg, joista ne erilaistuvat promegakaryoplastiksi. Varhaisimpia valomikroskooppisesti tunnistettavia megakaryopoieesin soluja ovat megakaryoplasti (10-20 µm) ja megakaryosyytti (60 µm), joka on suurin luuytimessä esiintyvä solu. Megakaryoplasti kypsyy megakaryosyytiksi, jolloin solun jakautuminen loppuu, sytoplasma ja solun koko suurenee, basofiilisuus vähenee sekä tuma alkaa lohkoittua. Megakaryosyytin pinnalle muodostuu ulokkeisia muutoksia, jolloin solu hajoaa pieniksi tumattomiksi trombosyyteiksi (2-4 µm), jotka vapautuvat verenkiertoon ja pernaan. Kypsien trombosyyttien elinikä verenkierrossa on noin 8-10 vuorokautta. (Koistinen – Siitonen 2007: 26–27.)

## 5 Perifeerisen veren sivelyvalmiste

Valkosolujen erittelylaskenta tehdään laboratorioissa lähtökohtaisesti verenkuvanalyysaattoreilla. Mikäli analysaattori antaa hälytyksen poikkeavasta tuloksesta, tehdään mikroskooppinen valkosolujen erittelylaskenta. Valkosolujen erittelylaskentaa ja morfologista tarkastelua varten tehdään sivelyvalmiste (kuvio 2). Suositellaan, että veren sivelyvalmiste tehtäisiin heti näytteenoton jälkeen, sillä jo 2-3 tunnin huoneenlämpösäilytyksen jälkeen voidaan havaita punasolumuutoksia. Sivelyvalmiste tehdään joko EDTA-antikoaguloidusta laskimoverestä tai sormenpäältä otetusta kapillaariverestä. Pisara verta laitetaan aluslasille, joka vedetään sivelyksi vetolasin avulla 30-45 asteen kulmassa. Sivelyvalmisteen sopivaan paksuuteen tulee kiinnittää huomiota valmisteen riittävän nopean kuivumisen ja solumorfologian säilymisen vuoksi. Sivelyvalmisteeseen päälle laitetaan peitinlasi värjäyksen jälkeen. (Mahlamäki 2004: 276; Savolainen – Tienhaara 2015: 96–97.)





Kuvio 2. Perifeerisen veren sivelyvalmiste

### 5.1 MGG-värjäys

May-Grünwald-Giemsan värjäystä käytetään perifeerisen veren sekä luuytimen sivelyvalmisteiden värjäämiseen. Värjäys on hyvin virhealtis, ja värjäyksen epäonnistuminen vaikuttaa haitallisesti valmisteen morfologian tulkintaan. Värjäykseen on tarkat ohjeet, ja oikein värjätystä sivelyvalmisteesta solut ja niiden poikkeamat tunnistaa tarkasti. (Savolainen – Tienhaara 2015: 98.) Sivelyvalmisteet ilmakeivataan välittömästi niiden teon jälkeen, jonka jälkeen ne kiinnitetään metanolilla ennen värjäystä 10-20 minuuttia valmisteen paksuudesta riippuen. MGG-värjäyksessä väriliuosten komponentit metyleenisini, atsuuri ja eosini sitoutuvat happamiin ja emäksisiin ryhmiin ja näin erottelevat solujen rakenteita toisistaan. Emäksiset atsuuri ja metyleenisini värjäävät tuman nukleiinihapot, nukleoproteiinit, primitiivisen sytoplasman proteiinit sekä basofiilisten granulosyyttien sytoplasmagranulat. Hapan eosini puolestaan värjää solujen emäksisiä rakenteita, kuten punasolujen hemoglobiinia ja eosinofiilisten granulosyyttien sytoplasman granuloita. (Mahlmäki 2004: 276–277.)

### 5.2 Mikroskopointi

Sivelyvalmisteen tarkastelu aloitetaan esitarkastuksella pienellä objektiivilla, jonka suurennois on 10-25-kertainen. Esitarkastuksella luodaan yleissilmäys, etsitään valmisteen

hyvät alueet erittelylaskentaa varten ja tarkistetaan valkosolujen määrä ja mahdolliset artefaktat. Varsinainen valkosolujen erittelylaskenta tehdään 50-kertaisesti suurentamalla öljyimmissio-objektiivilla. Erittelylaskennassa valkosoluja lasketaan 100-200 solua, ja solut voidaan laskea esimerkiksi etenemällä sivelyvalmisteen paksusta päästä ohueen. Sivelyvalmisteen paksulla alueella on solujen morfologian erittely vaikeaa. Onkin hyvä käyttää erittelylaskennassa aluetta, jossa punasolut ovat erillään toisistaan. Hematologian erikoislääkäri tekee vielä sivelyvalmisteen morfologisen tutkimuksen, ja muodostaa siitä lausunnon. Tätä varten tarvitaan läheteeseen hyvät esitiedot ja täsmällinen kysymyksenasettelu. (Savolainen – Tienhaara 2015: 96–97.)

## 6 Veritautien syntymekanismi

Veri koostuu monista komponenteista ja soluista kuten punasoluista, valkosoluista ja verihiutaleista. Punasolujen tärkein tehtävä on kuljettaa happea elimistölle, valkosolut ovat keskeinen osa immuunipuolustusjärjestelmää sekä verihiutaleet osallistuvat verihyytymien muodostamiseen. Yleensä veritaudit johtuvat verisolujen morfologisista muutoksista sekä yli- tai alimäärästä verenkierrossa. Jatkuvien tutkimusten myötä viimeisen viidenkymmenen vuoden sisällä tietämys vakavista veritaudeista on huomattavasti kasvanut. Tämän ansiosta nykyisin voidaan diagnosoida veritauteja nopeammin ja varhaisessa vaiheessa, joka mahdollistaa tehokkaan hoidon ja paremmat paranemismahdollisuudet. (Sanofi 2013.)

Muutokset solun perimässä tai perintöaineuksen säätelymekanismeissa ovat edellytyksiä sille, että solu kykenee muuttumaan syöpäsoluksi. Perimän muutoksia kutsutaan mutaatioiksi. Jotta syöpä pystyisi kehittymään mutaatioiden seurauksena, tarvitaan samaan soluun useampi muutos, että se kehittyisi pahanlaatuiseksi. Jotkin mutaatioista ovat periytyviä, mutta suurin osa on periytymättömiä somaattisia mutaatioita, jotka ovat kehittyneet ainoastaan syöpäsolulinjaan. Verisyöpien syto- ja molekyylogeneettiset poikkeavuudet aiheutuvat aina perimän muutoksesta. Jako näihin muutoksiin on syntynyt siitä, millä menetelmällä muutos on helpoimmin todettavissa. Pieniä perimän muutoksia voidaan osoittaa vain molekyylogeneettisillä menetelmillä. Näitä voivat olla esimerkiksi yhden nukleotidin vaihtuminen DNA:ssa. Solunjakautumista eli mitosia valvovat tarkat sääte-

lymekanismit, joiden ansiosta syntyy normaali solu. Jos säätelymekanismit pettävät, solujen kasvuun ja erilaistumiseen liittyviä muutoksia pääsee syntymään ja solu pystyy muuttumaan syöpäsoluksi. (Autio – Kairisto 2015: 101–107.)

Perimän muutokset voivat olla pieniä DNA-tason yksittäisiä emästen mutaatioita, suurempia kromosomitason muutoksia, kuten geenien osittaisia tai kokonaisia häviämiä eli deletioita, monistumia eli amplifikaatioita, geeniyhdistelmiä eli fuusiogenejä tai translokaatioita. Suurimmat kromosomuutokset voivat olla joko kokonaisten kromosomien määrän muutoksia, kuten trisomioita ja monosimioita, tai lukumäärän muutoksia eli ploidioita. Translokaatiot ovat yleisimpiä veritaudeissa esiintyviä rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia. Mutaatiot voivat kohdistua eri tyyppiisiin geeneihin, onkogeeneihin ja kasvunrajoitegeeneihin. Onkogeenit ovat geenejä, jotka edistävät normaalisti solujen kasvamista, kun taas kasvunrajoitegeenit normaalisti jarruttavat solujen kasvua. DNA:n korjausgeenit voivat toimia viallisesti, joka johtaa siihen, että virheellistä geenituotetta ei välttämättä havaita. Näiden säätelygeenien häiriintynyt toiminta eli aktivoituminen tai inaktivoituminen väärään aikaan voi aiheuttaa kontrolloimattomaan pahanlaatuisuuteen johtavan kasvun eli syövän. Syövän syntyyn voivat vaikuttaa myös kromosomipoikkeavuudet, jotka aiheuttavat DNA-molekyylien rakenteen ja lukumäärän muutoksia. Ylimääräiset kromosomit tai kromosomiosat lisäävät onkogeenien kopioita, ja puuttuvat kromosomit tai kromosomiosat aiheuttavat suojaegeenien puutosta. Rakenteelliset poikkeamat saavat aikaan uusia geeniyhdistelmiä, joiden johdosta soluonkogeenit aktivoituvat. Kaikki nämä muutokset saavat aikaan solun normaalin toiminnan häiriön. Solun syöpäsoluksi muuttumiseen tarvitaan useita mutaatioita, ja eri arvioiden mukaan niitä tarvitaan 6-12 kappaletta. Normaalisti solunjakautumisessa tapahtuu harvoin mutaatioita, mutta syöpäsolulinjoissa tunnettujen mutaatioiden määrä voi olla nolasta jopa tuhansiin. (Autio – Kairisto 2015: 101–107.)

## **7 Solulöydökset veritaudeissa sekä virus- ja bakteeri-infektioissa**

### **7.1 Akuutit leukemiat**

Leukemiat ovat veren syöpäsairauksia, joita jaetaan moneen eri tyyppiin. Opinnäytetyössä käsiteltäviä veritauteja ovat akuutti lymfaattinen- ja myeloinen leukemia, krooninen lymfaattinen leukemia, karvasoluleukemia sekä promyelosyyttileukemia. Leukemiat jaetaan ensisijaisesti akuutteihin- ja kroonisiin leukemioihin. Akuuttien leukemioiden syntyä tarkkaa syytä ei tiedetä, mutta tutkimusten mukaan taudille altistavia tekijöitä ovat muun muassa eräät solunsalpaajat, HTLV-virus eli Human T-cell leukemia- virus, harvinaiset perinnölliset sairaudet sekä myelodysplastiset oireyhtymät, jotka voivat muuntautua akuutiksi leukemiaksi. Perinnölliset sairaudet kuten Fanconin, Downin ja Wiskott-Aldrichin oireyhtymät altistavat akuuttiin leukemiaan sairastumiselle. Epstein-Barr- virusinfektioilla ja ionisoivalla säteilyllä voi olla myös altistavaa vaikutusta akuutin lymfaattisen tai myeloiden leukemian syntyyn. Suomessa akuutteihin leukemioihin sairastuu vuosittain noin 200 aikuista ja 50 lasta. (Elonen 2007: 285–286; Salonen 2015.)

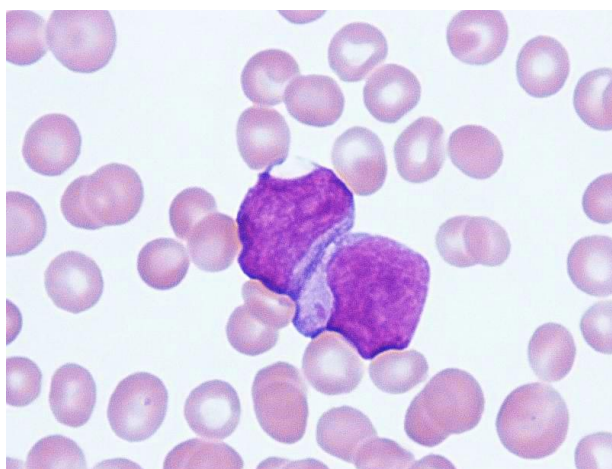
Akuutit leukemiat ovat geneettisesti erilaisia veritauteja, jotka ovat lähtöisin varhaisesta kantasolusta. Niiden yhteisenä pääpiirteenä on kantasolun erilaistumisvaiheessa tapahtunut kypsymishäiriö ja hallitsematon kasvu luuytimessä. Suurinta osaa akuuteista leukemioista pidetään hankinnaisina sairauksina, mutta muutama prosentti liittyy geneettiin oireyhtymiin. Leukemioiden spesifisiä geeni- ja kromosomuutoksia eli niin sanottuja avainmutaatioita on hyvin haasteellista erottaa muusta kromosomistossa tapahtuvasta mutaatiojoukosta. Siitä huolimatta koko genomien sekvensointia käsittelevät tutkimukset ovat merkittävästi edistäneet tietämystä akuuttien leukemioiden patogeneesistä ja on mahdollista, että lähitulevaisuudessa kaikki merkittävimmät leukemiageenit ovat tunnistettu. Akuutin leukemian muodostumiselle tarvitaan ainakin lisäkasvua edistävää sekä erilaistumista ja kypsymistä estävää signaalitien geenivirhettä tai toimintahäiriötä. Yleisimpiä akuutteihin leukemioihin johtavia geenimuutoksia ovat erilaiset kromosomitranslokaatiot. Kromosomitranslokaatiolla tarkoitetaan perintöaineksen siirtymistä tai vaihtumista kahden kromosomin kesken. Translokaatioiden seurauksena syntyvät fuusiogeenit tuottavat solujen kasvua kiihdyttäviä ja solujen erilaistumista estäviä poikkeavia proteiineja. Kyseisten poikkeavien proteiinien aktivoitumisesta kehittyy pahanlaatuisen tauti. (Porkka – Koistinen 2015: 270–271.)

Akuutissa leukemiassa solut polveutuvat normaalin hematopoieesin tapaan kantasoluista, mutta leukemiasolujen lisääntymiseen, jakautumiseen ja erilaistumiseen liittyvä säätely toimii normaaleihin soluihin nähden poikkeavasti. Esimerkkinä on kyky jatkuvasti jakautua. Kasvuedun saatuaan leukemiasolut lisääntyvät ja valtaavat luuydintä, jolloin

normaali hematopoieesi väistyy. Silloin vereen ilmaantuu suuria määriä blastisoluja ja kehittyä anemia. Myös granulosityttien ja trombosyyttien määrä veressä laskee. Pahanlaatuiset leukemiasolut pääsevät verenkierron mukana kaikkialle elimistöön aiheuttaen erilaisia elimien toimintahäiriöitä riippuen solutyypistä. (Elonen 2007: 288–290.)

### 7.1.1 Akuutti myeloinen leukemia

Akuutit leukemiat jaetaan syöpäsolujen erilaistumisen perusteella myelooisiin (AML) ja lymfaattisiin (ALL) leukemioihin. Akuutin myelooisen leukemian diagnoosi perustuu veren ja luuytimen solujen tutkimiseen mikroskooppisesti. Tyypillisin diagnostinen löydös on suurentunut määrä blastivaiheessa olevia epäkypsiä myeloidisen sarja soluja, jolloin blastien osuus veressä on 20%. Blastisoluissa AML:lle ominaisen kromosomitranslokation toteaminen on myös diagnostinen löydös. AML:ssa solujen tumassa kromatiini on hienojakoisempi ja nukleoli on helpommin erotettavissa verrattain ALL:ään. AML:n blastisoluissa voi esiintyä atsuofiilisiä granuloita ja Auerin sauvoja (kuvio 3). (Elonen 2007: 290–292.)



Kuvio 3. Kaksi blastia, toisessa Auerin sauva.

Myelooiset ja lymfaattiset leukemiat jaetaan vielä alatyyppeihin. Esimerkiksi akuutti promyelosyyttileukemia (APL) on akuutin myeloidisen leukemian alatyyppeihin, jossa solun varhaisvaiheen kromosomitranslokaatio pysäyttää leukosyytin erilaistumisen promyelosyyttiasteseen. (Duodecim. 2014.) APL:ssä taipumus verenvuotoihin ja trombien eli veritulppien muodostumiseen on yleistä (Elonen 2007: 302). Taudille tyypilliset löydökset peri-

feerisestä sivelyvalmisteesta ovat etenkin runsas määrä promyeolosyyttejä, joiden sytoplasmassa voidaan usein havaita voimakkaita granuloita. Auerin sauvojen esiintyminen promyeolosyyttien sytoplasmassa on myös yleistä. Joskus promyeolosyyttien tumat muuttuvat kömpelöiksi muistuttaen ns. käsipainoja. (Diem ym. 2004: 98–99.) Akuuttiin myelooiseen leukemiaan sairastuu Suomessa vuosittain vain 5-6 lasta ja nuorta, joiden ikä on alle 20-vuotta (Sylva 2017).

### 7.1.2 Akuutti lymfaattinen leukemia

Akuutti lymfaattinen leukemia tai akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) jaetaan solulinjan mukaan B-solujen ja T-solujen ALL:ään. Kuten akuutti myeloinen leukemia, myös akuutti lymfaattinen leukemia kehittyy, kun pahanlaatuiset leukemiasolut kertyvät luuytimeen ja joutuvat myös vereen. Suurin osa akuuteista lymfaattisista leukemoista on peräisin B-solulinjasta (75-80%). Taudille tyypilliset löydökset perifeerisestä verestä ovat runsas määrä kypsiä lymfosyyttejä ja lymfoblasteja. Lymfoblastien tuma on usein epä säännöllinen ja kromatiinirakenne on rakeinen. Blastien sytoplasman osuus on pieni. (Diem ym. 2004: 104–105.)

Akuuttia lymfaattista leukemiaa esiintyy enemmän lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Suomessa diagnosoidaan vuosittain 40-45 uutta tapausta alle 20-vuotiailla. Pojilla akuutin lymfaattisen leukemian ilmaantuvuus on suurempi kuin tytöillä. ALL:n tarkka syntymekanismi on vielä suurelta osin selvittämättä. On joitakin syntymänjälkeisiä tekijöitä, joilla on todettu kasvava vaikutus sairastua, kuten muun muassa liiallinen sikiön kasvu, vanhempien kemikaalialtistus, alkoholin käyttö, tupakointi, altistus ionisoivalle säteilylle, sekä erityisesti syöpähoidossa käytettävien alkyloivien aineiden käyttö. Synnynnäiset immuunivajavuustilat ja pitkäkestoinen immunosuppressiivinen hoito kasvattavat erityisesti riskiä sairastua ALL:ään ja lymfoomaan. (Jahnukainen – Kanerva – Taskinen – Vetteranta 2015: 590–592.)

Akuutin sekä kroonisen lymfaattisen leukemian taustalla on yksittäinen normaali esisolu, joka erilaistuessaan lymfosyytiksi muuttuu pahanlaatuisiksi, minkä seurauksena muodostuu maligni soluklooni. On todettu, että kromosomien väliset translokaatiot ovat yleisiä ALL:ssä ja niiden seurauksena proto-onkogeeni sekä T-solureseptori- tai immunoglobuliinigeenilokus asettuvat kromosomissa vierekkäin, jolloin tapahtuu yli-ilmentyminen. Toisena vaihtoehtona edellä mainitut geenit voivat yhdistyä siirtymäkohdissa, jolloin

muodostuu kimeerisiä proteiineja. Näillä valkuaisaineilla on muuttuneita onkogeenisia eli syöpää aiheuttavia ominaisuuksia, jotka mahdollistavat ALL:n kehittymisen. (Jahnukainen ym. 2015: 592.)

## 7.2 Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia on veritauti, jossa kypsät, mutta vajavaisesti toimivat klonaaliset B-lymfosyytit kertyvät elimistöön. Kroonisen lymfaattisen leukemian osuus kaikista leukemioista länsimaissa on kolmannes, ja se onkin leukemioista yleisin. KLL ei yleensä muuntauudu akuutiksi leukemiaksi. (Kuittinen – Remes 2015: 354–359.) Kroonisen lymfaattisen leukemian etiologia on tänä päivänä vielä tuntematon, mutta on epäilty, että eräät kasvinsuojeluaineet, kumiteollisuuden kemikaalit sekä geneettiset tekijät voisivat olla yhteydessä taudin kehittymiseen. Sen sijaan esimerkiksi ionisoivalla säteilyllä ei ole todettu vaikutusta KLL:ään, kuten muissa leukemioissa. KLL:ssä leukemiasolu on peräisin B-lymfosyytin solusta ja taudin ilmestyessä kaikki pahanlaatuiset solut tuottavat samaa solun pinnalla olevaa immunoglobuliinia (surface Ig, slg). Lymfaattisen hematopoieesin mukaan B-solujen erilaistumisen ja kypsymisen aikana tapahtuu kolme merkittävää immunoglobuliini-geenin muutosprosessia. Nämä vaiheet ovat: Ig-geenin uudelleenjärjestyminen luuytimessä, somaattinen hypermutaatio ja Ig:n luokanvaihto imusolmukkeen itukeskuksessa. Somaattisen hypermutaation eli pistemutaation tuloksena B-solut muuttuvat B-muistisoluiksi, mikä on osa normaalia hematopoieesia. (Kuittinen – Remes 2015: 345–356.) KLL jaetaan kahteen pääluokkaan riippuen siitä, onko solussa tapahtunut IGHV:n somaattista mutaatiota (=mutatoitunut tauti) vai onko solu vielä käynyt somaattisen mutaation vaihetta (ei-mutatoitunut). Ennusteltaan ei-mutatoitunut KLL:n muoto on huonompi ja patogeenisiltään aggressiivisempi kuin mutatoitunut taudin muoto. KLL-solujen lisääntynyt määrä veressä johtuu niiden vähentyneestä apoptoosista, jota säätelee mm. BCR-kompleksi. Tutkimusten mukaan KLL:ssä usein todetaan subklonaalisia mutaatioita. KLL on Suomen ja länsimaiden yleisin leukemiatyyppi. Suomessa siihen sairastuu vuosittain keskimäärin noin 150 henkilöä. (Kuittinen – Remes 2015: 345–356.)

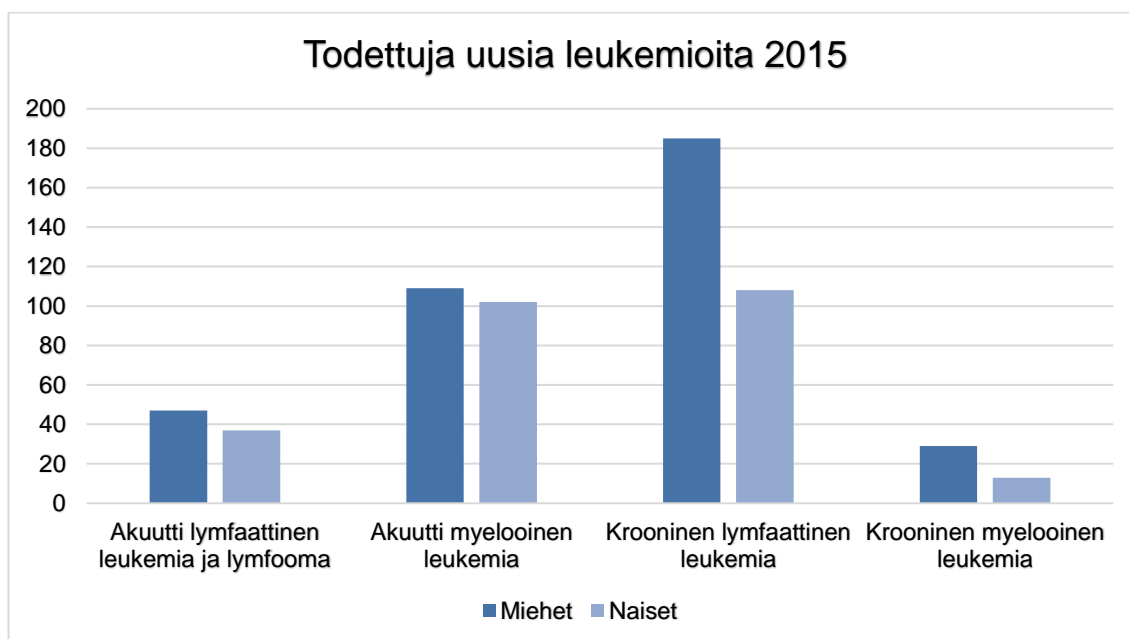
Veren sivelyvalmisteessa nähdään runsaat määrät pieniä tai keskikokoisia lymfosyyttejä, joissa ei ole nukleolia. Joissain tapauksissa muita löydöksiä voivat olla runsas määrä epäkypsiä prolymfosyyttejä, joissa on nähtävissä nukleoleja. Mikäli prolymfosyyttejä

esiintyy paljon, se tarkoittaa taudin etenevän aggressiivisemmin. Prolymfosyyttien osuuden ollessa yli 55%, on kyse prolymfosyyttileukemiasta. Onkin tärkeää, että krooninen lymfaattinen leukemia erotetaan prolymfosyyttileukemiasta, lymfoplasmasyyttilymfoomasta, karvasoluleukemiasta, manttelisolulymfoomasta, pernan marginaalivyöhykkeen lymfoomasta, follikulaarisesta lymfoomasta ja LGL-leukemiasta. Tähän voidaan tarvita luuydintutkimusta, johon kuuluvat aspiraatio ja biopsia. (Kuittinen – Remes 2015: 354–359.)

### 7.3 Krooninen myeloinen leukemia

Krooninen myeloinen leukemia (KML) on kantasolujen pahanlaatuinen sairaus. Tauti alkaa kehittyä, kun solussa tapahtuu ns. Philadelphia- kromosomitranslokaatio, jolloin kromosomien 9 ja 22 välillä kaksi eri geeniä (ABL ja BCR) yhdistyvät väärällä tavalla. Tällöin kromosomin 9 ja 22 alaosat vaihtavat paikkoja keskenään muodostaen poikkeavan kromosomin, jossa kromosomi 9 on tavallista pidempi ja kromosomi 22 on tavallista lyhyempi eli Philadelphia-kromosomi. Kromosomitranslokaation jälkeen Philadelphia-kromosomissa on BCR-geenin lisäksi myös ABL-geeni. Tauti on useimmiten oireeton ja se löydetään yleensä sattumalta poikkeavan verenkuvan jatkoselvittelyissä. KML:n diagnosointi perustuu Philadelphia-kromosomin tai fuusiogeenin BCR-ABL1 tutkimiseen luuytimestä tai veren soluista. Diagnoosissa käytetään yleensä PCR-tutkimusta, jossa reaaliajassa mitataan fuusiogeenin tuottamaa transkriptin määrää veressä. Samalla yleensä tehdään myös vatsan kaikututkimus sekä otetaan luuydinnäyte. Suomessa todetaan uusia KML-tapauksia vuosittain 40-50. Kuviossa 4 esitetään tuorein saatavilla oleva tilastotieto leukemiaan sairastuneista Suomessa. (Salonen 2016; Kairisto – Koskenvesa – Mustjoki – Porkka – Rajala 2017.)



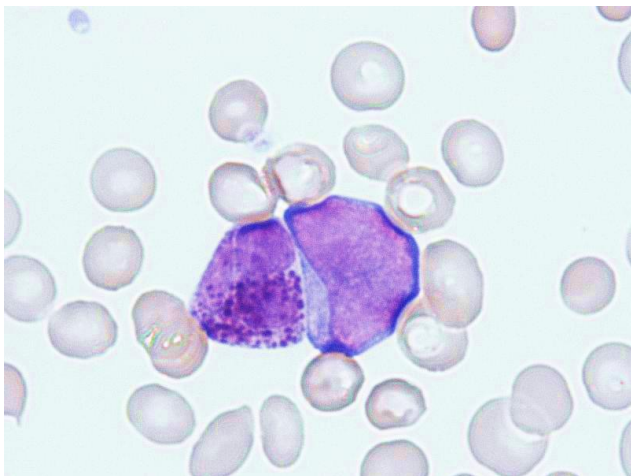


Kuvio 4. Todettuja uusia leukemiatapauksia 2015. (Suomen syöpärekisteri 2017.)

KML:n taudinkuva on kolmivaiheinen, mikäli sitä ei hoideta. Näitä vaiheita ovat krooninen vaihe, kiihtynyt vaihe ja blastikriisivaihe. Kroonisessa vaiheessa taudille on tyypillistä etenkin neutrofiilinen leukosytoosi tai trombosytoosi ilman infektion olemassaoloa. Tällöin oireettomassa eli kroonisessa vaiheessa veren valkosolujen määrä on noin  $50 \times 10^9/l$ . Kiihtyneessä eli askeleraatiovaiheessa oireiden ilmestyessä veren valkosolumäärä voi olla yli  $100 \times 10^9/l$ , jolloin blastien määrä veressä ja luuytimessä on 10-19%. 20% granulocyteista ovat basofiilisiä sekä kromosomitutkimuksessa todetaan klonaalisen evoluution merkkejä. Valkosolujen ollessa yli  $150 \times 10^9/l$  potilaalla todetaan lievä anemia, joka johtuu punasolujen vähentyneestä tuotannosta sekä niiden lyhentyneestä eliniästä. (Koistinen – Mustjoki 2015:304–307; Sinisalo – Vilpo 2005: 116)

Erittelylaskennassa nähdään yleensä runsaasti kypsiä tai melkein kypsiä liuskatumaisia ja sauvatumaisia neutrofiileja. Myös epäkypsiä granulocyteisarjan soluja voi hyvin esiintyä, kuten blasteja, promyelosyyttejä ja etenkin myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä. KML:ssä blastien määrä jää yleensä alle 10%. Hoitamattomassa KML:ssä veressä todetaan anemialle tyypillisiä löydöksiä, kuten trombosytopeniaa, korostunutta basofiliaa (kuvio 5) sekä blastien ja promyelosyyttien määrän kasvua (kuvio 6). Blastien määrän ollessa veressä yli 20%, kyse on jo blastikriisivaiheesta. Blastikriisivaihe voidaan luokitella lymfaattiseen, myeloiseen tai erilaistumattomaan. Pitkälle edennyt KML muuttuu hyvin

vaikeahoitoiseksi, joten hoidon yksi keskeisimmistä tavoitteista on estää taudin transformoitumista. (Koistinen – Mustjoki 2015: 304–307.)



Kuvio 5. Basofiili ja blasti

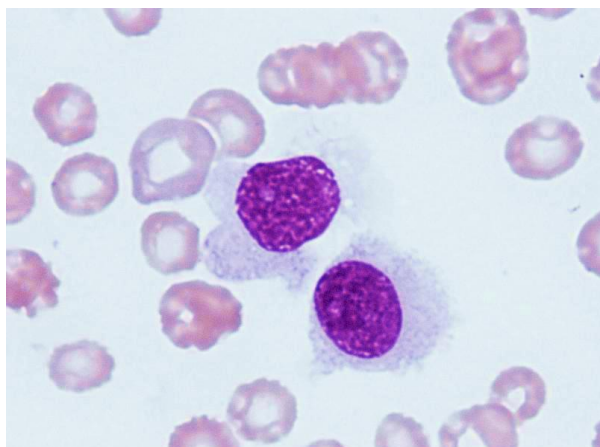


Kuvio 6. Promyelosyytti

#### 7.4 Karvasoluleukemia

Karvasoluleukemia on harvinainen imusolujen ja B-lymfosyyttien syöpäsairaus. Suomessa siihen sairastuu vuosittain 10-20 henkilöä. Se on huomattavasti yleisempi miehillä kuin naisilla, ja se löydetään tyypillisimmin keski-ikäisiltä. Karvasoluleukemian pahanlaatuisissa soluissa voi esiintyä monia eri kromosomimuutoksia, mutta niillä ei aina ole diagnosoivaa merkitystä karvasoluleukemian kannalta. On osoitettu, että B-solujen BRAF-geenipistemutaatio on keskeinen tekijä karvasoluleukemian synnyssä. Verenkuvassa

valkosolumäärä on matala johtuen neutropeniasta ja monosytopeniasta. Tämä puolestaan altistaa potilasta infektioille. Tyypillisiä ovat myös alhainen hemoglobiini ja trombosytopenia. Tauti todetaan usein oireettomassa vaiheessa muusta syystä otettujen verinäytteiden yhteydessä, kun poikkeavien veriarvojen syytä tutkitaan. Potilailla esiintyy anemian aiheuttamaa väsymystä. Maligneja soluja on yleensä veressä, luuytimessä ja pernassa. Sairastuneen perna on monesti suurentunut. Verinäytteiden lisäksi diagnostiikkaan tarvitaan luuydinnäyte sekä vatsan ultraäänitutkimus tai tietokonekerroskuvaus. Luuytimen imunäytteen saaminen voi olla haastavaa, sillä karvasoluleukemiassa luuytimeen kertyy sidekudosta. Jos imunäyte ei onnistu, näytteeksi riittää biopsia eli koepala. (Porkka 2015: 393–394; Salonen 2014.) Nimensä karvasoluleukemia on saanut mikroskoopissa nähtävistä soluista, joiden repaleiset ulokkeet muistuttavat karvoja (kuvio 7). Sytoplasma on muodoltaan epäsäännöllinen, ja se on väriltään hyvin haaleaa. Tuma on suurehko, ja se on joko säännöllisen ovaali tai hieman halkeutunut. (Craig 2014: 645; Salonen 2014; Turgeon 2012: 342–343.)



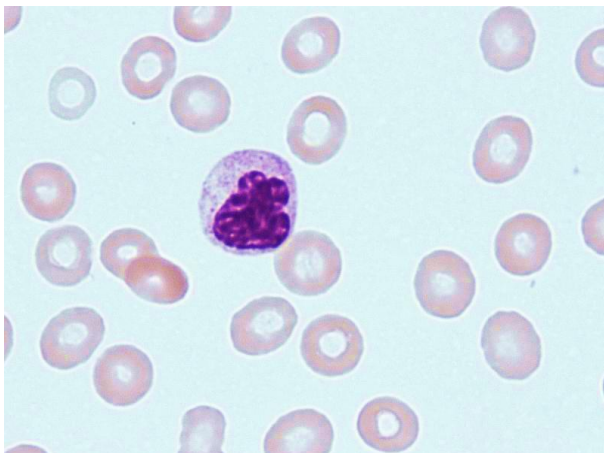
Kuvio 7. Karvasoluja

## 7.5 Myelodysplastiset oireyhtymät

Myelodysplastiset oireyhtymät (MDS) ovat klonaalisia kantasolun sairauksia. Myelodysplastisiin oireyhtymiin kuuluu erilaisia pahanlaatuisia veritauteja, jotka kehittyvät hematopoieesin varhaisvaiheessa tapahtuvasta solujen epämuodostumisesta eli mutaatiosta. Osalla potilaista MDS saattaa edetä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi. Valtaosassa MDS:n tautien syynä on DNA-vaurio myelooiseen suuntaan erilaistuvissa soluissa. MDS näkyy verenkuvassa solumäärän mataluutena sekä luuytimen solujen kypsyshäiriönä

eli dysplasiana. Neutrofiileissä taudille tyypillisiä muutoksia ovat hypogranulaarisuus eli sytoplasman granuloiden puute ja kömpelö tuman liuskoittuminen (kuvio 8) tai yliliuskoittuminen. Erythroblasteissa esiintyy tuman liuskoittumista tai pirstoutumista. Trombopoieesissa puolestaan voidaan havaita megakaryosyyttien tuman yliliuskoittumista sekä pieniä, tumaltaan aliliuskoittuneita mikromegakaryosyyttejä. (Koistinen – Siitonen 2007: 310–312; Oivanen – Vilpo 2005: 129–130.)

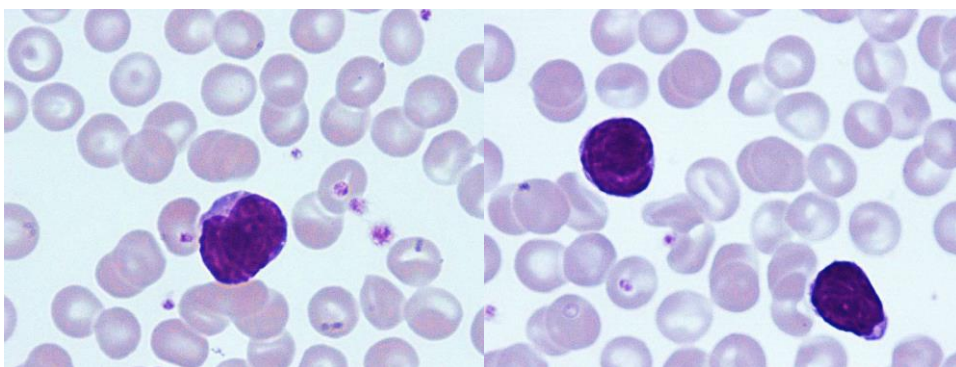
Suomessa MDS-diagnoosin saa noin 200 potilasta vuosittain. Riski sairastua MDS:ään kasvaa iän myötä ja sitä esiintyy tavallisesti yli 70-vuotiailla. Myeloidiset oireyhtymät ovat yksi yleisimmistä hematologisista pahanlaatuisista taudeista tässä ikäryhmässä. MDS:n syntyperä on suurimmalta osin tuntematon, mutta ainakin bentseeni, tupakointi, orgaaniset liuottimet, hyönteismyrkyt, ionisoiva säteily ja solunsalpaajat voivat vaikuttaa myönteisesti taudin kehittymiselle. Näistä alkyloivat solunsalpaajahoidot ovat merkittävimmät riskitekijät, sillä ne voivat aiheuttaa sytogeneettisiä poikkeavuuksia kromosomissa 5 tai 7. Taudin varhaisvaiheessa luuytimen verisolulla on lisääntynyt apoptoosi, joka johtaa verisolumäärän laskemiseen, vaikka luuytimen solutuotanto olisi normaali. Verisolujen apoptoosi kiihtyy, kun luuydin alkaa tuottaa apoptoosia suosivia kasvutekijöitä, kuten TNF-alfa, Fas-ligandia, INF-alfa ja TGF-beeta. MDS:ssä normaalien kasvutekijöiden vaikutus MDS-kantasolulle on vähentynyt, luuytimen lisääntynyt angiogeneesi edistää MDS-kloonien kasvua jollakin tasolla sekä myös autoreaktiivisten sytotoksisten T-lymfosyyttien määrä luuytimessä on kohonnut. Kuitenkin itse MDS-kloonin syntymisen käynnistävää tekijä ei vielä tunneta, mutta se liittyy DNA-vaurioon. Tällaisia MDS:lle tyypillisiä geenipoikkeamia ovat mikroleetit, geenimonistumat sekä yksittäisen geenin pistemutaatiot. Kyseiset geenipoikkeavuudet kohdistuvat muun muassa lähetti-RNA:n silmukoittumista säätelevään spliseosomikoneistoon, signaalireitteihin ja transkriptiotekijöihin. Jokin yksittäinen geenimuutos ei kykynee laukaisemaan myelodysplastista oireyhtymää, vaan siihen tarvitaan toisiaan seuraavia geneettisiä muutoksia. Myös muut geenimutaatiot ja DNA-tasolla esiintyvät häiriöt voivat lisätä todennäköisyyttä MDS:n syntymiselle. (Ebeling – Siitonen 2015: 284–286.)



Kuvio 8. Kömpelö liuskatumainen neutrofiili

### 7.6 Sézaryn oireyhtymä

Sézaryn oireyhtymä on T-solulymfooma, jossa veren malignit lymfosyytit eli sezaryn solut aiheuttavat iholla muun muassa eri asteen punoitusta ja hilseilyä. Sézaryn solu (kuvio 9) on tyypillisimmin pienen lymfosyytin kokoinen. Solun suurikokoinen tuma värjäytyy MGG-värjäyksessä tumman violetiksi, jossa näkyy karkea kromatiini. Solun sytoplasman osuus on aika vähäinen ja se värjäytyy vaalean siniseksi, jossa erottuu satunnaisia vakuoleja. Oireyhtymä esiintyy yleisemmin miehillä kuin naisilla, ja tavallisimmin yli 50-vuotiailla. Sézaryn oireyhtymässä veressä on yli viisi prosenttia normaalikokoisia lymfosyyttejä, joilla on niukka sytoplasma ja niiden tumakelmu on poimuttunut. Luuytimessä oireyhtymästä johtuvat muutokset näkyvät myös eosinofiilien määrän kohoamisena ja monosyytoosina. (Anderson – Poulsen: 115; Hannuksela 2012; Karjalainen-Lindsberg – Teerenhovi 2007: 435–436; Turgeon 2012:253.)



Kuvio 9. Sézaryn soluja

## 7.7 Myelooma

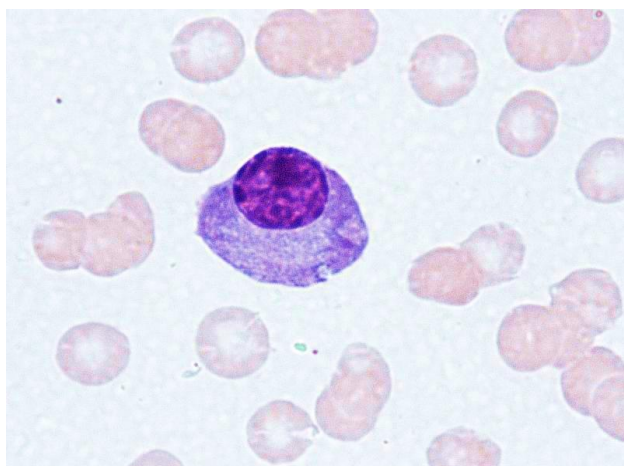
Myelooma eli plasmasytomyysi on veren pahanlaatuisen sairaus, jossa luuytimen B-solut muuttuvat maligneiksi plasmasytyiksi (kuviot 10) ja vapautuvat luuytimeä myös perifeeriseen vereen. Kyseinen syöpä ei yleensä muodosta yhtenäistä kasvainta vaan pahanlaatuiset solut kiertävät luuytimessä muodostaen pesäkkeitä muun muassa luustossa, mikä altistaa paikalliselle kudoksen- ja luuhäviämislle. Joissain tapauksissa myeloomaan voi liittyä plasmasytomyysi eli luun ulkopuolella oleva kasvain. Myelooman syntyminen on tuntematon, mutta säteilyn ja viruksen mahdollisuutta ollaan epäilty taudin syiksi. Taudille on tyypillistä muun muassa anemian oireet, joten myelooma todetaan usein sattumalta anemian syytä selvitettyä. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 300 uutta myeloomatapausta. Myelooma on veritaudeissa toiseksi yleisin syöpä Suomessa, ja kaikista syövästä sen osuus on 1%. (Putkonen 2015.)

Myeloomaa, kuten muitakin plasmasytyyteja kutsutaan monoklonaaliseksi gammapatioksi (MGUS). Myelooman aiheuttajista tai syntyminenmekanismeista tiedetään melko vähän, mutta ainakin taudin synnyn edellytyksenä on syövän esiaste MGUS:n olemassaolo, joka voi vuosien kuluessa muuttua myeloomaksi. On todennäköistä, että myelooma on monen eri tekijän tapahtumasarja, jossa toisiaan seuraavat geenimutaatiot lopulta edesauttavat pahanlaatuisen taudin kehittymistä. Myelooma ilmenee useimmiten identtisillä kaksosilla ja ensimmäisen asteen sukulaisilla, mikä viittaa siihen, että geneettisillä tekijöillä voi olla vaikutusta taudin ilmenemiselle. Muita myeloomalle altistavia tekijöitä ovat muun muassa suuret röntgensäteet, bentseeni, eräät värijäysaineet, teollisuuskemikaalit sekä pitkäkestoinen antigeenialtistus kroonisissa infektioissa. (Putkonen – Silvennoinen 2015: 403–404.)

Varsinainen diagnoosi perustuu mikroskooppiseen luuydinlöydökseen sekä paraproteiinien eli M-komponentin osoitukseen verestä. Luuydinnäytteessä plasmasytyyten yli 10% osuus viittaa plasmasytomyysiin. Sairausten luonteen kartoittamista varten vaaditaan luuydin-, virtsa- ja verinäytteitä sekä luuston röntgenkuvausta. Potilaan leukosyyttijakauma voi olla normaali, mutta kolmasosalla ilmenee leukopeniaa. Lymfositosis eli lymfosityytien runsas määrä on tavallinen löydös, ja joskus myös eosinofiliaa esiintyy. Joskus on vaikeaa erottaa normaalit plasmasytytyt pahanlaatuisista. Normaalin plasmasytytyt tuma on tiheästi pakkautunut. Pahanlaatuisen plasmasytytyt on yleensä kooltaan isompi, sen sytoplasma on muodoltaan epäsäännöllinen ja leveä sekä solussa voi esiintyä useampi



kuin yksi tuma. Plasmasolun sytoplasma voi sisältää vakuolisoituneita kide- tai proteiini-saostumia joista käytetään nimitystä "Russell bodies", mutta kyseisellä löydöksellä ei ole diagnostista merkitystä. (Docrates syöpäsairaala n.d.; Diem ym. 2004: 82-85; Turgeon 2012: 344.)

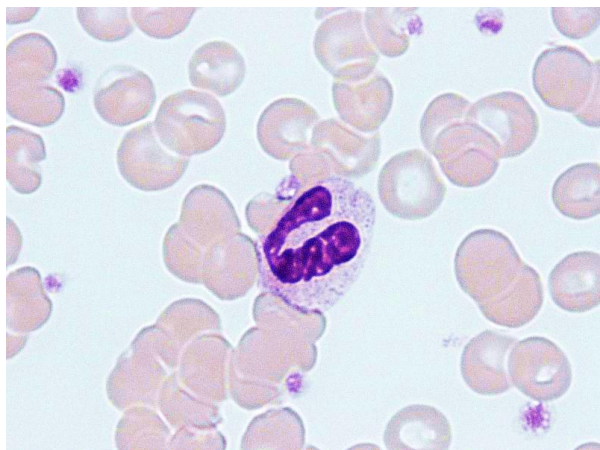


Kuvio 10. Plasmasolu

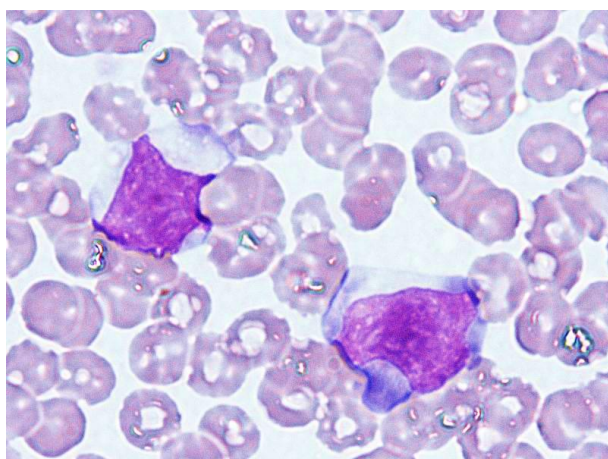
## 7.8 Bakteeri- ja virusinfektiot

Virukset infektoivat veren soluja aiheuttaen niissä erilaisia muutoksia morfologiassa tai määrässä sekä muuttavat niiden tavanomaista toimintakykyä. Bakteerit aiheuttavat elimistössä tulehdusreaktioita, joiden seurauksena valkosolujen, etenkin lymfosyyttien määrä veressä lisääntyy. Bakteeri-infektioiden aikana neutrofiilien lyhytikäisyys veressä johtaa siihen, että epäkypsiä soluja, kuten myelosyyttejä, metamyelosyyttejä ja sauvatu-maisia neutrofiileja (kuvio 11) ilmestyy verenkiertoon. Tätä ilmiötä kutsutaan "vasem-malle siirtymiseksi". Virusinfektioissa ilmenee lymfocytoosia sekä niiden keskellä esiintyy myös reaktiivisia lymfosyyttejä (kuvio 12). Virukset voivat aiheuttaa hemolyyttisen ane-mian eli punasolujen tuhoutumisen. Sytomegalovirus on yleinen lymfocytoosin aiheut-taja. Se infektoi leukosyyttejä, jonka seurauksena soluvälitteisen immuunijärjestelmän toiminta heikentyy. Reaktiivisia lymfosyyttejä eli muuntuneita lymfosyyttejä perifeeri- sessä veressä tavataan yleensä mononukleosissa, jonka aiheuttaa Epstein-Barr-virus (EBV) tai sytomegalovirus (CMV). Reaktiivinen lymfosyytti voi muistuttaa morfologialtaan myelosyyttisarjan solua, mutta sen kromatiini on aina tiheämpi kuin myelosyytin kroma-tiini. Reaktiiviset lymfosyytit voivat näkyä eri tavalla riippuen infektiotyypistä ja sen ete-nemisvaiheesta. Siitä huolimatta yleisesti ottaen reaktiivisten lymfosyyttien morfologiaan

kuuluu suurentunut, löysä tai epäsäännöllisen muotoinen tuma, karkea kromatiinirakenne ja joskus basofiilistä pilkutusta sytoplasmassa. (Diem ym. 2004: 66–67; Anderson – Poulsen 2014: 343–345; Honda 2016.)



Kuvio 11. Sauvatumainen neutrofiili



Kuvio 12. Reaktiivisia lymfosyyttejä

## 8 Oppimateriaalin laatiminen

### 8.1 Toiminnallinen opinnäytetyö

Toiminnallinen opinnäytetyö on vaihtoehtoinen toteutustapa tutkimukselliselle opinnäytetyölle. Toiminnallinen opinnäytetyö koostuu toiminnallisesta osasta, jonka lopputuloksena on tuotos. Lisäksi siihen kuuluu raportti, jossa opinnäytetyön prosessi kuvataan.



Toiminnallisen oppinäytetyön tarkoitus on käytännön toiminnan ammatillinen kehittäminen. Sen tuotoksena voi olla esimerkiksi kirja, kansio, vihko tai opas. Toiminnallisen oppinäytetyön tuotoksen tulee perustua teoretietoon ja sen omaksumiseen. (Airaksinen – Vilkka 2003: 9–10; Lumme – Leinonen – Leino – Falenius – Sundqvist 2006.)

## 8.2 Oppimateriaali

Oppimateriaalit kuuluvat tärkeänä osana oppimiseen ja opiskeluun. Oppimateriaali käsittää periaatteessa kaiken tiedon, jota oppija oppimisprosessissaan käyttää. Informaation käsite on kuitenkin laaja ja on hankalaa tulkita, mikä on varsinaista oppimateriaalia. Karkeasti oppimateriaalit luokitellaan oppikirjoihin, kuvamateriaaleihin, multimediasesityksiin, internet-sivustoihin, tietosanakirjoihin, tietopankkeihin sekä opetuksessa käytettäviin tietolähteisiin, joita ei ole tehty opetuskäyttöön. Uutiset ovat tästä hyvä esimerkki. Oppimateriaalien käytön tärkein tarkoitus on edistää oppimista. Tärkeitä piirteitä oppimateriaalissa ovat sen käytettävyys ja hyödynnettävyys. (Keränen – Penttinen 2007: 148; Vainionpää 2006.)

Oppimateriaalin tuottamisessa on olennaista määritellä sen kohderyhmä ja asettaa tavoitteet. Kohderyhmää mietittäessä tulisi kiinnittää huomiota siihen, millaisia valmiuksia kohderyhmällä tulisi olla ennen oppimateriaaliin tutustumista ja onko joitakin asioita syytä käydä läpi ennen uutta oppimateriaalia. Osaamistaso tulisi siis määritellä oppimateriaalin suunnitteluvaiheessa. Kohderyhmä tulee määritellä huolellisesti, ja miettiä voiko opiskelijoiden tai kurssilaisten lisäksi olla myös muita ryhmiä, jotka voivat käyttää oppimateriaalia. Oppimateriaalin sisällöllisiä tavoitteita laatiessa on hyvä korostaa, millaisia tavoitteita materiaalille asetetaan. Tavoitteet tulisi kuvailla selkeästi ja yksinkertaisesti, välttäen ympäröivyyksiä. Tavoitteiden tulee soveltua kohderyhmään. Aikataulutusta on myös keskeistä miettiä materiaalin tuottamisessa. On tärkeää miettiä kurssin kestoa ja sitä, missä järjestyksessä ja kurssin vaiheessa oppimateriaalia on tarkoitus opiskella. (Pelkonen – Tuononen 2004: 77–78.) Oppimateriaalin suunnitteluun on käytettävä runsaasti aikaa. Hyviä perusteita tälle ovat oppimateriaalin huolellinen jäsentäminen, kurssin sisältöjen pohdinta, sekä loogisen etenemisen jatkuva arviointi ja kehittäminen. Opiskelijoilta kannattaa kerätä palautetta oppimateriaalista sekä nimettömällä kyselykaavakkeilla, että lähitapaamisten yhteydessä käydyillä palautekeskusteluilla. (Mäyrä 2001: 37.)

Verkko-oppiminen on hyvin laaja käsite, ja se voidaan jaotella erilaisiin ryhmiin. Verkko-oppiminen yhdistetään usein itsenäisesti opiskeltaviin verkkokursseihin, mutta se voi olla myös luokassa opettajan johdolla tapahtuvaa opiskelua. Jopa tiedonhaku internetistä tai tehtävien palauttamista sähköpostilla voidaan yksinkertaisimmassa muodossa kuvailla verkko-opiskeluksi. Verkko-oppimista ovat esimerkiksi verkkokurssit, verkko-oppimateriaalit, videoneuvotteluyhteyden opetustilanteet tai verkkoseminaarit. Lisäksi tietokoneohjelmia, kuten pelejä ja simulaatioita voidaan käyttää opittavan havainnollistamiseen. (Keränen – Penttinen 2007: 2.) Verkkokursseilla hyödynnetään oppimisolustaa, jolloin kurssi koostuu oppimisolustalla olevasta oppimateriaalista, tehtävistä sekä opettajan ja opiskelijoiden vuorovaikutuksesta. Kurssilla käytetään oppimisolustalla olevia toimintoja, kuten esimerkiksi keskustelualueita, tehtävien palautusalueita ja tiedostojen jakamista. (Keränen – Penttinen 2007: 3–4.)

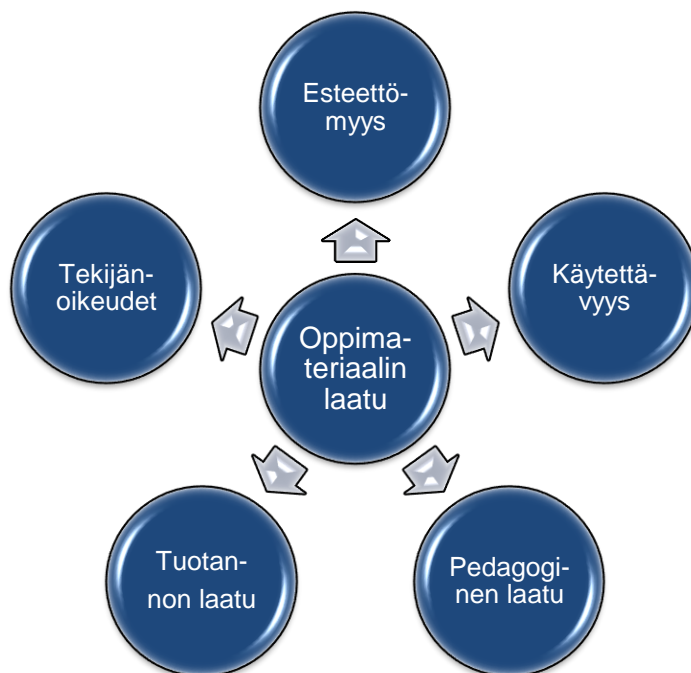
### 8.3 Kuvan käyttö opetuksessa

Kuva on vaikuttava viestinnän keino, koska näköaisti on ihmiselle niin merkittävä. Kuva voi synnyttää positiivisia ja negatiivisia tunteita. Se voi herättää muistoja, synnyttää kaipuuta, herättää kauhun, pelon ja ahdistuksen tunteita sekä innostaa ja luoda mielihaluja. Kuvaa voi käyttää myös apuna esimerkiksi keskittymisessä tai ajattelussa. Liikkumattomia kuvia eli valokuvia, taidekuvia, lehtikuvia- ja mainoksia on helpompaa tarkastella kuin liikkuvia kuvia esimerkiksi elokuvissa. Liikkuvassa kuvassa yksittäistä kuvaa on hankalampi erottaa. Kuvien ja tekstin sijoittelulla vaikutetaan siihen, kuinka asioiden halutaan hahmottuvan lukijalle. Kuvat ja tekstit muodostavat yhdessä kokonaisuuden. Kuvien tulee nojautua tekstin sanomaan, koska viesti on muuten ristiriitainen. (Eskola – Vainio 2010; Laine – Salervo – Sivén – Ruishalme – Välimäki 2012: 35.) Kuvien pedagogisessa käytössä opiskelijat tarkastelevat niitä joko yksin tai keskenään. Yksittäinen kuva edistää oppimista, mutta liian monen kuvan käyttöä tulisi välttää. Useat kuvat peräkkäin heikentävät yksittäisen kuvan vaikuttavuutta. (Vainionpää 2006.) Opinnäytetyön kuvaoppaassa yhdistyvät tekstin ja kuvan käyttö, jolloin viesti välittyy opiskelijalle paremmin. Kun tekstiosio on kuvan vieressä, on molempia helppo tarkastella samaan aikaan. Kuvat auttavat havainnollistamaan teorian tietoa ja auttavat tiedon omaksumisessa.

### 8.4 Oppimateriaalin laatu

Oppimateriaaleille on asetettu erilaisia kriteereitä, joiden tarkoitus on varmistaa oppimateriaalin laatua. Opetushallitus on vuonna 2006 laatinut verkko-oppimateriaaleille laatu-kriteerit, jotka ovat suunnattu lähinnä toisen asteen koulutuksessa ja perusopetuksessa käytettäville oppimateriaaleille. (Opetushallitus 2006.) Opetushallituksen laatu-kriteereissä luetellaan neljä laatutekijää, joita ovat pedagoginen laatu, käytettävyys, esteettömyys ja tuotannon laatu. Pedagogisella laadulla tarkoitetaan oppimateriaalin soveltuvuutta opetus- tai opiskelukäyttöön. Pedagoginen lähtökohta on yhteistä kaikille oppimateriaaleille. Käytettävyys liittyy oppimateriaalin tekniseen toteutukseen, rakenteeseen ja käyttöliittymän toteutukseen. Esteettömyydellä tarkoitetaan, että erityisryhmät otetaan huomioon, kuten esimerkiksi näkövammaisten mahdollisuus hyödyntää oppimateriaalia. Esteettömyyteen on myös omat kansainväliset WAI eli Web Accessibility Initiative-määräyksensä. Tuotannon laatu tarkoittaa tuotantoprosessin hallintaa ja ammattimaisuutta. (Edu 2012; Keränen – Penttinen 2007:149.) Lähtökohtina hyvälle oppimateriaalille voidaan pitää ajankohtaisuutta, sekä oppimateriaalin käytettävyyttä usean vuoden ajan. Sen tulisi hyödyttää kaikenlaisia oppijoita olemalla haastava hitaille ja nopeille oppijoille. (Heinonen 2005.)

Tekijänoikeudet perustuvat tekijänoikeuslakiin, joilla on tarkoitus suojata luovan työn tekijöiden työn tuloksia. Tekijänoikeus suojaa myös luovan työn teoksia, joita ei ole tehty ammatillisessa mielessä. Tekijänoikeudella suojattuja materiaaleja voivat olla esimerkiksi lehtikirjoitukset, esitteet, julkaisut tai valokuvat. Oppimateriaalin tekijän tulee huomioida muiden tekijänoikeuksia. Tekijältä tarvitaan aina lupa, mikäli halutaan käyttää hänen tuottamiaan kuvia, tekstejä tai mediatiedostoja. Myös oppimateriaalin tuottajalle muodostuu monenlaisia tekijänoikeuksia esimerkiksi itse otettujen kuvien myötä. (Keränen – Penttinen 2007: 150–151.) Kuviossa 13 olemme koonneet yhteen oppimateriaalin laatuun vaikuttavia tekijöitä.



Kuvio 13. Oppimateriaalin laatutekijöitä. (Opetushallitus 2006; Keränen – Penttinen 2007:149-151, muokattu)

## 8.5 Oppimistyyli

Ihmiset oppivat ja käsittelevät asioita eri tavoin, ja voidaankin puhua aistinvaraisista oppimistyyleistä, joilla tietoa vastaanotetaan. Näitä oppimistapoja ovat visuaalinen, kinesteettinen sekä auditiivinen oppimistyyli. Useimmat ihmiset oppivat kuitenkin usealla eri tavalla, ja jokin osa-alue saattaa olla muita hallitsevampi. On hyvä tunnistaa oma oppimistyylinsä, koska se helpottaa opiskelua ja oppimista. Myös opetuksessa on hyvä hyödyntää ihmisten erilaisia oppimistapoja. Opetusta voi havainnollistaa usein eri tavoin, ja ryhmän erilaisten oppijoiden ansiosta opetuksesta voidaan tehdä vaihtelevaa ja monipuolista. (Laine – Salervo – Sivén – Ruishalme – Välimäki 2012: 18; VirtuaaliAMK 2009.)

Visuaaliselle oppijalle on ominaista oppiminen näköaistin avulla. Hän oppii parhaiten näkemällä ja katselemalla, ja kuvat ovat hänelle tärkeitä. Myös mielikuvat ja värit auttavat häntä oppimaan, joten esimerkiksi värikynien käytöstä voi olla hyötyä. Auditiivinen oppija omaksuu tietoa parhaiten kuulemalla. Häntä hyödyttävät esimerkiksi luennot ja äänitteet. Hän muistaa helposti jälkeensä erilaiset puheet, äänensävyt ja keskustelut. Kinesteettinen oppija puolestaan oppii tekemällä. Tällaisella oppijalla on hyvä kehomuisti, ja hän saattaa muistaa tarkasti tiettyyn hetkeen liittyneitä asioita. Esimerkiksi lämpötila tai tietty

istuma-asento voivat jäädä hyvin mieleen, ja niiden kautta hän muistaa muita siihen tilanteeseen liittyviä asioita. Hän myös aistii helposti vallitsevan ilmapiirin. (Hämäläinen – Koponen 2010.)

## 9 Työn toteutus

Kaikki opinnäytetyössä käytetyt kuvat olemme kuvanneet itse. Solujen kuvaamisessa käytetyt sivelyvalmisteet olivat koulun opetuskäytössä olevia sivelyvalmisteita. Opinnäytetyön toteutus alkoi päättämällä yhdessä opinnäytetyötä ohjaavan opettajan kanssa veritaudit, jotka valittaisiin työhön. Etsimme yhdessä näihin veritauteihin liittyvät lasit opettajan kanssa. Kaikkia työhön valittuja veritauteja ei voitu ottaa mukaan, sillä laseja ei löytynyt. Ennen kuvaamisen aloittamista oli tärkeää luoda tietoperustaa valitsemiimme veritauteihin, jotta solujen itsenäinen tunnistaminen onnistuisi. Ennen jokaista kuvaamiskertaa meidän täytyi perehtyä veritauteihin, joita sinä päivänä kuvaisimme. Yhdellä kuvauskerralla kuvasimme 1-2 veritautia. Kuvaus tapahtui hematologian luokassa Nikon Ds-L2-mikroskooppikameralla. Ohjaava opettaja näytti meille mikroskooppikameran käytön, jonka jälkeen aloitimme itsenäisen kuvaamisen. Käytimme kuvaamisessa pääsääntöisesti objektiivia 100, koska halusimme solujen yksityiskohdat mahdollisimman hyvin esiin. 50-kertaista suurennosta käytimme silloin, kun halusimme näyttää kuvassa useampia soluja, kuten lymfocytoosia. Muistitikku oli kamerassa kiinni, joten kuvat tallentuivat siihen suoraan. Jokaisen otetun kuvan jälkeen merkitsimme ylös tiedot, mistä lasista kuva on otettu, löydöksen nimi ja mihin veritautiin se liittyy. Kuvasimme materiaalia reilusti, koska tiesimme myöhemmin valitsevamme kuvista parhaat. Kuvien laatuun kiinnitettiin huomiota jo kuvausvaiheessa. Valotuksen asetuksia säädettiin mikroskooppikamerassa tummemmaksi tai vaaleammaksi tarpeen mukaan, ja kuva tarkennettiin aina ennen kuvan ottamista. Jokaisen kuvauskerran jälkeen tarkistimme, että otetut kuvat olivat tarkkoja ja hyvälaatuisia. Kuvaukset alkoivat kesäkuussa, mutta koulun kesätauon vuoksi jouduimme jatkamaan kuvaamista syksyllä. Kuvausaikataulu oli joustavaa, koska materiaalia oli mahdollista kerätä, kun itsellemme parhaiten sopi. Solujen kuvaaminen oli kuitenkin melko aikaa vievää. Saimme kuvaukset valmiiksi syyskuussa, jonka jälkeen aloitimme kuvaoppaan teon.

Kun kuvamateriaali oli valmista, valitsimme haluamamme kuvat kuvaoppaaseen. Kuvamateriaalin selaamista helpotti se, että olimme kuvausvaiheessa kirjoittaneet kuvaan liit-

tyvät tiedot tarkasti ylös. Kriteereinä kuvien valintaan olivat kunkin veritaudin kaikista tyypillisimmät valkosolumuutokset verenkuvassa. Kuvien piti myös olla mahdollisimman selkeitä ja oppimateriaaliksi sopivia. Kuvat muokattiin kontrastiltaan ja valotukseltaan samankaltaisiksi Adobe Photoshop CS5.1-ohjelmalla. Jokaisesta veritaudista valittiin 2-3 kuvaa oppaaseen. Kuvien löydösten oikeellisuus tarkistutettiin opettajalla, jotta aineiston luotettavuus varmistettaisiin. Kuvaopas luotiin Wordissa, josta se oli helppo tulostaa. Oppaan sivut ovat A4-kokoisia. Tulostettuumme kuvaoppaan laitoimme sivut muovitaskuihin ja kansioon. Päädyimme näihin ratkaisuihin pitääksemme opinnäytetyön kustannukset edullisina, ja lisäksi tämä vaikutti helpolta ja siistiltä tavalta koota kuvaopas.

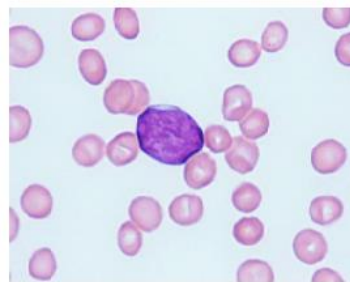
### 9.1 Kuvaoppaan rakenne

Kuvaoppaan alussa on johdanto, jossa aihe ja työn tarkoitus esitellään. Oletuksena on, että opiskelijalla on jo oppaaseen tutustuessaan tiedot hematopoieesista, joten sitä ei käydä oppaassa läpi. Seuraavaksi oppaassa on lyhyesti teoriaa veren sivelyvalmisteesta ja mikroskoppinnista. Sitä seuraa oma kappaleensa jokaisesta veritaudista. Kappaleissa kuvat ja teksti ovat vierekkäin, jotta opiskelijan ei tarvitse selata opasta etsien kuviin liittyvää teoriaa. Teoriaosiossa keskitytään etenkin veritautien mikroskooppisiin muutoksiin. Veritaudit ovat oppaassa järjestyksessä alkaen merkittävimmistä taudeista. Akuutit ja krooniset taudit ovat aihe-alueittain yhdessä, ja tautien alatyypit ovat sijoitettu taudin pääluokan yhteyteen. Esimerkiksi promyelosyyttileukemia, joka on akuutin myelooisen leukemian alatyypin, on selkeyden vuoksi sijoitettu heti AML:n jälkeen. Kuvat ovat värillisiä, jotta morfologiasta saa mahdollisimman suuren hyödyn irti. Jokaisesta veritaudista on 2-3 kuvaa, 1-3 kuvaa yhdellä sivulla. Kuvatekstissä on sivelyvalmisteen numero, ja tieto siitä mitä taudille tyypillisiä soluja kuvassa on. Esimerkki kuvaoppaan sisällöstä ja asetelusta on esitetty kuviossa 14. PowerPoint-esitys sisältää samat kuvat kuin kuvaopas. PowerPoint-esityksen teoriaosuudessa käsitellään kuvaoppaan tapaan pääosin verenkuvan muutoksia kyseisissä veritaudeissa. PowerPoint-esitykseen ei mahdu kovin paljon tekstiä, joten teoria on ilmaistu tiivistetysti ja vain olennaisimmat asiat on mainittu.

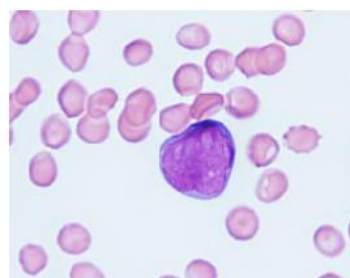
### 3.2 Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)

Akuutti lymfaattinen leukemia tai akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) jaetaan solulinjan mukaan E-solujen ja T-solujen ALL:ään. Kuten akuutti myeloinen leukemia kehittyi, kun pahanlaatuiset leukemiasolut kertyvät luuytimeen ja joutuvat myös vereen. Suurin osa akuuteista lymfaattisista leukemioista on peräisin B-solulinjasta (75-80%). Taudille tyypilliset löydökset periferisestä verestä ovat runsas määrä kypsiä lymfosyyttejä ja lymfoblasteja. Lymfoblastien tuma on usein epäsäännöllinen ja kromatiinirakenne on rakeinen. Blastien sytoplasman osuus on pieni. (Dien ym. 2004: 104-105.)

Lasi 9. Blasti



Lasi 9. Blasti



Kuvio 14. Esimerkki kuvaoppaan sisällöstä

## 10 Pohdinta

Opinnäytetyöprosessi sujui pääosin sujuvasti. Loppuvaiheessa tuli kuitenkin melko kiire saada työ valmiiksi. Solujen kuvaaminen mikroskooppikameralla onnistui ilman teknisiä ongelmia. Kaikista työhön halutuista veritaudeista ei löytynyt koululta valmiita laseja, joten ne oli pakko jättää työn ulkopuolelle. Välillä oli haastavaa löytää sivelyvalmisteista tietyille veritaudeille ominaisia soluja, jotka olisivat mahdollisimman selkeitä ja oppimateriaaliksi sopivia. Olisimme halunneet toteuttaa valmiista kuvaoppaasta kyselyn syksyllä 2017 hematologian kurssin opiskelijoille, mutta tiesimme jo opinnäytetyöprosessin alkuvaiheessa, että kuvaopas ei tulisi valmistumaan tämän kurssin alkuun mennessä. Kysely olisi ollut siinä mielessä hyvä, että olisimme saaneet työstämme palautetta. Tietoperustassa käsitelimme vain työhön valittuja veritauteja. Olisimme myös halunneet kuvata veritaudeille ominaisia punasolumuutoksia, mutta aika loppui kesken, ja tämä olisi paisuttanut entisestäänkin melko laajaa aihetta. Päätimme kuitenkin, että punasolumuutoksista mainitaan vain sanallisessa muodossa raportissa ja kuvaoppaassa.



Opinnäytetyöprosessi vahvisti omaa hematologian ammatillista osaamistamme. Erityisesti leukosyyttien mikroskooppinen tunnistustaito kehittyi, ja veritauteihin liittyvä tieto syveni. Kirjoitustaitomme parantui opinnäytetyön loppuvaihetta kohden. Koska käytimme opinnäytetyössä runsaasti englanninkielisiä lähteitä, laajensimme oman alan englanninkielistä sanavarastoamme. Opimme millaisia seikkoja oppimateriaalin tuottamisessa pitää ottaa huomioon.

Kuvaaminen oli luultua työläämpää. Siinä paljon aikaa vei mikroskopoida meille entuudestaan vieraita sivelyvalmisteita. Välillä oli haastavaa löytää sivelyvalmisteista veritaudeille ominaisia soluja, jotka olisivat myös mahdollisimman selkeitä ja oppimateriaaliksi sopivia. Tarkoitus oli siis, että oppimateriaalin kuvien löydökset olisi helppo tunnistaa. Sivelyvalmisteiden laatu ei ollut aina paras mahdollinen. Osa sivelyvalmisteista oli huonosti värjäytyneitä tai liian paksuja. Sivelyvalmisteet olivat myös iältään hyvin vanhoja. Kameran asetuksia jouduttiin vaihtelevaan eri kuvia varten. Yritimme säätää valoisuuden asetukset siten, että esimerkiksi värjäytyvyys, granulat ja muut solujen ominaispiirteet pääsisivät oikeuksiinsa. Jälkeenpäin ajateltuna olisimme voineet tässä vaiheessa säätää myös väriasetuksia, mutta muokkasimme kuitenkin kuvia myöhemmin.

Kuvien valintaan vaikutti ensisijaisesti se, että olimme ennalta suunnitelleet kuvaoppaaseen tulevien kuvien määräksi noin 3 kuvaa jokaisesta taudista. Tämän takia meidän piti tarkastella, mitkä solukuvat edustavat parhaiten taudin piirteitä. Kaikista haluamistamme soluista emme saaneet ollenkaan kuvia, koska niitä ei löytynyt sivelyvalmisteista. Emme kuitenkaan kokeneet sen merkittävästi haitanneen, koska kaikista veritaudeista kuitenkin saatiin riittävästi kuvia niille tyyppillisistä solumuutoksista. Kuvat olivat tarpeeksi selkeän näköisiä muokkaamattominakin, mutta kuvien muokkauksen jälkeen olimme niihin erittäin tyytyväisiä. Valitsimme kuvaoppaaseen kuvia, joissa ei ollut esimerkiksi viiruja tai muita tunnistusta häiritseviä tekijöitä. Lisäsimme myös opinnäytetyön raporttiin muutamia kuvia kuvaoppaan soluista.

### 10.1 Luotettavuus ja eettisyys

Tutkimuseettinen neuvottelukunta on laatinut yhdessä suomalaisen tiedeyhteisön kanssa tutkimuseettiset ohjeet hyvään tieteelliseen käytäntöön, ja kuinka siihen liittyviä loukkauksia on käsiteltävä. Näiden ohjeiden tarkoituksena on hyvän tieteellisen käytännön edistämisen lisäksi ennaltaehkäistä tieteellistä epärehellisyttä organisaatioissa,



joissa tutkimusta harjoitetaan, kuten yliopistoissa, tutkimuslaitoksissa ja ammattikorkeakouluissa. Hyvän tieteellisen käytännön keskeisiä piirteitä ovat muun muassa tiedeyhteisön tunnustamien toimintatapojen noudattaminen ja muiden tutkijoiden työn asianmukainen huomioiminen viittaamalla heidän julkaisuihinsa. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012.) Olemme työssämme huomioineet luotettavuuteen ja eettisyyteen liittyviä seikkoja. Emme ole käyttäneet tekijänoikeuksilla suojattua materiaalia, ja olemme viitanneet lähteisiin ohjeiden mukaisesti. Olemme pyrkineet mahdollisimman tuoreiden lähteiden käyttöön. Hematologian tietokirjallisuudessa tieto on kuitenkin pysynyt melko samankaltaisena, joten hyödynsimme myös vanhempia hematologian teoksia. Tietoa kerättiin käyttämällä apuna monipuolisesti alan kirjallisuutta luotettavista lähteistä. Käytimme oppinäytetyössä koulun omia sivelyvalmisteita, joissa ei ole minkäänlaisia henkilötietoja, joten niihin ei liity eettisiä ongelmia.

## 10.2 Tavoitteiden saavuttaminen

Mielestämme saavutimme oppimateriaalille asettamamme tavoitteet hyvin. Kuvaopas on selkeä ja informatiivinen kokonaisuus, joka etenee loogisessa järjestyksessä. Kuvat ovat riittävän tarkkoja ja hyvälaatuisia. Jatkossa tekemäämme oppimateriaalia voisi kehittää lisäämällä kuvia myös punasolumuutoksista. Myös muista kuin valitsemistamme veritaudeista olisi hyvä tuottaa samankaltainen opas. Tekemämme materiaalin hyödynnettävyyttä pitää testata opiskelijoiden keskuudessa ja katsoa, tarvitseeko opasta kehittää eteenpäin.

## Lähteet

Airaksinen, Tiina – Vilkka, Hanna 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

American Society of Hematology. Blood disorders. Verkkodokumentti. <<http://www.hematology.org/Patients/Blood-Disorders.aspx>>. Luettu 24.10.2017.

Anderson, Shauna – Poulsen, Keila 2014. Anderson's Atlas of Hematology. 2.painos. USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Autio, Kirsi – Kairisto, Veli 2015. Verisyöpien syto- ja molekyyli-genetiikka. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Craig, Fiona 2014. Lymphoid Malignancies: Chronic lymphoid leukemias, lymphomas, and plasma cell neoplasms. Teoksessa McKenzie, Shirlyn B. (toim.): Clinical Laboratory Hematology. 2.painos. Englanti: Pearson Education Limited.

Diem, Heinz – Haferlach, Torsten – Thiel, Harald 2004. Color Atlas of Hematology. New York: Thieme.

Docrates syöpäsairaala n.d. Myelooma. Verkkodokumentti. <<https://www.docrates.com/syopamuodot/myelooma/>>. Luettu 23.10.2017.

Duodecim 2014. Akuutti promyelosyyttileukemia. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p\\_artikkeli=orp01506&p\\_teos=orp](http://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p_artikkeli=orp01506&p_teos=orp)>. Luettu 14.11.2017.

Ebeling, Freja – Siitonen, Timo 2015. Myelodysplastiset oireyhtymät. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Edu 2012. E-oppimateriaalin laatuksiteerit. Verkkodokumentti. <[http://www.edu.fi/verkko\\_oppimateriaalit/e-oppimateriaalin\\_laatuksiteerit](http://www.edu.fi/verkko_oppimateriaalit/e-oppimateriaalin_laatuksiteerit)>. Luettu 1.10.2017.

Elonen, Erkki 2007. Akuutit leukemiat. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Rajamäki, Allan – Ruutu, Tapani (toim.): Veritaudit. 3.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Eskelinen, Seija 2016. Veritutkimukset. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=snk02010](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk02010)>. Luettu 12.10.2017.

Eskola, Minna – Vainio, Kanerva 2010. Edu. Kuvan ja tekstin vuoropuhelu. Verkkodokumentti. <[http://www.edu.fi/yleissivistava\\_koulutus/aihekokonaisuudet/viestinta\\_ja\\_mediataito/lahestymistapoja\\_mediaan/median\\_kuvat/kuvan\\_ja\\_tekstin\\_vuoropuhelu](http://www.edu.fi/yleissivistava_koulutus/aihekokonaisuudet/viestinta_ja_mediataito/lahestymistapoja_mediaan/median_kuvat/kuvan_ja_tekstin_vuoropuhelu)>. Luettu 23.10.2017.

Hannuksela, Matti 2012. Iholymfoomat ja pseudolymfoomat. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00726](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00726)>. Luettu 14.2.2017.

Heinonen, Juha-Pekka 2005. Opetussuunnitelmat vai oppimateriaalit. Akateeminen väitöskirja. Helsinki: Helsingin yliopisto.

Honda, Takayuki 2016. Atlas of Science. Bacterial infection can be diagnosed and the severity evaluated using WBC count and left shift. Verkkodokumentti. <<https://atlasofscience.org/bacterial-infection-can-be-diagnosed-and-the-severity-evaluated-using-wbc-count-and-left-shift/>>. Luettu 26.10.2017.

HUS 2017. Hematologia. Verkkodokumentti. <<http://www.hus.fi/sairaanhoito/sairaanhoitopalvelut/hematologia/Sivut/default.aspx>>. Luettu 10.11.2017.

Hämäläinen, Riitta – Koponen, Arja 2010. Tarinoita oppimisesta ja opettamisesta. Lukisitko 1/2010. Verkkodokumentti. <[http://www.erilaistenoppijoidenliitto.fi/wp-content/uploads/2012/02/Oppimistyyli-Opetuksessa-\\_LS1\\_2010\\_uusi.pdf](http://www.erilaistenoppijoidenliitto.fi/wp-content/uploads/2012/02/Oppimistyyli-Opetuksessa-_LS1_2010_uusi.pdf)>. Luettu 2.10.2017.

Jahnukainen, Kirsi – Kanerva, Jukka – Taskinen, Mervi – Vetterranta, Kim 2015. Lasten leukemiat ja myelodysplastiset oireyhtymät. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Johansson, Risto 2015. Solunsalpaajat ja sytostaatit. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk01077#s6](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01077#s6)>. Luettu 15.2.2017.

Kairisto, Veli – Koskenvesa, Perttu – Mustjoki, Satu – Porkka, Kimmo – Rajala, Hanna 2017. Suomen hematologiayhdistys. KML. Verkkodokumentti. <<http://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/kml>>. Luettu 16.10.2017.

Karjalainen-Lindsberg, Marja-Liisa – Teerenhovi, Lasse 2007. Non-Hodgkin lymfoomat. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Rajamäki, Allan – Ruutu, Tapani (toim.): Veritaudit. 3.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Keränen, Vesa – Penttinen Jukka 2007. Verkko-oppimateriaalin tuottajan opas. Porvoo: WS Bookwell.

Koistinen, Pirjo – Mustjoki, Satu 2015. Krooninen myeloinen leukemia. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Koistinen, Pirjo – Siitonen, Timo 2007. Myelodysplastiset oireyhtymät. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Rajamäki, Allan – Ruutu, Tapani (toim.): Veritaudit. 3.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Koistinen, Pirjo – Siitonen, Timo 2015. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Kuittinen, Taru – Remes, Kari 2015. Krooninen lymfaattinen leukemia ja muut lymfosytoosit. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Laine, Anne – Salervo, Pirjo – Sivén, Tuula – Ruishalme, Outi – Välimäki, Päivi 2012. Opi ja ohjaa sosiaali- ja terveysalalla. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Laudicina, Rebecca J. – Simonian, Yasmien 2014. The Leukocyte. Teoksessa McKenzie, Shirlyn B. (toim.): Clinical laboratory hematology. 2. painos. Englanti: Pearson Education Limited.

Leinonen, Maarit 2016. Syöpäjärjestöt. Harvinaiset syövät. Verkkodokumentti. <<https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/raportit/syopa-suomessa-2016/harvinaiset-syovat/>>. Luettu 23.10.2017.

Lumme, Riitta – Leinonen, Rauni – Leino, Mia – Falenius, Mia – Sundqvist, Leena 2006. Virtuaaliammattikorkeakoulu. Monimuotoinen/toiminnallinen oppinäytetyö. Verkkodokumentti. <<http://www2.amk.fi/digma.fi/www.amk.fi/opintojak-sot/030906/1113558655385/1154602577913/1154670359399/1154756862024.html>>. Luettu 28.2.2017.

Mahlamäki, Eija 2004. Veren kuvan tutkimukset. Teoksessa Penttilä, Ilkka (toim.): Kliiniset laboratoriotutkimukset. Helsinki: WSOY.

Metropolia opinto-opas 2017. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Verkkodokumentti. <<http://opinto-opas-ops.metropolia.fi/index.php/fi/88094/fi/70303/SXJ17S1/year/2017>>. Luettu 14.10.2017.

Mäyrä, Frans 2001. Verkkoympäristö ja oppimisen kulttuuri. Teoksessa Haasio, Ari – Piukkula, Juha (toim.): Oppiminen verkossa. Helsinki: BTJ Kirjastopalvelu Oy.

Novia 2017. AMK-tutkinnot ja ylemmät AMK-tutkinnot ruotsinkielellä. Verkkodokumentti. <<https://www.novia.fi/hakeminen/amk-tutkinnot-ja-ylempi-amk-tutkinnot-ruotsinkielella>>. Luettu 14.11.2017.

OAMK 2017. Opetussuunnitelmat. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Verkkodokumentti. <<http://www.oamk.fi/opinto-opas/opintojen-sisalto/opetussuunnitelmat?koulu-tus=bio2017s&lk=s2017>>. Luettu 14.11.2017.

Oivanen, Petri – Vilpo, Juhani 2005. Myelodysplastiset oireyhtymät. Teoksessa Vilpo, Juhani (toim.): Ilmari Pavlan veritaudit. 2. painos. Helsinki: Medivil Oy.

Opetushallitus 2006. Verkko-oppimateriaalin laatukriteerit. Verkkodokumentti. <[http://www.oph.fi/julkaisut/2006/verkko-oppimateriaalin\\_laatukriteerit](http://www.oph.fi/julkaisut/2006/verkko-oppimateriaalin_laatukriteerit)>. Luettu 1.10.2017.

Pelkonen, Markku – Tuononen, Kari 2004. Tiedon kaatamisesta tiedon janoon - digitaaliseen oppimateriaalille pedagogisia perusteita. Teoksessa Korhonen, Vesa (toim.): Verkko-opetus ja yliopistopedagogiikka. Tampere: Cityoffset Oy.

Porkka, Kimmo 2015. Karvasoluleukemia. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Porkka, Kimmo – Koistinen, Pirjo 2015. Akuutit leukemiat. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Putkonen, Mervi 2015. Myelooma voi löytyä muiden tautien taustalta. Verkkodokumentti. <<http://www.kansanterveys.fi/syopasairaudet/myelooma-voi-loytya-muiden-tautien-taustalta>>. Luettu 10.10.2017.

Putkonen, Mervi – Silvennoinen, Raija 2015. Multippeli myelooma ja muut gammapatiat. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Salonen, Jonna 2014. Karvasoluleukemia. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk01163](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01163)>. Luettu 16.10.2017.

Salonen, Jonna 2015. Aikuisten akuutti leukemia. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00824](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00824)> Luettu 1.10.2017.

Salonen, Jonna 2016. KML eli krooninen myeloinen leukemia. Duodecim terveyskirjasto. Verkkodokumentti. <[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00822](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00822)> Luettu 2.10.2017.

Sanofi 2013. Hematologia. Verkkodokumentti. <<http://www.sanofi.fi/fi/fi/layout.jsp?scat=349AC7CE-0186-485D-92F9-B35291C688F2>>. Luettu 14.2.2017.

Savolainen, Eeva-Riitta 2007. Verinäytteet ja verenkuvatutkimukset. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Rajamäki, Allan – Ruutu, Tapani (toim.): Veritaudit. 3.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Savolainen, Eeva-Riitta – Tienhaara, Anri 2015. Verinäytteet ja morfologiset tutkimukset. Teoksessa Lassila, Riitta – Porkka, Kimmo – Remes, Kari – Savolainen, Eeva-Riitta (toim.): Veritaudit. 4.painos. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy.

Savonia 2017. Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Verkkodokumentti. <<http://portal.savonia.fi/amk/node/209?yks=KS&krtid=1094&tab=1>>. Luettu 10.11.2017.

Sinisalo, Marjatta – Vilpo, Juhani 2005. Krooninen myeloinen leukemia. Teoksessa Vilpo, Juhani (toim.): Ilmari Pavlan veritaudit. 2. painos. Helsinki: Medivil Oy.

Suomen syöpärekisteri 2017. Syöpätilastot. Verkkodokumentti. <<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>>. Luettu 16.11.2017.

Sylva ry. Lasten leukemiat. Verkkodokumentti. <<http://www.sylva.fi/fi/tietoa-lasten-syoesta/lasten-syoepaetaudit/leukemiat/>>. Luettu 1.10.2017.

TAMK 2017. Bioanalytikkokoulutus. Verkkodokumentti. <<http://opinto-opas-ops.tamk.fi/index.php/fi/167/fi/49590/16BA/year/2017>>. Luettu 10.11.2017.

Turgeon, Mary Louise 2012. Clinical hematology. 5.painos. USA: Lippincott Williams & Wilkins.

Turku AMK 2016. Bioanalyttikko (AMK). Verkkodokumentti. <<https://www.turkuamk.fi/fi/tutkinnot-ja-opiskelu/tutkinnot/bioanalyttikko/>>. Luettu 10.11.2017.

Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkaus-epäilyjen käsitteleminen Suomessa. Verkkodokumentti. <[http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK\\_ohje\\_2012.pdf](http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf)>. Luettu 16.11.2017.

Vainionpää, Jorma 2006. Erilaiset oppijat ja oppimateriaalit verkko-opiskelussa. Akateeminen väitöskirja. Tampere: Tampereen yliopistopaino Oy.

VirtuaaliAMK 2009. Erilaiset oppijat ja oppimistyyli. Verkkodokumentti. <<http://www2.amk.fi/digma.fi/eetu/www.amk.fi/opintojak-sot/0409010/1079535826404/1082111537180/1082117025880/1082117068467.html>>. Luettu 15.11.2017.

Wikimedia Commons 2012. Hematopoiesis. Verkkodokumentti. <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:0337\\_Hematopoiesis\\_new.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:0337_Hematopoiesis_new.jpg)>. Luettu 16.11.2017.