



YLEISIMMÄT LEUKEMIOIDEN AIHEUTTAMAT VERISOLU- MUUTOKSET PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTEESSA

Kuvaopas bioanalyttikko-opiskelijoille hematologian harjoitustunneille

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Koulutusohjelma Bioanalytiikan koulutusohjelma	
Työn tekijä Niina Levänen	
Työn nimi Yleisimmät leukemioiden aiheuttamat verisolumuutokset perifeerisen veren sivelyvalmisteissa - Kuvaopas bioanalyttikko-opiskelijoille hematologian harjoitustunneille	
Päiväys 3.11.2014	Sivumäärä/Liitteet 60/19
Ohjaaja Lehtori Sanna Kolehmainen	
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani Savonia-ammattikorkeakoulu	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa kuvaopas oppimateriaaliksi Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Oppimateriaalilla tarkoitetaan johonkin aineeseen, materiaan liittyvää oppiainesta, joka herättää opiskelijassa tavoitteiden mukaisia oppimiskokemuksia, jolloin tiedot ja taidot kehittyvät. Kuvaopas sisältää tietoa yleisimpien leukemioiden aiheuttamista verisolumuutoksista. Oppimateriaali eli kuvaopas tehtiin Word-muotoon ja se on mahdollista liittää Savonian Moodle-verkkoympäristöön hematologian kurssin yhteyteen. Savonia-ammattikorkeakoulussa bioanalyttikon kliinisen hematologian opinnoissa opiskelijat oppivat käytännön harjoittelussa muun muassa tunnistamaan normaaleja sekä morfologisesti poikkeavia verisoluja sivelyvalmisteesta. Opinnäytetyön tavoitteena oli tukea bioanalyttikko-opiskelijoiden oppimista niin, että leukemioissa tavattavia verisolumuutoksia olisi helpompi tunnistaa kuvaoppaan avulla. Työn aiheen idea heräsi toisena opiskeluvuotena hematologian harjoitustunneilla, jolloin kaipasin lisää kuvia verisoluista jo olemassa olevien oppaiden lisäksi. Työn toimeksiantajana toimii Savonia-ammattikorkeakoulu.</p> <p>Leukemia on verisyöpä, jota tutkitaan kliinisen hematologian laboratoriossa. Leukemia johtuu luuytimen muodostamien leukosyyttien esiasteiden muuttumisesta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jolloin verenkierrossa ja luuytimessä kiertäviin verisoluihin voi tulla erilaisia morfologisia sekä määrällisiä poikkeavuuksia. Kehittyneen tekniikan vuoksi perifeerisen veren soluja voidaan tutkia nykyisin erilaisilla automatisoidulla analysaattoreilla. Tästä huolimatta perifeerisen veren sivelyvalmiste on säilyttänyt asemansa osana veritautien diagnostiikkaa. Leukemiaa tutkittaessa sivelyvalmisteen mikroskopointia käytetään esimerkiksi luuytimen aspiraationäytteen tutkimisen rinnalla, jolloin mahdolliset löydökset tukevat ja täydentävät toisiaan. Lisäksi sivelyvalmisteita tutkitaan erityisesti silloin, kun analysaattorit eivät tunnista patologisia soluja tai kun joudutaan tarkistamaan analysaattorien ilmoittamat verisolujen poikkeavuudet. Leukemioiden diagnosointiin tarvitaan monia menetelmiä, kuten luuytimen biopsianäytteen histologista tutkimusta sekä tautisolujen immunofenotyypin ja perimän tutkimuksia.</p> <p>Toiminnallisen opinnäytetyön sisältö koostuu toiminnallisesta osuudesta sekä opinnäytetyöraportista. Tämä opinnäytetyöraportti sisältää työn keskeisimmät teoreettiset asiat sekä tietoa tuotoksen toteuttamisesta. Toiminnallisen osuutena tuotin kuvaoppaan opinnäytetyön teoriaosuuden pohjalta. Kuvaoppaassa on kuvia leukemioiden yleisimmistä verisolumuutoksista, joita voidaan havaita mikroskooppisesti perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Kuvien lisäksi oppaasta löytyy yleistä teoriatietoa kustakin leukemiatyypistä, joita olen käsitellyt myös tässä opinnäytetyöraportissa. Oppaan kuvat olen ottanut mikroskooppikameralla ja kuvaamiseen käytetyt sivelyvalmisteet olivat koulun omia.</p>	
<p>Avainsanat</p> <p>kliininen hematologia, leukemia, perifeerinen veri, sivelyvalmiste, leukosyytit, erytrosyytit, trombosyytit, morfologia, oppimateriaali</p>	

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Biomedical Laboratory Science			
Author Niina Levänen			
Title of Thesis The most common leukemias caused by blood cell changes in peripheral blood smear - Photo guide for biomedical laboratory scientist students for class of haematology			
Date	3.11.2014	Pages/Appendices	60/19
Supervisor Lecturer Sanna Kolehmainen			
Client Organisation /Partners Savonia University of Applied Sciences			
<p>Abstract</p> <p>The purpose of the thesis was to produce learning material, a photo guide, for biomedical laboratory science students at Savonia University of Applied Sciences. Study material means any educational material, which incurs learning experiences in the student with regard to the learning goal, so that knowledge and skills will develop. The photo guide contains information on the most common leukemias caused by blood cell changes. The learning material, the photo guide, was made in the Word format, and it is possible to connect it with clinical hematology course context in the Savonia Moodle network environment. In the studies of Biomedical Laboratory science of clinical hematology at Savonia University of Applied Sciences, students learn the practical training inter alia to identify morphologically normal and abnormal blood cells in peripheral blood smear. The aim of the thesis was to support Biomedical Laboratory students' learning so that the leukemias observable blood cell changes would be easier to identify by the image guide. The idea of the thesis topic woke up in hematology-training classes on the second year of studies, when I missed more pictures about blood cells in addition to already existing guides. The principal of the work is Savonia University of Applied Sciences.</p> <p>Leukemia is a blood cancer, which is examined in clinical hematology laboratory. In leukemia, a bone marrow consists of precursors of the white blood cell changes in malignant cancer cells. Then in the blood circulation and bone marrow circulating blood cells can come in a variety of morphological and quantitative abnormalities. Because of the advanced technique the cells of the peripheral blood can be examined nowadays with analysers. Despite this, the peripheral blood smears have maintained the position as a part of a blood disease diagnostics. Leukemia examination of peripheral blood smear microscopy is used, for example, alongside a sample of bone marrow aspiration examination, so that any findings support and complement each other. In addition, the peripheral blood smear is examined, especially when analyzers do not identify pathological cells or when it is necessary to check the blood analyzers reported about blood cells abnormalities. For the diagnosis of leukemias it is needed many other methods, like histological examination of bone marrow biopsy, as well as the immunophenotype and genetic investigations of disease cells.</p> <p>The functional thesis consists of a functional part and a project report. This report contains the work of the most important theoretical issues, as well as information about the implementation of output. The functional part of the production is a photo guide which was created from the theory basis of the thesis. The photo guide includes pictures about blood cell changes caused by the most common leukemias that can be observed microscopically in peripheral blood smear. In addition to the images the guide includes the general theory of information about each type of leukemia which I processed with in this thesis report. Pictures for the guide I have taken by a microscope camera. Peripheral blood smears which were used in photographing were owned by the school.</p>			
<p>Keywords clinical hematology, leukemia, peripheral blood smear, leukocytes, erythrocytes, platelets, morphology, learning material</p>			

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	5
2	PERIFEERISEN VEREN SOLUT JA NIIDEN MUODOSTUMINEN	6
2.1	Veren leukosyytit	7
2.1.1	Granulopoieesi	7
2.1.2	Lymfopoieesi	9
2.1.3	Monopoieesi	11
2.2	Veren erytrosyytit	12
2.3	Veren trombosyytit	13
3	PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE	14
3.1	Manuaalinen menetelmä.....	14
3.2	May-Grünwald-Giemsa-värjäys	15
3.3	Mikroskopointi	15
4	LEUKEMIA, NIIDEN LABORATORIOLÖYDÖKSET SEKÄ LUOKITUKSET	17
4.1	Akuutit leukemiat.....	19
4.1.1	Akuutti myeloinen leukemia	20
4.1.2	Akuutti lymfaattinen leukemia	23
4.2	Krooniset leukemiat	24
4.2.1	Krooninen myeloinen leukemia.....	25
4.2.2	Krooninen lymfaattinen leukemia	26
5	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE	30
6	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS	31
6.1	Toiminnallinen opinnäytetyö	31
6.2	Oppimateriaali	31
6.3	Opinnäytetyöprosessi ja aikataulu	32
7	POHDINTA.....	34
7.1	Aihealueen pohdinta	34
7.2	Luotettavuus ja eettisyys.....	34
7.3	Tavoitteiden toteutuminen.....	35
7.4	Oma oppiminen ja ammatillinen kasvu	35
8	LÄHTEET	37
9	LIITTEET	42

1 JOHDANTO

Leukemia on verisyöpä, jota tutkitaan kliinisen hematologian laboratoriossa. Leukemia johtuu luuytimen muodostamien leukosyyttien esiasteiden muuttumisesta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jolloin verenkierrossa ja luuytimessä kiertäviin verisoluihin voi tulla erilaisia morfologisia sekä määrällisiä poikkeavuuksia. Kehittyneen tekniikan vuoksi perifeerisen veren soluja voidaan tutkia nykyisin erilaisilla automatisoiduilla analysaattoreilla. Tästä huolimatta perifeerisen veren sivelyvalmiste on säilyttänyt asemansa veritautien diagnostiikassa. Perifeerisen veren sivelyvalmiste on laskimo- tai kapillaariverestä objektilasille tehty sively, joka on värjätty May-Grünwald-Giemsan – tekniikalla. Värjätystä valmisteesta arvioidaan mikroskooppisesti veren leukosyyttien, erytrosyyttien sekä trombosyyttien morfologiaa, määrää, kokoa ja ryhmitystä. Leukemiaa tutkittaessa perifeerisen veren sivelyvalmisteen mikroskopointia käytetään esimerkiksi luuytimen aspiraationäytteen tutkimisen rinnalla, jolloin mahdolliset löydökset tukevat ja täydentävät toisiaan. Lisäksi sivelyvalmisteita tutkitaan erityisesti silloin, kun analysaattorit eivät tunnista patologisia soluja tai kun joudutaan tarkistamaan analysaattorien ilmoittamat verisolujen poikkeavuudet. Leukemioiden diagnosointiin tarvitaan monia menetelmiä, kuten luuytimen biopsianäytteen histologista tutkimusta sekä tautisolujen immunofenotyyppin ja perimän tutkimuksia. (Elonen 2014a; Mellanoura 2008; Pelliniemi, Penttilä ja Kairisto 2007; Savolainen, Haapajärvi ja Mikkonen 2014.)

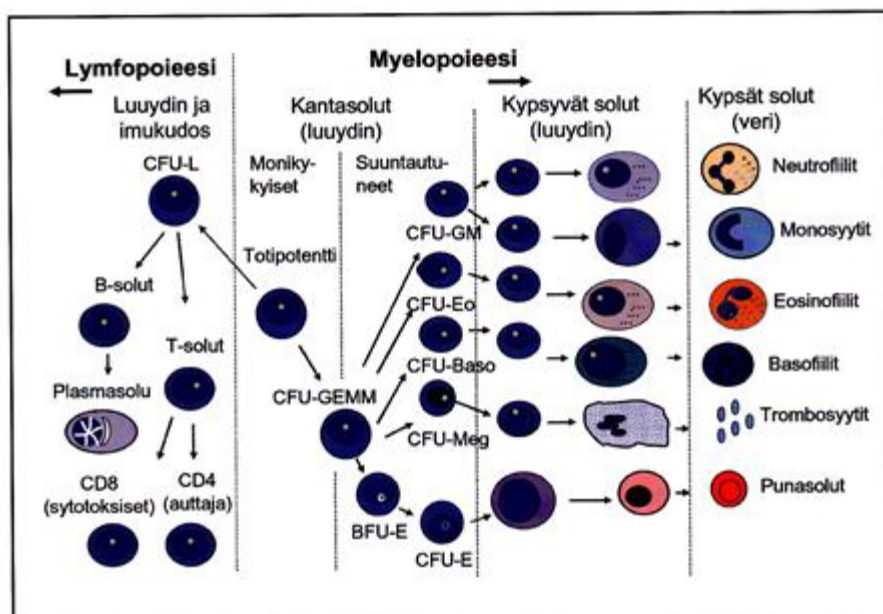
Opinnäytetyön aiheena on yleisimmät leukemioiden aiheuttamat verisolumuutokset perifeerisen veren sivelyvalmistuksessa. Opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa kuvaopas oppimateriaaliksi kliinisen hematologian harjoitustunneille Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Oppimateriaalilla tarkoitetaan johonkin aineeseen, materiaan liittyvää oppiainesta, joka herättää opiskelijassa tavoitteiden mukaisia oppimiskokemuksia, jolloin tiedot ja taidot kehittyvät (Heinonen 2005). Toiminnallisen opinnäytetyön yhteydessä tehty oppimateriaali sisältää tietoa ja kuvia yleisimpien leukemioiden aiheuttamista verisolumuutoksista. Oppimateriaali eli kuvaopas tehtiin Word-muotoon ja se on mahdollista liittää Savonian Moodle-verkkoympäristöön hematologian kurssin yhteyteen. Savonia-ammattikorkeakoulussa kliinisen hematologian harjoitustunneilla bioanalyttikko-opiskelijat oppivat muun muassa tunnistamaan normaaleja sekä morfologisesti poikkeavia verisoluja sivelyvalmistuksesta. (Savonia 2011.) Verisolumuutosten, erityisesti leukosyyttien nuoruusmuotojen mikroskooppinen tunnistaminen on vaikeaa, joten opiskelijat käyttävät muutamia kuvaoppaita apuna solujen tunnistamisessa.

Opinnäytetyön aiheen idea heräsi toisena opiskeluvuotena hematologian harjoitustunneilla, jolloin kaipasin lisää kuvia verisoluista jo olemassa olevien oppaiden lisäksi. Mielestäni tällaiselle oppimateriaalille oli tarvetta, jotta oppilaat voivat käyttää sitä lisätukena muiden oppaiden rinnalla verisolujen tunnistamiseen. Opinnäytetyön tavoitteena on tukea bioanalyttikko-opiskelijoiden oppimista niin, että oppaan avulla erilaisten leukemioiden ja niiden aiheuttamien verisolumuutosten mikroskooppinen tunnistaminen olisi helpompaa. Työn tavoitteena on myös syventää ja kehittää omaa kliinisen hematologian osaamistani. Työn toimeksiantaja on Savonia-ammattikorkeakoulu.

2 PERIFEERISEN VEREN SOLUT JA NIIDEN MUODOSTUMINEN

Perifeerisen veren soluihin kuuluvat leukosyytit, erytrosyytit sekä trombosyytit. Verisolut muodostuvat hematopoieettisista kantasoluista solunjakautumisen, linjavalinnan, erilaistumisen ja kypsymisen kautta. Tätä elimistössä tapahtuvaa prosessia kutsutaan myös hematopoiesiksi. Sikiöllä hematopoiesi alkaa raskauden kolmannella viikolla alkioita ympäröivässä ruskuaispussissa, jonka jälkeen sikiöllä muodostuu verisoluja pääasiassa maksassa. Syntymän jälkeen hematopoiesia tapahtuu pääasiassa luuytimessä, mutta sen lisäksi esimerkiksi lymfosittejä kypsyy imusolmukkeissa. (Siitonen ja Koistinen 2007, 16; Vilpo 2010a, 15.)

Totipotentti kantasolu on varhaisin hematopoieettinen solu, joka pystyy tuottamaan kaikkia verisolulinjoja. Totipotentti kantasolu erilaistuu aluksi monikykyiseksi hematopoieettiseksi kantasoluksi (HSC), josta erilaistuminen jatkuu myelooiseksi (CFU-GEMM) tai lymfaattiseksi (CFU-L) kantasoluksi. Myelooisen solulinjan kantasolut erilaistuvat vaiheiden kautta granulocyteiksi, erythrocyteiksi, monocyteiksi ja thrombocyteiksi sekä lymfaattisen solulinjan kantasolut lymfocyteiksi. Kypsymisvaiheessa solun tuma yleensä pienenee, kromatiinirakenne tiivistyy, nukleolit häviävät ja sytoplasma kypsyy solutyypin mukaisesti. (Siitonen ym. 2007 19; Vilpo 2010a, 16–17.) Hematopoiesi on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Hematopoiesi. (Vilpo 2010a, 16.)

Verisolujen tuotantoon vaikuttavat mm. hormonit, hivenaineet sekä vitamiinit. Lisäksi siihen vaikuttavat hematopoieettiset kasvutekijät. Nämä kasvutekijät ovat pieniä proteiineja tai polypeptideja, jotka kuuluvat sytokiinin pääryhmään. Kasvutekijät vaikuttavat kohdesoluun sen pinnalla olevien reseptoreiden kautta ja niiden tehtävinä on mm. edistää solujen kasvua, kypsymistä sekä parantaa kypsien solujen toimintaa. Hematopoiesissa toimii myös verisolujen kasvuun estävästi vaikuttavia kasvutekijöitä, joita ovat esimerkiksi interferonit. (Siitonen ym. 2007, 20–24; Vilpo 2010a, 17–18.)

2.1 Veren leukosyytit

Veren leukosyytit eli valkosolut jaetaan kahteen eri ryhmään niiden rakenteen mukaan: granulositytteihin ja agranulosyytteihin. Granulosyytteissä on spesifiset granulat sekä liuskoittunut tuma ja agranulosyytteissä taas liuskoittumaton tuma. Granulosyyttien nimi on tullut MGG-värjäyksen (May-Grünwald-Giemsa) kautta, jossa solujen tumajyväset eli granulat erottuvat. Granulosyytteihin kuuluvat neutrofiilit, eosinofiilit sekä basofiilit ja niiden muodostumista kutsutaan granulopoiesiksi. Agranulosyytteihin kuuluvat lymfosyytit sekä monosyytit, joiden muodostumista kutsutaan lymfopoiesiksi sekä monopoiesiksi. (Stiene-Martin 2012, 134–135; Vilpo 2010b, 22.)

2.1.1 Granulopoiesi

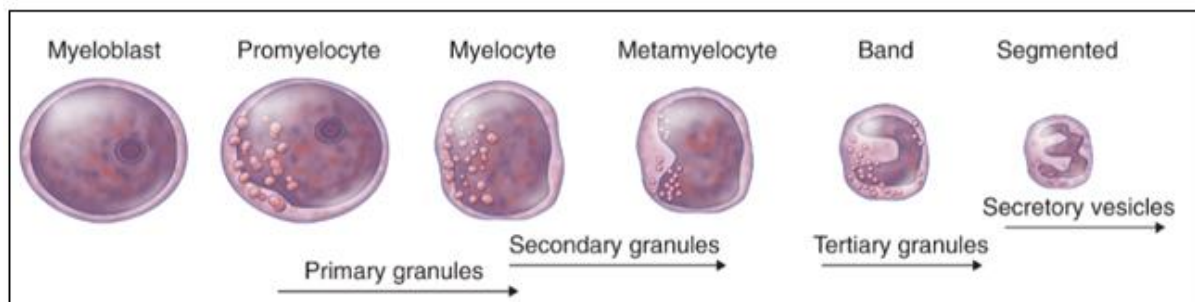
Granulopoiesissa neutrofiilit saavat alkunsa CFU-GEMM-progenitorikantasolujen kautta suuntautu-neista CFU-GM- tai CFU-G-progenitorikantasoluista. Eosinofiilit ja basofiilit syntyvät luuytimessä to-dennäköisesti linjaspesifisistä kantasoluista (CFU-Eo ja CFU-Baso). (Siitonen ym. 2007, 25–27.)

Granulopoiesin ensimmäinen morfologisesti tunnistettava solu on myeloblasti, joka on kooltaan 15–20 µm. Sen tuma hallitsee solua ja sijaitsee yleensä keskellä solua. Tuman kromatiini on hienoja-koista ja sisältää tyypillisesti 2–5 tumajyvästä eli nukleolia. Myeloblastin basofiilinen sytoplasma on granulatonta ja sitä on niukasti (noin 1/4 solusta). Myeloblasti kypsyy vaiheiden kautta promyelosyy-tiksi, joka on yleensä edeltäjäänsä suurempi solu (16–25 µm). Promyelosyytin tuma on pyöreän tai ovaalin muotoinen ja sisältää 1–3 nukleolia. Kromatiini on hienoa tai hiukan karkeaa. Sytoplasma täyttää noin 1/3 solusta ja siinä on punertaviksi värjäytyneitä primaarigranuloita. Promyelosyytistä se kehittyy myelosyytiksi (12–18 µm), joka on granulopoiesin viimeinen jakautuva solu. Myelosyytin tuma on pienempi kuin promyelosyytin ja lisäksi sen kromatiini on tiiviimpää ja karkeampaa. Tuma on pyöreä, ovaalin muotoinen tai litistynyt toiselta sivulta ja se sijoittuu solun keskelle. Epäkypsem-mässä muodossa tuma voi sijaita myös solun reunassa. Yleensä tumajyväset eivät erotu enää mye-losyyttivaiheessa. Sytoplasmassa alkaa esiintyä primaarigranulan lisäksi sekundaarigranulaa. Neutro-fiili-, eosinofiili- sekä basofiiliarjan solut erottuvat morfologisesti myelosyyttitasolla toisistaan sy-toplasman sekundaarigranulan värjäytyvyyden mukaan. Neutrofiilisessä myelosyytissä sekundaari-granula värjäytyy vaaleanpunaviolettiksi, eosinofiilisessä oranssinpunaiseksi ja basofiilisessä mustan-punertavaksi – tumman siniseksi. Myelosyytistä kypsyminen jatkuu metamyelosyytiksi (10–15 µm), jonka tuma muistuttaa hevosenkengän tai kidneypavun muotoa. Tuman kromatiini on kokkareista, eikä siinä esiinny enää nukleoleja. Sytoplasma värjäytyy vaaleansinipunertavaksi ja siinä on pääasi-assa sekundaarigranulaa granulosityttien erilaistumislinjan mukaisesti. Punertavaa primaarigranulaa esiintyy harvoin metamyelosyyttivaiheessa. (Rodak ja Carr 2013; 44–55, 70–82; Stiene-Martin 2012, 134–144; Siitonen ym. 2007, 25–27.)

Metamyelosyytit kypsyvät sauvatumaisiksi granulosityteiksi, joka on granulopoiesin toiseksi viimei-nen vaihe. Sauvatumainen granulositytti on kooltaan 10–15 µm ja sen tuma muistuttaa makkaran tai C-kirjaimen muotoa. Sauvatumaisia neutrofiilejä esiintyy pieninä määrinä normaalisti perifeerisessä veressä. Sauvatumaisia eosinofiilejä sekä - basofiilejä tavataan harvoin verenkierrrossa. Granulo-poiesin sauvatumaisia varhaisemmat solut sijaitsevat ja kypsyvät normaalisti luuytimessä, mutta

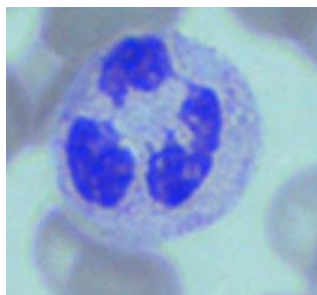
erilaisten veritautien yhteydessä näitä nuoruusmuotoja voi siirtyä perifeeriseen verenkiertoon. (Rodak ym. 2013; 44–55, 70–82; Siitonen ym. 2007, 25–27; Stiene-Martin 2012, 134–144.)

Lopulta sauvatumaisten granulosyyttien tumat liuskoittuvat, jolloin syntyy kypsiä liuskatumaisia neutrofiileja, eosinofiilejä sekä basofiilejä. Liuskatumaisista granulosyyteistä suurin osa (n. 90 %) varastoituu luuytimeen myöhempää tarvetta varten. (Stiene-Martin 2012, 134–144.) Granulopoieesi esitetty kuvassa 2.

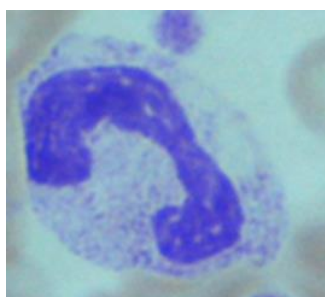


Kuva 2. Granulopoieesi. (Elsevierimages 2014.)

Neutrofiilit. Sauvatumaiset neutrofiilit ovat granulopoieesin ensimmäisiä soluja, joita voi esiintyä pieninä määrinä normaalisti perifeerisessä veressä (0–5 %). Liuskatumaisten neutrofiilien osuus aikuisen perifeerisessä veressä kiertävistä leukosyyteistä on normaalisti 50–70%. Liuskatumaisten neutrofiilien tuma on liuskoittunut 2-5 lohkokoon ja ne ovat yhteyksissä toisiinsa ohuilla säikeillä (kuva 3). Tuman kromatiini on kokkareisen karkeaa. Sauvatumaisella neutrofiilillä tuman liuskoittumista ei ole vielä tapahtunut (kuva 4). (Rodak ym. 2013, 54–57; Stiene-Martin 2012, 135–140.)



Kuva 3. Liuskatumainen neutrofiili. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

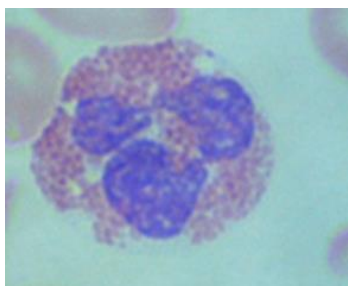


Kuva 4. Sauvatumainen neutrofiili. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

Neutrofiilit toimivat elimistön immuunipuolustuksessa tuhoten mm. elimistöön tunkeutuvia bakteereja niiden fagosytoivan ominaisuuden avulla. Neutrofiilien kypsyminen kestää 10–14 päivää, jonka

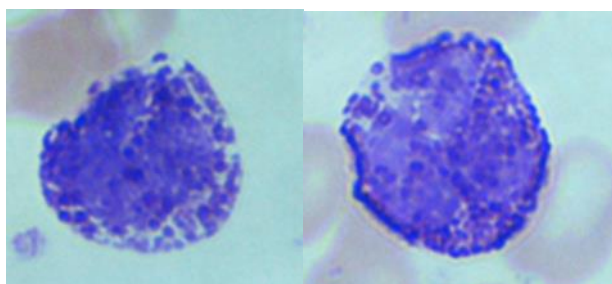
jälkeen kypsistä neutrofiileistä noin 5 % vapautuu verenkiertoon, jossa ne kiertävät alle vuorokauden. Verenkierron kautta ne kulkeutuvat kudoksiin, kuten keuhkoihin, pernaan ja suoleen ja tuhoutuvat 2–3 vuorokaudessa apoptoottisesti makrofagien fagosytoidessa ne. (Rodak ym. 2013, 44–57; Stiene-Martin 2012, 135–140; Vilpo 2010b, 22.)

Eosinofiilit. Eosinofiilien osuus perifeerisen veren kiertävistä leukosyyteistä on normaalisti 0–5 %. Kypsillä eosinofiileillä on 2–3 lohkoinen tummanvioletti tuma ja sen kromatiini on karkeaa (kuva 5). Sytoplasmassa on karkeaa oranssin-/lohenpunaista granulaa ja sen reuna-alueet voivat olla epä-säännöllisen muotoisia. Eosinofiileillä on neutrofiilien kaltainen fagosytoiva ominaisuus ja ne osallistuvat parasiittien torjuntaan ja allergisten reaktioiden säätelyyn. (Rodak ym. 2013, 77; Siitonen ym. 2007, 27; Stiene-Martin 2012, 140–142.)



Kuva 5. Eosinofiili. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

Basofiilit. Basofiilien osuus kiertävässä veressä on normaalisti 0–1 %. Niillä on 1–2 lohkoinen tuma, joka voi toisinaan erottua huonosti. Sytoplasmansiniset granulat sisältävät mm. histamiinia ja ovat vesiliukoisia, joten osa granuloista voi haalistua värjäyksen aikana. Basofiilit toimivat elimistössä allergisten reaktioiden välittäjinä. (Rodak ym. 2013, 81; Siitonen ym. 2007, 27.)



Kuva 6. Basofiilejä. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

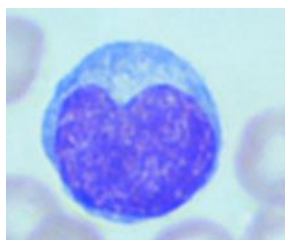
2.1.2 Lymfopoieesi

Lymfosyyttien muodostumista sanotaan lymfopoieesiksi. Lymfosyytit jaetaan kolmeen eri ryhmään: B- ja T-lymfosyytteihin sekä luonnollisiin tappajasoluihin eli Natural Killer-soluihin (NK-soluihin). Nii- den elinikä vaihtelee muutamasta vuorokaudesta useisiin vuosiin. Lymfosyytit saavat alkunsa CFU-L -kantasolusta, josta ne kypsyvät aluksi pro-B- tai pro-T-solujen kautta pre-B- tai pre-T – soluiksi. T-solujen erilaistuminen alkaa luuytimessä, jonka jälkeen erilaistuminen jatkuu aluksi kateenkorvassa ja tämän jälkeen pääasiassa pernassa ja imusolmukkeissa. B-solut kypsyvät pääasiassa luuytimessä, josta ne siirtyvät lymfaattiseen kudokseen. NK-solujen muodostuminen on vielä epäselvä reaktio. Ne

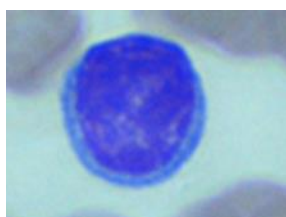
muodostuvat joko omasta lymfaattisesta solulinjasta ja kypsyvät luuytimessä tai erilaistuvat kateenkorvassa T-solulinjan progenitorisolusta. (Siitonen ym. 2007, 29–31; Vilpo 2010b, 24–26.)

Kypsyttyään B- ja T- lymfosyytit saavat pinnalleen spesifisen antigeenireseptorin, jotta ne kykenevät tuottamaan klonaalisen lymfosyyttipopulaation. B-solujen kypsimmät muodot, plasmasolut, sijaitsevat luuytimessä sekä imukudoksessa, jossa ne tuottavat vasta-aineita eli immunoglobuliineja. NK-soluille poikkeavat B- ja T-lymfosyyteistä niin, että niihin ei kehity antigeenireseptoria lainkaan. T- ja NK-solujen osuus kiertävän veren lymfosyyteistä noin 85 % ja B-solujen noin 15 %. Veren B-lymfosyyttien tyyppiantigeenejä ovat mm. CD19, CD20, plasmasolun CD138 sekä T-lymfosyyttien soluantigeenit CD2, CD3 ja CD7. Perifeerisen veren sivelyvalmisteessa T- ja B-lymfosyyttien rakenne on hyvin samankaltainen, jolloin niitä ei voida erottaa morfologisesti toisistaan. (Siitonen ym. 2007 29–31; Vilpo 2010b, 24–26.)

Lymfopoieesin ensimmäinen tunnistettava solu on lymfoblasti. Se on kooltaan 10–20 µm ja sisältää yleensä niukasti sytoplasmaa. Sen tuma on pyöreä ja se voi sisältää nukleoleja. Lymfoblastista seuraava morfologisesti tunnistettava kypsempi nuoruusmuoto on prolymfosyytti. Se on edeltäjänsä pienempi (9–18 µm) ja sisältää enemmän sytoplasmaa. Seuraava morfologisesti tunnistettava muoto on kypsä lymfosyytti, joita on isoja ja pieniä. Isolla lymfosyytillä tuma on pyöreän, ovaalin tai hiukan epäsäännöllisen (kuva 6) muotoinen. Tuman kromatiinirakenne on löyhempää, kuin pienellä lymfosyytillä. Tuman kromatiini on tiivistynyt suuriksi paakuiksi ja niiden väliin jää vaaleita alueita. Sytoplasma värjäytyy taivaansiniseksi/vaaleansiniseksi. Pienessä lymfosyytissä (kuva 7) on niukasti syvän sinistä sytoplasmaa, tuma on pieni ja pyöreä eikä sisällä granulaa. Isossa lymfosyytissä on enemmän sytoplasmaa ja se on muutoinkin kooltaan isompi. Suurin osa NK-soluista on rakenteeltaan LGL-soluja (Large Granulal Lymphocyte). Ne muistuttavat morfologisesti isoa lymfosyyttiä, mutta niillä on sytoplasmassa prominentisti sinipunaista azurofiilistä granulaa. Kudoksessa oleva plasmasolu on kooltaan 8–20 µm, sillä on pyöreä tai ovaalin muotoinen tuma, sytoplasmaa on runsaasti ja se on voimakkaan basofiilimäistä. (Rodak ym. 2013, 84–89; Vilpo 2010b, 24–26.)



Kuva 6. Iso lymfosyytti. (Kuva: Niina Levänen 2014.)



Kuva 7. Pieni lymfosyytti. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

Lymfositien osuus kiertävän veren leukosyyteistä on normaalisti 20–40 %. Ne osallistuvat elimistön puolustusjärjestelmään avustamalla fagosytoivia soluja sekä aktivoimalla spesifistä immuunipuolustusta. (Rodak ym. 2013, 84–89; Vilpo 2010b, 24–26.)

2.1.3 Monopoieesi

Monopoieesissa monosyytit saavat alkunsa CFU-GM – progenitorisolujen kautta erilaistuvista CFU-M – kantasoluista. Monoblasti on monopoieesin ensimmäinen solu, joka voidaan tunnistaa mikroskooppisesti perifeerisen veren sivelyvalmisteesta eräissä veritaudeissa, kuten esimerkiksi monoblastileukemiassa. Monoblastia on kuitenkin erittäin vaikea erottaa muiden solulinjojen blasteista, joten sen morfologinen erottelu on lähes mahdotonta. Tällöin se erotellaan monoblastiksi immunofenotyyppityksen avulla. Monoblastista seuraava kypsempi muoto on promonosyytti, joka voidaan erottaa morfologisesti muista soluista. Se on kooltaan 12–20 µm ja voi sisältää nukleoleja eli tumajyväsiä. Tuma on epäsäännöllisen muotoinen ja voi muistuttaa aivojen poimuja. Sytoplasma on vaaleansinistä tai harmahtavaa ja sisältää usein hienojakoista punertavaa granulaa. Promonosyytti kypsyy vaiheiden kautta monosyytiksi. Monosyytti on kooltaan iso (15–20 µm), sen tuma on epäsäännöllisen muotoinen ja voi muistuttaa hevosenkengän tai munuaisen muotoa. Tuman kromatiini on pitsimäistä. Sytoplasmaa on runsaasti ja se värjäytyy likaisen siniharmaaksi. Sytoplasma sisältää usein hienojakoista punertavaa granulaa ja joukossa voi olla muutama karkeampi granula. Monosyytissä esiintyy usein vakuoleja eli solunesterakkuloita. Lisäksi se voi sisältää pseudopodeja, eli ns. ulokkeita, jotka työntyvät ulos solusta. (Rodak ym. 2013, 60–65; Siitonen ym. 2007, 27–28; Vilpo 2010b, 23–24.)



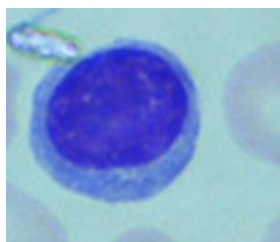
Kuva 8. Monosyytti. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

Monosyyttien osuus kiertävän veren leukosyyteistä on normaalisti 3–11 %. Monosyytit kiertävät verenkierron noin kolmen vuorokauden ajan, jonka jälkeen ne siirtyvät kudoksiin ja erilaistuvat siellä makrofageiksi tai kasvutekijöiden avulla myös dendriittisoluiksi. Monosyytit, makrofagit sekä dendriittisolut toimivat osana retikuloendoteliaalista järjestelmää. Tässä järjestelmässä monosyytit ja makrofagit mm. tunnistavat patogeeneja bakteereja ja fagosytoivat elimistön vieraita organismeja. Lisäksi ne hävittävät elimistöstä kuolleiden ja hajonneiden solujen jäännöksiä. Dendriittisolujen tehtävänä on ohjata T- ja B-lymfosyyttien toimintaa. (Rodak ym. 2013, 64–68; Siitonen ym. 2007, 27–28; Stiene-Martin 2012, 146.)

2.2 Veren erytrosyytit

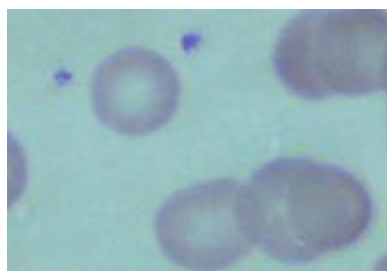
Veren erytrosyytit eli punasolut syntyvät erytropoieesin kautta. Ne kehittyvät erytrooisten kantasolujen BFU-E:n ja siitä erilaistuvan CFU-E:n kautta kypsiksi erytrosyyteiksi. Erytrosyyttien muodostuminen kestää noin kaksi viikkoa ja se tapahtuu pääasiassa luuytimessä. (Siitonen ym. 2007, 24–25.)

Proerytroblasti on erytropoieesin ensimmäinen morfologisesti tunnistettava solu. Se on kooltaan suuri (15–20 µm), sytoplasma on tummansinistä ja basofiilimäistä. Myös tuma on kooltaan suuri ja sisältää tavallisesti tumajyvsiä. Proerytroblastista se kypsyy basofiiliseksi erytroblastiksi. Basofiilinen erytroblasti on läpimitaltaan edeltäjäänsä pienempi solu (10–15 µm). Lisäksi sen tuman kromatiini on karkeampaa sekä tiiviimpää eivätkä tumajyvät enää erotu. Basofiilinen erytroblasti kypsyy polykromaattiseksi erytroblastiksi, jonka sytoplasmassa voi olla punertavia alueita. Polykromaattinen erytroblasti (kuva 9) on kooltaan 10–12 µm ja se on erytropoieesin viimeinen solu, joka jakautuu. Polykromaattisen erytroblastin seuraava kypsymismuoto on ortokromaattinen erytroblasti (8–10 µm), jonka sytoplasmassa on normaali määrä hemoglobiinia. Se on myös erytropoieesin viimeinen solu, joka sisältää tuman. Tuma käy läpi pyknoottisen degeneraation ja poistuu lopulta solusta, jolloin solu muuttuu retikulosyytiksi. Retikulosyytti (8–8.5 µm) on sinertävä sen sisältävän RNA:n takia. 2–3 päivän jälkeen se siirtyy luuytimestä verenkiertoon sekä pernaan, jossa se kypsyy 1–2 päivässä erytrosyytiksi. (Rodak ym. 2013, 20–32; Siitonen ym. 2007, 24–25; Vilpo 2010b, 21–22.)



Kuva 9. Polykromaattinen erytroblasti. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

Kypsä punasolu on kaksoiskoveran kiekon muotoinen ja läpimitaltaan 7–8 µm. Sen sytoplasma värjäytyy lohen-/vaaleanpunaiseksi ja noin 1/3 punasolun keskiosasta on vaaleampi (kuva 10). Kypsässä erytrosyytissä ei tapahdu enää proteiini- tai hemoglobiinisynteesiä. Yli 90 % veren soluista on erytrosyyttejä ja niiden päätehtävä on elimistön hapen ja hiilidioksidin kuljetus. Niiden keskimääräinen ikä on noin 120 vuorokautta, jonka jälkeen maksa tai perna poistaa ne elimistöstä. (Bjålie, Haug, Sand, Sjaastad ja Toverud 2007, 269–273.; Rodak ym. 2013, 31.)

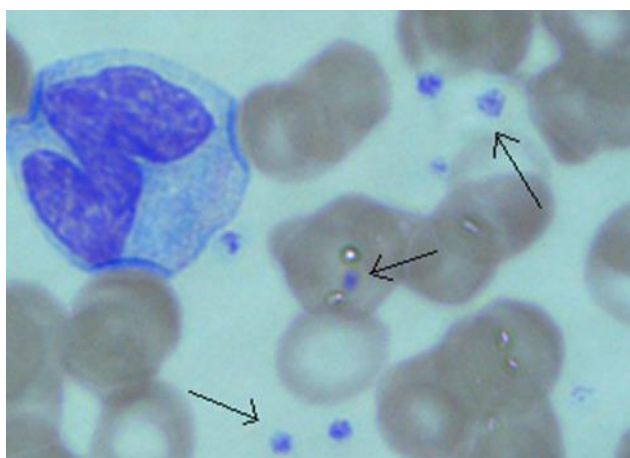


Kuva 10. Erytrosyyttejä. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

2.3 Veren trombosyytit

Veren trombosyytit eli verihiutaleet saavat alkunsa BFU-Meg- ja CFU-Meg -kantasolujen kautta. Trombopoieesissa ne kypsyvät luuytimessä megakaryoblastin kautta aluksi promegakaryosyytiksi ja sitten megakaryosyytiksi. Megakaryoblasti on trombopoieesin ensimmäinen solu, joka voidaan erottaa valomikroskoopilla. Se on läpimitaltaan 10–24 µm ja tuma sisältää nukleoleja. Megakaryoblasteilla mitotoittinen solunjakautuminen lakkaa, mutta endomitoosia tapahtuu, joka näkyy solussa sytoplasman lisääntymisenä. Endomitoosissa solun DNA lisääntyy, jolloin sen kromosomisto 8-, 16- tai 32-kertaistuu. Megakaryoblastista solu kehittyy promegakaryosyytin kautta megakaryosyytiksi, jolloin sen koko suurenee (20–90 µm), sytoplasman basofiilisuus vähenee ja muuttuu granulaiseksi sekä tuma lohkoittuu. Lopuksi megakaryosyytin sytoplasmasta kuroutuu tumattomia trombosyyttejä verenkiertoon. Yksi megakaryosyytti voi tuottaa 1000–5000 trombosyyttiä. (Rodak ym. 2013, 34–42; Siitonen ym. 2007, 28–29; Vilpo 2010b, 24.)

Trombosyyttien muodostuminen kestää 5–10 vuorokautta. Niistä 20–30% varastoituu pernaan ja loput kiertävät veressä 8–11 vuorokautta ennen tuhoutumistaan. Kypsät trombosyytit ovat läpimitaltaan 2–4 µm ja ne toimivat elimistön hemostaasissa osana verenvuodon tyrehtymistä. Lopuksi ne tuhoutuvat toiminnassaan tai pernan, maksan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmässä. (Rodak ym. 2013, 41; Siitonen ym. 2007, 28–29; Vilpo 2010b, 24.) Trombosyyttejä kuvassa 11.



Kuva 11. Trombosyyttejä. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

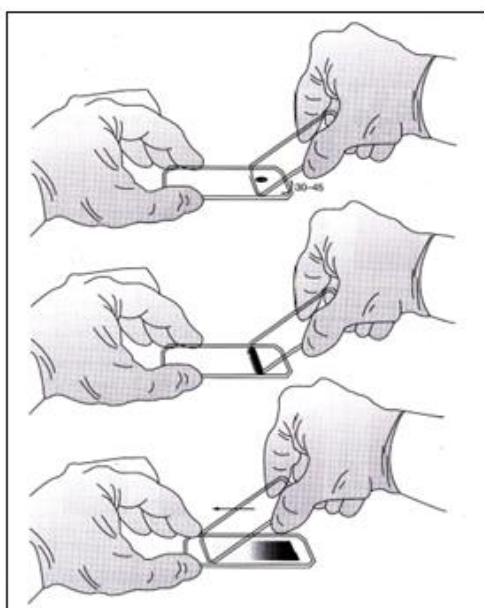
3 PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE

Kehittyneen tekniikan vuoksi perifeerisen veren soluja voidaan tutkia nykyisin erilaisilla automatisoiduilla analysaattoreilla. Tästä huolimatta perifeerisen veren sivelyvalmiste on säilyttänyt asemansa veritautien, kuten leukemian, diagnostiikassa. Sivelyvalmisteen mikroskopointia käytetään esimerkiksi luumyötimen aspiraationäytteen tutkimisen rinnalla, jolloin mahdolliset löydökset tukevat ja täydentävät toisiaan. Lisäksi sivelyvalmisteita tutkitaan erityisesti silloin, kun analysaattorit eivät tunnista patologisia soluja tai kun joudutaan tarkistamaan analysaattorien ilmoittamat verisolujen poikkeavuudet. (Mellanoura 2008, 12–13; Siitonen ja Jansson 2007, 100–105.)

Perifeerisen veren sivelyvalmiste tehdään manuaalisesti tai automaation avulla käyttäen EDTA-antikoagulanttiin otettua laskimoverta, jossa etyleenidiaminotetraetikkahappo estää veren hyytymisen. EDTA-verta käytettäessä sivelyvalmiste tulee valmistaa 2–3 tunnin kuluessa sen näytteenotosta, koska säilytyksessä verisolujen morfologia kärsii. Sivelyvalmisteen teossa voidaan käyttää myös kapillaariverä, mutta kapillaariveressä trombosyytit aggregoituvat helposti. (Maedel ja Doig 2012, 193; Mellanoura 2008, 12–13; Siitonen ym. 2007, 100–101.)

3.1 Manuaalinen menetelmä

Sivelyvalmisteen tekeminen manuaalisesti on aluksi melko vaativaa, joten sen tekeminen vaatii harjoittelua. Pisara (n. 10 µl) huolellisesti sekoitettua verta sivellään objektilasille vetolasin avulla, jolloin vetolasin ja objektilasin välinen kulma on noin 30–45 astetta (kuva 12). Sivelyvalmisteen paksuutta ja pituutta voidaan säätää veren määrällä sekä vedon nopeudella ja kulmalla. Sivelyn optimaalinen pituus on 2,5–3,5 cm ja sen loppupäähän tulee pyöreä häntä (kuva 13). Sivelyvalmisteeseen tulee merkitä huolellisesti potilaan tunnistetiedot ja lopuksi valmiste ilmakeivataan, kiinnitetään metanolissa sekä värjätään May-Grünwald-Giemsa-tekniikalla. (Mellanoura 2008, 13; Savolainen, Haapajarvi ja Mikkonen 2012; Siitonen ym. 2007, 109.)



Kuva 12. Sivelyvalmisteen tekeminen manuaalisesti. (Rodak ym. 2013, 3.)



Kuva 13. Veren sivelyvalmiste. (Rodak ym. 2013, 4.)

Jotta solujen morfologia säilyisi hyvänä, sivelyvalmiste tulisi tehdä välittömästi näytteenoton jälkeen. Lisäksi valmistamisessa tulee käyttää puhtaita ja ehjiä välineitä, jotta näytteen laatu pysyisi hyvänä. Veren sivelyvalmisteeseen voi tulla erilaisia virheitä myös väärästä tekniikasta, jolloin erittelylaskennassa voidaan saada epäluotettavia tuloksia tai sitä ei voi tehdä lainkaan. Jos vedon teossa tulee viive, eli verta ei sivellä lasille välittömästi veripisaran pipetoimisen jälkeen, verisolut voivat sedimentoitua eli kasautua pisaran kohdalle. Jos vetolasin asettamisen jälkeen vetoa viivytetään, monosyytit, neutrofiilit sekä muut isot solut takertuvat vetolasiin ja kasaantuvat sivelyvalmisteen loppupäähän. Liian iso veripisara tekee sivelyvalmisteen liian paksun, jolloin punasolujen morfologinen tutkiminen on lähes mahdotonta. Liian vähäinen veren määrä taas tekee sivelystä ohuen, joka vaikuttaa lasilla olevien leukosyyttien määrään alentavasti. (Mellanoura 2008, 12–13; Siitonen ym. 2007, 101.)

3.2 May-Grünwald-Giemsa-värjäys

May-Grünwald-Giemsa – tekniikkaa käytetään Suomessa perifeerisen veren sivelyvalmisteen värjäämiseen. Värjäys tehdään joko manuaalisesti tai automatisoiduilla värjäyslaitteilla käyttämällä May-Grünwaldin ja Giemsan reagensseja. May-Grünwaldin reagenssi sisältää eosini Y:tä ja metyleenisineä, jossa eosini Y värjää erytrosyytit punertaviksi ja metyleenisini valkosolujen tumat sinisiksi. Giemsan reagenssi koostuu eosini Y:n ja metyleenisinen lisäksi atsuuri B:stä, jotka värjäävät leukosyyttien granulat sekä tumat sinipunaisiksi. Värjäysreaktiot onnistuvat vain tietyssä pH:ssa, MGG-värjäyksessä optimaalinen pH on 6.8 ja värjäysajat riippuvat kunkin laboratorion käytännöistä. Värjäyksen jälkeen lasit kuivataan ja päällystetään tarvittaessa käyttäen puhdasta peitinlasia. (Maedel ym. 2012, 197–199; Siitonen ym. 2007, 109.)

Myös värjäyksessä voi tulla virheitä, jotka vaikuttavat sivelyvalmisteen laatuun. Perifeerisen veren sivelyvalmisteen ohjeellinen kiinnitysaika metanolissa on vähintään 5–10 minuuttia. Jos kiinnitysaika on liian lyhyt, voi solujen tumakromatiinin rakenteesta tulla homogeeninen. Liian pitkä värjäysaika voi vaikuttaa valmisteen ylivärjäytymiseen, jolloin solut ovat voimakkaan sinisiä. Liian lyhyt värjäysaika taas tekee solujen väreistä punavoittoisia. Värjäyksessä voi tapahtua myös monia muita valmisteen laatuun vaikuttavia virheitä, kuten esimerkiksi tehon huuhtelu, huuhtelupuskurin liian hapan tai emäksinen pH sekä sivelyvalmisteiden hidas kuivaus. Tämän vuoksi huolellinen työskentely myös värjäysvaiheessa on tärkeää. (Siitonen ym. 2007, 109.)

3.3 Mikroskopointi

Perifeerisen veren sivelyvalmiste mikroskopoidaan usein samassa laboratoriossa, missä se on valmistettu. Manuaalinen mikroskopointi on saanut rinnalleen automaattimikroskoopin, joka on Suomessa vielä vähän käytössä. Automaattimikroskooppi perustuu tietokonepohjaiseen hahmotunnistukseen,

jossa se kerää tietoa jokaisesta leukosyytistä analysoimalla niiden piirteitä. Sivelyvalmiste tulee olla lähes virheettömästi valmistettu, jotta sitä voidaan tutkia automaattisella tekniikalla. Manuaalisessa mikroskoppinnissa pienet sivelyvalmisteen laadulliset puutteet eivät haittaa. (Mellanoura 2008.)

Manuaalisen mikroskoppinnin suorittaa usein bioanalytikko tai laboratoriohoitaja. Aluksi sivelyvalmiste esitarkastetaan käyttämällä mikroskoopin 10–25 kertaisesti suurentavaa objektiivia. Valmistesta etsitään mahdollisia artefakteja sekä arvioidaan sivelyvalmisteen laatua, kuten solujen värjäytyvyyttä sekä niiden ryhmitystä. Lisäksi kiinnitetään huomiota leukosyyttien määrään ja jakaumaan sekä etsitään hyvä alue, josta leukosyyttien erittelylaskenta voidaan tehdä. Leukosyyttien erittelylaskenta tehdään 50–100-kertaisesti suurentavalla öljyimmersio-objektiivilla. Siinä lasketaan 100–200 leukosyyttiä edeten sivelyvalmisteen paksusta päästä ohueen päähän asti. Sivelyvalmisteen reunalueilta leukosyyttejä ei kannata laskea, koska siellä solut saattavat sijaita epäsuhtaisesti. Leukosyytit eritellään (liuskatumaisiin ja sauvatumaisiin) neutrofiileihin, lymfosyytteihin, monosyytteihin, eosinofiileihin, basofiileihin sekä mahdollisiin leukosyyttien nuoruusmuotoihin. Leukosyyttien erittelylaskennan lisäksi sivelyvalmistesta arvioidaan mm. erytrosyyttien morfologiaa, trombosyyttien määrää ja ryhmitystä sekä todetaan mahdollisia patologisia soluja. (Maedel ym. 2012, 200–201; Mellanoura 2008, 14; Siitonen ym. 2007, 100–103.)

4 LEUKEMIA, NIIDEN LABORATORIOLOYDOKSET SEKÄ LUOKITUKSET

Leukemia on verisyöpä, jota tutkitaan kliinisen hematologian laboratoriossa. Leukemia johtuu luuytimen muodostamien leukosyyttien esiasteiden muuttumisesta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jolloin verenkierrossa ja luuytimessä kiertäviin verisoluihin voi tulla erilaisia morfologisia sekä määrällisiä poikkeavuuksia. Solun muuttuminen pahanlaatuiseksi johtuu useasta muutoksesta solun DNA:ssa eli perintöaineiksessa. Muutokset voivat olla esimerkiksi kromosomien rakenteellisia poikkeavuuksia, geenien monistumia sekä puutoksia tai yksittäisten emästen mutaatioita. (Elonen 2014a; Knuutila, Kairisto ja Porkka 2007, 112; Salonen 2013a.)

Leukemiatyyppejä on monia erilaisia, mutta yleisimmin ne jaetaan lymfaattisiin ja myelooisiin leukemioihin. Tämän lisäksi ne tyypitellään niissä esiintyvien leukosyyttimuutosten perusteella akuutteihin ja kroonisiin. Lisäksi käytetään muita alaluokituksia tarkentamaan leukemian luonnetta. Akuuteissa leukemioissa esiintyy tyypillisesti epäkypsiä pahanlaatuisia soluja, kun taas kroonisissa leukemioissa malignit solut kypsyvät ja muistuttavat vastaavia terveitä päätesoluja. (Ruutu 2007, 651–654; Salonen 2013a.)

Leukemioiden diagnostiikkaan käytetään perifeerisen veren solunlaskennan ja sivelyvalmisteen sekä luuytimen aspiraationäytteen mikroskopointia. Lisäksi tarvitaan mm. luuytimen biopsianäytteen histologista tutkimusta sekä tautisolujen immunofenotyyppin ja perimän tutkimuksia. (Elonen 2014a; Pelliniemi, Penttilä ja Kairisto 2007; Salonen 2013a.)

Verenkuvatutkimukset. Verenkuvatutkimuksissa käytetään automatisoituja laitteita, joilla voidaan analysoida leukosyyttien, erytrosyyttien sekä trombosyyttien morfologiaa, määrää ja koon vaihtelua. Lisäksi verenkuvatutkimuksissa määritetään hemoglobiinipitoisuus ja hematokriitti (erytrosyyttien osuus kokoverestä). Verenkuvatutkimukseen voi kuulua myös muita täydentäviä tutkimuksia, kuten esimerkiksi leukosyyttien erittelylaskentaa ja retikulosyyttien laskentaa. Tutkimus tehdään EDTA-antikoagulanttiin otetusta laskimoverinäytteestä. (Savolainen 2007, 86–88.)

Verenkuva-analysaattoreissa käytetään useita erilaisia analysointitekniikoita, kuten esimerkiksi valonsirontaa, sytokemiaa, fotometriaa sekä fluoresenssia. Analysaattorit antavat hälytyksiä poikkeavista tuloksista, kuten esimerkiksi verisolujen määrasuhteiden muutoksista ja solumorfologiasta. Tällöin näytteet joudutaan usein tarkistamaan mikroskoimalla ne perifeerisen veren sivelyvalmisteenä, jolla varmistetaan hälytyksen oikeellisuus. Vääriä hälytyksiä voivat antaa mm. lipeeminen ja hemolyttinen näyte, jotka vaikeuttavat ja vääristävät erytrosyyttien laskentaa. (Savolainen 2007, 88–91.)

Leukemiapotilailla todetaan verenkuvatutkimuksessa usein erilaisia poikkeavuuksia, kuten esimerkiksi sytopeniaa, leukosytoosia, leukosyyttien nuoruusmuotoja, anemia löydöksiä sekä trombosytoosia. Poikkeavuudet ovat erilaisia eri leukemialuokissa ja lisäksi ne ovat potilas- ja hoitokohtaisia. Krooniset leukemiat todetaan usein sattumalöydöksenä rutiinitutkimuksiin kuuluvan verenkuvan avulla, jolloin poikkeavat leukosyyttiarvot herättävät epäilyksen leukemiasta ja johtavat jatkotutkimuksiin.

Verenkuvatutkimus on tärkeä osa leukemioiden diagnostiikkaa ja menetelmää käytetään myös leukemioiden etenemisen sekä hoidon seurannassa. (Salonen 2013a; Salonen 2013b.)

Luuytimen tutkiminen. Luuytimen tutkimuksiin kuuluvat luuytimen aspiraationäytteen ja luuydinbiopsian histologinen tutkiminen. Näitä tutkimuksia käytetään mm. leukemioiden diagnostiikassa. Esimerkiksi akuuteissa leukemioissa luuytimen blastien osuus tulee olla vähintään 20 %, jotta diagnoosi voidaan tehdä. (Elonen 2014b.)

Luuytimen aspiraationäyte otetaan suoliluun takaharjanteesta tai rintalastan yläosasta. Otetusta näytteestä tehdään puriste- ja sivelyvalmisteita, jotka käsitellään May-Grünwald-Giemsa- ja rautavärjäyksillä. Lisäksi näytteestä tehdään mm. immunofenotyyppityksiä. Värjätyistä luuydinvalmisteista tutkitaan solujen morfologiaa sekä mahdollisesti blastien määrää. Luuydintutkimukseen kuuluu oleellisesti myös perifeerisen veren sivelyvalmisteen tutkiminen, jolloin mahdolliset löydökset tukevat ja täydentävät toisiaan. (Siitonen ym. 2007, 103–105.)

Luuydinbiopsia otetaan aspiraationäytteen yhteydessä, jos aspiraationäytettä ei saada otettua tai se ei ole riittävä. Ohut koepala otetaan usein suoliluun takaharjanteesta neulan avulla. Luuydinbiopsiasta tehdään leikkeitä patologian laboratoriossa, jotka voidaan värjätä perusmenetelmien lisäksi immunohistokemiallisilla värjäyksillä. Lisäksi luuydinbiopsiasta voidaan tehdä painantavalmiste sytologisia tutkimuksia varten. Luuydinbiopsiaa käytetään luuytimen luuydininfiltraation osoittamisessa sekä sen laajuuden ja luonteen määrittämisessä. Luuydinbiopsian tutkiminen on tärkeää myös hoitovasteen arvioinnissa sekä jäännöstaudin diagnostiikassa. Lisäksi sitä käytetään diagnostisena menetelmänä luuytimen solukkuuden arvioinnissa niissä tilanteissa, jolloin aspiraationäytteen saaminen tutkimusta varten on vaikeaa tai kun tulokset ovat ristiriitaisia. (Siitonen ym. 2007, 103–107; Vornanen 2007, 199–200.)

Immunofenotyyppitys. Immunofenotyyppitys eli pintamerkkitutkimus on menetelmä, jossa tunnistetaan soluja ilmentävät antigeenit spesifisiä monoklonaalisia vasta-aineita käyttämällä. Immunofenotyyppityksessä käytetään mahdollisesti myös fluoresoivia merkkiaineita, joka mahdollistaa solujen useamman fluoresenssiominaisuuden analysoimisen kerralla. Vasta-aineiden avulla määritellään solujen fenotyyppi eli erilaistumislinja sekä erilaistumisen aste. Vasta-aineiden sitoutuminen soluun todetaan pääasiassa virtausytometrialla, mutta lisätukena saatetaan käyttää myös mikroskopiointia. (Pelliniemi ja Tienhaara 2007, 135.)

Vasta-aineet jaetaan CD-luokkiin niiden tunnistamien antigeenien perusteella. Lisäksi ne voidaan jakaa ryhmiin sen mukaan, mitä soluja vasta-aineet tunnistavat. CD (Cluster of Differentiation) tarkoittaa leukosyyttien erilaistumisantigeenejä ja niitä tunnetaan yli 300. CD-antigeenejä tavataan myös muilla solutyypeillä, kuten esimerkiksi trombosyyteillä. Akuuteissa leukemioissa immunofenotyyppitystä käytetään leukemiasolujen linjan ja kypsyysasteen selvittämiseen, koska esimerkiksi myelooisen ja lymfaattisen leukemian erotus pelkän solumorfologian avulla on vaikeaa. Immunofenotyyppitystä käytetään myös esimerkiksi erottamaan krooninen lymfaattinen leukemia muista kroonisista lymfoproliferatiivisista taudeista. (Pelliniemi ym. 2007, 135–140; Vilpo 2010a, 17.)

Perimän tutkimukset. Verisyövissä solun perimäainekseen tulee erilaisia muutoksia, joita tutkitaan toisiaan täydentävillä syto- ja molekyylogeneettisillä menetelmillä. Näillä menetelmillä tehtyjä tiettyjä löydöksiä pidetään pääkriteereinä leukemioiden diagnostiikassa. Sytogeneettisiä menetelmiä käytetään esimerkiksi akuuttien leukemioiden WHO-luokittelussa, jossa kullakin luokalle on määritetty tyypilliset kromosomipoikkeavuudet. Molekyylogeneettisiä tutkimuksia käytetään muun muassa leukemioiden jäännöstitidiagnostiikassa. Lisäksi tautisolujen geneettiset muutokset voivat vaikuttaa taudin ennusteeseen ja jatkohoitolinjojen valintaan, joten tutkimukset ovat tärkeä osa leukemian diagnostiikkaa ja seurantaa. (Jantunen 2010, 144–145; Knuutila ym. 2007, 112, 131–133.)

Sytogenetiikassa tutkitaan jakautumisvaiheessa eli mitoosissa olevien solujen kromosomiraitojen morfologiaa valo- tai fluoresenssimikroskooppia käyttäen. Näin saadaan selville solun mahdolliset geneettiset muutokset, kuten esimerkiksi geeniaineksen uudelleenjärjestäytyminen ja sen määrän muutokset. Molekyylysytogenetiikka on osa sytogeneettisiä tutkimusmenetelmiä, jossa tutkitaan DNA:ta ja geeniä kromosomi- ja solutasolla. Molekyylogeneettisiin menetelmiin kuuluu mm. polymeerasiketjureaktio (PCR). Polymeerasiketjureaktiossa käytetään apuna alukkeita, joiden avulla voidaan tunnistaa näytteestä mahdollinen DNA- tai RNA-sekvenssi. Menetelmällä saadaan kvalitatiivinen tulos, jolloin selvitetään, onko näytteessä alukkeiden tunnistama DNA-sekvenssi vai ei. (Knuutila ym. 2007, 117–128.)

4.1 Akuutit leukemiat

Akuuttia leukemiaa todetaan vuosittain 200 potilaalla, joista 50 on lapsia. Akuutit leukemiat kehittyvät usein nopeasti ja vaativat välitöntä hoitoa, sillä hoidotta akuutit verisyövät voivat johtaa nopeasti kuolemaan. (Salonen 2013a.)

Akuuteissa leukemioissa normaalien verisolujen muodostuminen estyy, jolloin epäkypsät blastisolut lisääntyvät luuytimessä ja ilmaantuvat vereen ja muualle elimistöön. Akuutit leukemiat jaetaan myelooisiin ja lymfaattisiin leukemioihin niiden pahanlaatuisten solujen erilaistumissuunnan perusteella. Tämän lisäksi ne jaetaan alatyyppeihin WHO- ja FAB-luokitusten mukaan. Luokittelututkimuksilla on tärkeä osa myös mm. hoidon valinnassa sekä taudin ennusteen arvioinnissa. WHO:n (World Health Organization) luokittelu on uusi ja se perustuu solujen morfologiaan, immunofenotyyppitykseen sekä mahdollisten kromosomi- ja geenimuutosten tyypitykseen. Vanhempaa FAB-luokittelua (French-American-British) käytetään vielä toistaiseksi WHO-luokituksen rinnalla. Siinä akuutit leukemiat tyypitellään alaluokkiin solujen morfologian, immunofenotyyppityksen sekä sytokemiallisten tutkimusten avulla. (Elonen 2007, 285; Oivanen 2010, 109; Ruutu 2007, 651–654.)

Akuuttien leukemioiden etiologia on yleensä tuntematon. Suurin osa akuuteista leukemioista on hankinnaisia ja vain muutama prosentti tapauksista liittyy perinnöllisiin oireyhtymiin. Leukemiaan altistavia tekijöitä ovat mm. ionisoiva säteily, solunsalpaajahoito, tupakointi, eräät kemialliset aineet (mm. bentseeni), HTLV-1 –retrovirus sekä eräät harvinaiset ja synnynnäiset taudit. Esimerkiksi myelodysplastiset oireyhtymät ja myeloproliferatiiviset taudit voivat kehittyä akuutiksi myeloiiseksi leukemiaksi. (Elonen 2007, 285–287; Ruutu 2007, 651–652.)

Akuutit leukemiat aiheuttavat usein heikentynyttä yleiskuntaa ja sen yhteydessä voi esiintyä infektiotaipumusta, vuotoja, mustelmia, anemiasa ja muita oireita. Epäily leukemiasta herää usein verenkuvasta, josta voidaan havaita sytopeniaa, leukosytoosia ja blasteja. Verenkuvan muutokset johtavat usein pikaisiin jatkotutkimuksiin, kuten veren ja luuytimen solujen mikroskopointiin. Akuuteissa leukemioissa perifeerisestä verestä todetaan blastisoluja sekä leukeemisia soluja. Erityisesti luuytimessä blastien osuus kasvaa yli 20 %:n kaikista hematopoieettisista soluista. Näiden lisäksi diagnoosiin tarvitaan solujen immunofenotyyppitystä virtaussytometrialla sekä kromosomi- ja molekyylogeneettisiä tutkimuksia. (Elonen 2014b; Elonen 2007, 652–653; Jantunen 2010, 144–145.)

Hoitamattomana akuutti leukemia johtaa kuolemaan noin kahdessa kuukaudessa. Leukemioiden ennusteeseen ja jatkohoitolinjojen valintaan vaikuttavat tautisolujen geneettiset muutokset, jotka voidaan jakaa hyvän ja huonon ennusteen kromosomimuutoksiin. Akuutin leukemian hoito on aina potilaskohtaista, jolloin hoidon tavoitteet ja valinta riippuvat potilaan iästä, yleiskunnosta sekä leukemian luonteesta. Hoitokeinoina käytetään solunsalpaajahoitoa sekä allogeenistä kantasolusiirtoa. Iäkkäimmillä potilailla hoito on usein palliativista. Lisäksi tarvitaan erilaisia tukihaitoja, kuten esimerkiksi verivalmisteita, korjaamaan hoitojen aiheuttamia sytopenioita. 30–40 % potilaista paranee solunsalpaajahoidoilla, kantasolusiirroilla noin puolet. Lapsien hoitotulokset ovat selvästi aikuisia parempia. (Elonen 2007, 655–657; Jantunen 2010, 145–146; Ruutu 2007, 657.)

4.1.1 Akuutti myeloinen leukemia

Akuuttia myelooista leukemiasa (AML) esiintyy eniten aikuisilla (80 %). AML:ssa on erilaisia geneettisiä alaryhmiä, joiden yhteisenä piirteenä on kypsyshäiriö sekä hallitsematon kasvu myeloisissa progenitori- ja kantasoluissa. (Elonen 2014b; Koistinen, Porkka, Elonen ja Rätty 2012.)

AML jaetaan kolmeen eri riskiluokkaan uusiutumisriskin mukaan: pieneen, keskisuureen ja suureen. Se perustuu vuonna 2010 tehtyyn Euroopan LeukemiaNet:n suositukseen, jossa luokittelun tulos vaikuttaa leukemian hoidon valintaan. Ennusteluokittelu riippuu potilaan iästä ja hoidettavuudesta, leukemiasolujen kromosomi- ja molekyylogeneettisistä muutoksista, leukemiatyypistä sekä solunsalpaajaherkyydestä. Pienen riskin ryhmässä on potilaalla hyvä ennuste kun taas huonon ennusteen riskiluokkaan kuuluvalla on leukemiassa suuri uusiutumisriski. (Döhner ym. 2010; Elonen 2014b.)

WHO-luokitus. Akuutteja leukemioita luokitellaan vuonna 2008 Maailman Terveysjärjestön tekemien suositusten mukaan. Se perustuu morfologiaan, immunofenotyyppitykseen sekä mahdollisten kromosomi- ja geenimuutosten tyyppitykseen. (Leclair ja Rodak 2012, 549–554; Vardiman ym. 2009.) WHO-luokitukset on esitetty kuviossa 1.

WHO-luokat:
AML, johon liittyy spesifinen toistuva geneettinen poikkeavuus
(mm. Akuutti promyelosyyttileukemia, FAB AML-M3)
AML, johon liittyy myelodysplastisia muutoksia
(mm. >20 % blasteja veressä tai luuytimessä yhdistettynä aikaisempaan MDS:n tai MDS/MPD:n)
Aikaisempiin hoitoihin liittyvä AML
(Altistuminen sytotoksisille aineille: alkyloivat aineet, ionisoiva sädehoito, topoisomeraasi II:n inhibiittorit jne.)
Muutoin luokittelematon AML
(mm. AML FAB-M0-M2 - M4-M7, akuutti basofiilinen leukemia)
Ekstramedullaarinen AML
(mm. Myeloinen sarkooma, granulosyyttinen sarkooma)
Downin syndroomaan liittyvä AML
Blastinen plasmasytoidinen dendriittisoluleukemia
Akuutti leukemia, erilaistumislinja kaksisuuntainen/epäselvä

Kuvio 1. AML:n WHO-luokitus. (Koistinen ym. 2012; Leclair ym. 2012, 549.)

FAB-luokitus. FAB-luokittelussa AML jaetaan alaluokkiin verisolujen morfologian mukaan. Lisäksi luokitteluun käytetään immunofenotyyppitystä sekä genetiikan tutkimuksia erittelemään mm. myelooisen sarjan soluja, sillä perifeerisen veren sivelyvalmisteesta FAB-luokittelu on lähes mahdotonta. Immunofenotyyppityksessä käytetään useita eri vasta-aineita, koska harvat pintamerkit (antigeenit) ovat täysin spesifisiä tietylle solulinjalle ja erilaistumisasteelle. Tällöin luokittelu perustuu useiden vasta-aineiden yhdessä antamiin tuloksiin. Aiemmin luokittelussa käytettiin apuna myös erilaisia sytokemiallisia menetelmiä (esimerkiksi Sudan Black-värjäystä), mutta ne ovat jääneet pois geneettisten tutkimusten yleistyessä. (Elonen 2007, 292–293; Pihkala, Huttunen, Koskenvuori, Pentikäinen, Pesola ja Ranta 2012a.) AML:n luokitukset on esitetty taulukossa 1.

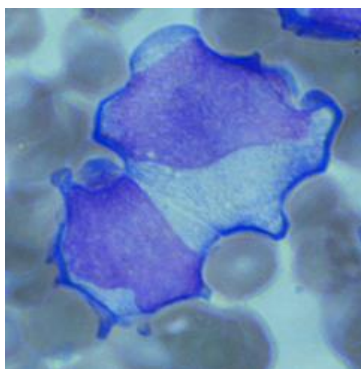
TAULUKKO 1. AML:n FAB-luokitus. (Leclair ym. 2012, 552; Pihkala ym. 2012a.)

FAB-tyypit	Pintamerkit
FAB M0 Minimaalisesti erilaistunut AML	CD13, CD33, CD117, CD34
FAB M1 AML ilman kypsymistä	CD13, CD33, CD117, CD34
FAB M2 AML, jossa kypsymistä	CD13, CD33
FAB M3 Akuutti promyelosyyttileukemia	
FAB M4 Akuutti myelomonosyyttinen leukemia	CD14
FAB M5a Akuutti monoblastileukemia	CD14, CD4, CD11b, CD36, CD64, CD68
FAB M5b Akuutti monosyyttileukemia	CD14, CD4, CD11b, CD36, CD64, CD68
FAB M6 Akuutti erytroleukemia	
FAB M7 Akuutti megakaryoblastileukemia	CD41, CD42, CD61

FAB-luokkien solujen morfologia. Morfologisesti M0-luokan blasteissa ei havaita erilaistumista eikä sytoplasmassa myelooista granulaa. Blasteissa saattaa olla tikkumaisia primaarigranula tiivistymiä, joita kutsutaan Auerin sauvoiksi. Pinta-antigeenit vahvistavat diagnoosin. M1-luokassa valtaosa (>90 %) soluista on blasteja ja niissä saattaa olla yksittäisiä auerin sauvoja. Kypsempää myelooista solukkoa ei ole löydettävissä. M2-luokassa on myelooisia blasteja ja kohtalainen määrä kypsempää

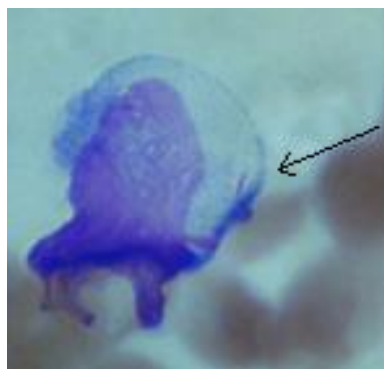
myelooista solukkoa, kuten promyelosyyttejä, metamyelosyyttejä sekä sauvatumaisia neutrofiilejä. Soluissa voi olla Auerin sauvoja. Promyelosyyttileukemiassa (FAB M3) valtaosa luuytimen soluista on promyelosyyttejä ja auerin sauvoja voi olla runsaasti kimpuissa. Monet promyelosyytit ovat kaksitumaisia tai tumat ovat kaksilohkoisia, mikä on patologinen löydös. Lisäksi hypergranulaarista varianttia esiintyy. Myelomonosyyttileukemiassa (FAB M4) blasteissa on siniharmaa sytoplasma. Luuytimessä havaitaan monoblasteja, promonosyyttejä sekä monosyyttejä. Lisäksi osassa blasteissa (33–50%) on havaittavissa myelooisia piirteitä, kuten myelooista granulaa. FAB-M5 jaetaan monoblasti- ja monosyyttileukemioihin. Monoblastileukemiassa on usein isoja blasteja, joissa on runsas granulainen sytoplasma ja yleensä niissä on nukleoleja. Monosyyttileukemiassa havaitaan monosyyttisarjan soluja, kuten monosyyttejä, promonosyyttejä sekä monoblasteja. Erytroleukemiassa (FAB M6) luuytimen soluista 50 % on erytroisia ja blasteja on vähintään 30 %. Erytropoieesissa esiintyy kaksitumaisia erytroblasteja, joka on patologinen löydös. Lisäksi megakaryosyyttejä saattaa esiintyä. Megakaryoblastileukemiassa (FAB M7) luuytimessä on 30 % blasteja ja usein runsasta fibroosia. Perifeerisessä veressä voidaan havaita mikromegakaryosyyttejä sekä atyyppisiä trombositteja. (Elonen ja Ebeling 2008; Leclair ym. 2012, 549–554; Pihkala ym. 2012a.)

AML:ssa noin 90 % potilailla esiintyy perifeerisessä veressä myeloblasteja (kuva 14). Akuutin monoblastileukemian (AML FAB M5a) yhteydessä potilailla esiintyy monoblasteja. Blasteja on lähes mahdoton erottaa toisistaan valomikroskoopilla, jolloin ne erotetaan esimerkiksi immunofenotyyppityksen avulla. Blastin sisällä esiintyvä auerin sauva (kuva 15) on yksi akuutin myeloiden leukemian varma merkki, mutta sitä ei esiinny kaikissa AML-luokissa. (Leclair ym. 2012, 549; Rodak ym. 2013, 146–162.)



Kuva 14. Blasteja.

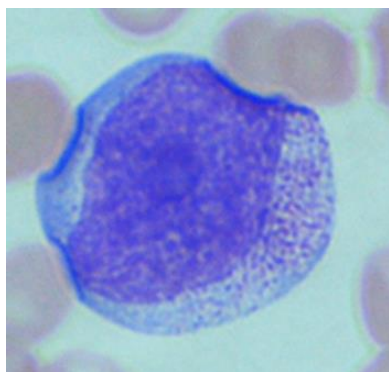
(Kuva: Niina Levänen 2014.)



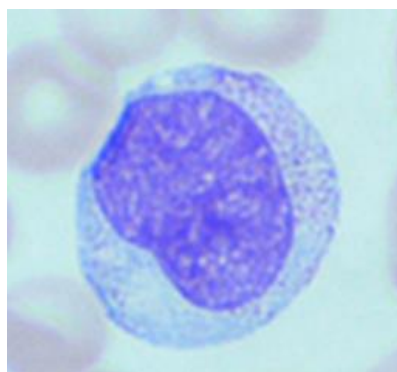
Kuva 15. Auerin sauva.

(Kuva: Niina Levänen 2014.)

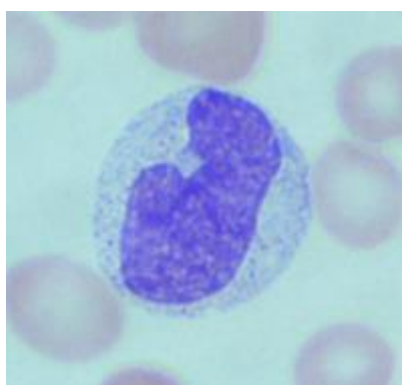
Sivelyvalmisteesta havaitaan usein myös anemisoituneita punasoluja, trombositopeniaa ja neutropeniaa. Lisäksi joissakin AML-luokissa voidaan havaita sivelyvalmisteesta granulosityttisarjan muita nuoruusmuotoja kuten esimerkiksi promyelosyyttejä (kuva 16), myelosyyttejä (kuva 17) sekä metamyelosyyttejä (Kuva 18.). (Leclair ym. 2012, 549; Rodak ym. 2013, 146.)



Kuva 16. Promyelosyytti.
(Kuva: Niina Levänen 2014.)



Kuva 17. Myelosyytti.
(Kuva: Niina Levänen 2014.)



Kuva 18. Metamyelosyytti. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

4.1.2 Akuutti lymfaattinen leukemia

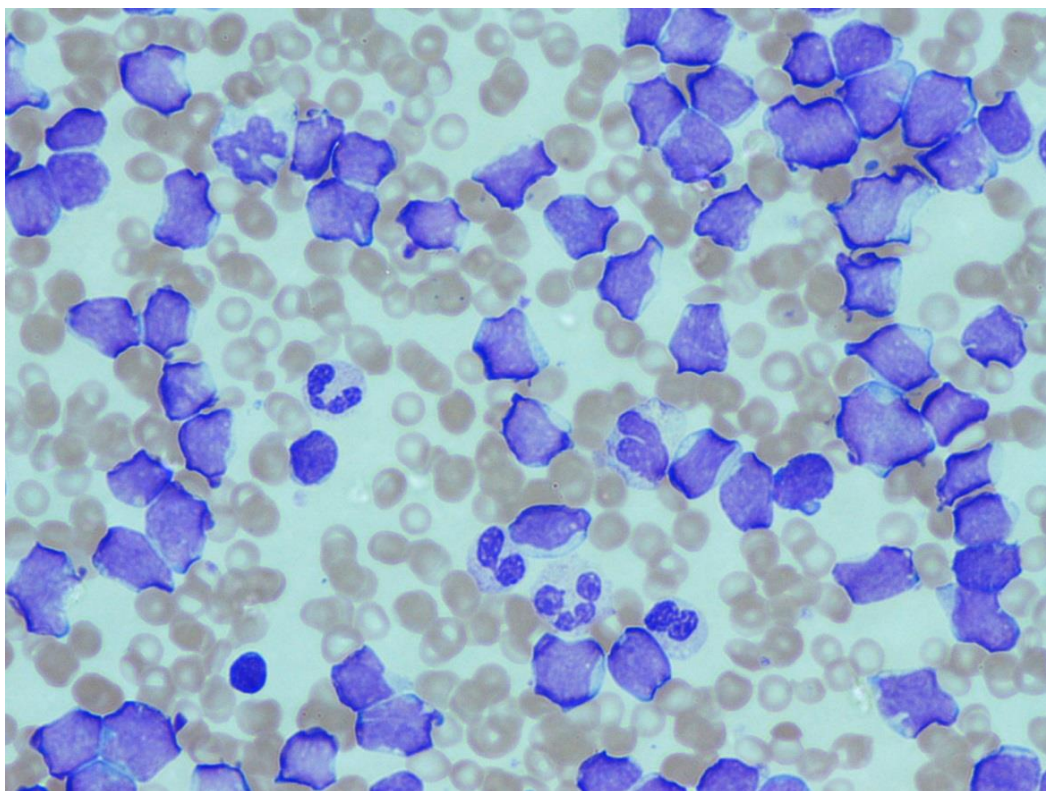
Akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) esiintyy eniten lapsilla sekä yli 65-vuotiailla. Verenkuvasta löydetään usein anemialöydöksiä, neutro- ja trombositopeniaa sekä blasteja. ALL:ssa noin puolella potilaista esiintyy leukosytoosia, joka näkyy perifeerisen veren sivelyvalmisteessa lisääntyvänä valkosolujen määränä. Tyypillinen löydös sivelyvalmisteesta on myös pienten tai isojen blastien (kuva 19) esiintyminen, jotka tunnistetaan immunofenotyyppityksen avulla lymfoblasteiksi. Kaikilla potilailla ei kuitenkaan esiinny blasteja verenkierrossa. Joillakin potilailla saattaa esiintyä blastien lisäksi myös muutamia muita valkosolujen nuoruusmuotoja. Lisäksi sivelyvalmisteessa saattaa esiintyä neutropeniaa, anemisoituneita punasoluja sekä trombositopeniaa. (Leclair ym. 2012, 547; Rodak ym. 2013, 164–166.)

WHO-luokitus. WHO-luokituksessa ALL jaetaan kahteen pääluokkaan: B-lymfoblastiseen- ja T-lymfoblastiseen leukemioihin. Immunofenotyyppityksessä B-lymfoblastileukemiassa B-solulinjan solut voidaan osoittaa esimerkiksi CD19- ja CD20- sekä T-solulinjan solut CD2- ja CD5 –merkkiaineilla. B-lymfoblastinen leukemia jaetaan vielä seitsemään alaluokkaan sytogeneettisten muutosten mukaan. (Leclair ym. 2012, 547–548.)

FAB-luokitus. FAB-luokituksessa (taulukko 2) akuutit lymfoblastiset leukemiat voidaan jakaa kolmeen eri luokkaan (ALL L1–L3) verisolujen sytologisten piirteiden mukaan (Pihkala, Huttunen, Koskenvuo ja Pentikäinen 2012b).

TAULUKKO 2. FAB-luokitukset. (Pihkala ym. 2012b.)

Sytologiset piirteet	L1	L2	L3
Solun koko	Pieniä soluja valtaosa	Suuria, koko heterogeeninen	Suuri ja homogeeninen
Tuman kromatiini	Homogeeninen	Vaihteleva	Hienoisesti pilkullinen, homogeeninen
Tuman muoto	Säännöllinen, joskus halkio tai uurteita	Epäsäännöllinen, halkiot ja uurteet yleisiä	Säännöllinen, soikea tai pyöreä
Nukleolukset	Ei näkyvissä, tai pieniä ja huomaamattomia	Yksi tai useampia, usein suuria	Prominenteja; yksi tai useampia, rakkulamaisia
Sytoplasman määrä	Niukka	Vaihteleva; usein kohtalaisen runsas	Kohtalaisen runsas
Sytoplasman basofilia	Niukka tai kohtalainen, harvoin voimakas	Vaihteleva, joskus syvä	Syvä, voimakas
Sytoplasman vakuolisaatio	Vaihteleva	Vaihteleva	Usein prominentti



Kuva 19. Blasteja ALL-potilalla. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

4.2 Krooniset leukemiat

Krooniset leukemiat etenevät yleensä hitaasti, jolloin niiden toteamiseen saattaa kulua useampi vuosi niiden puhkeamisen jälkeen. Kroonisia leukemioita todetaan Suomessa noin 150–200 uutta tapusta vuosittain. (Salonen 2013a)

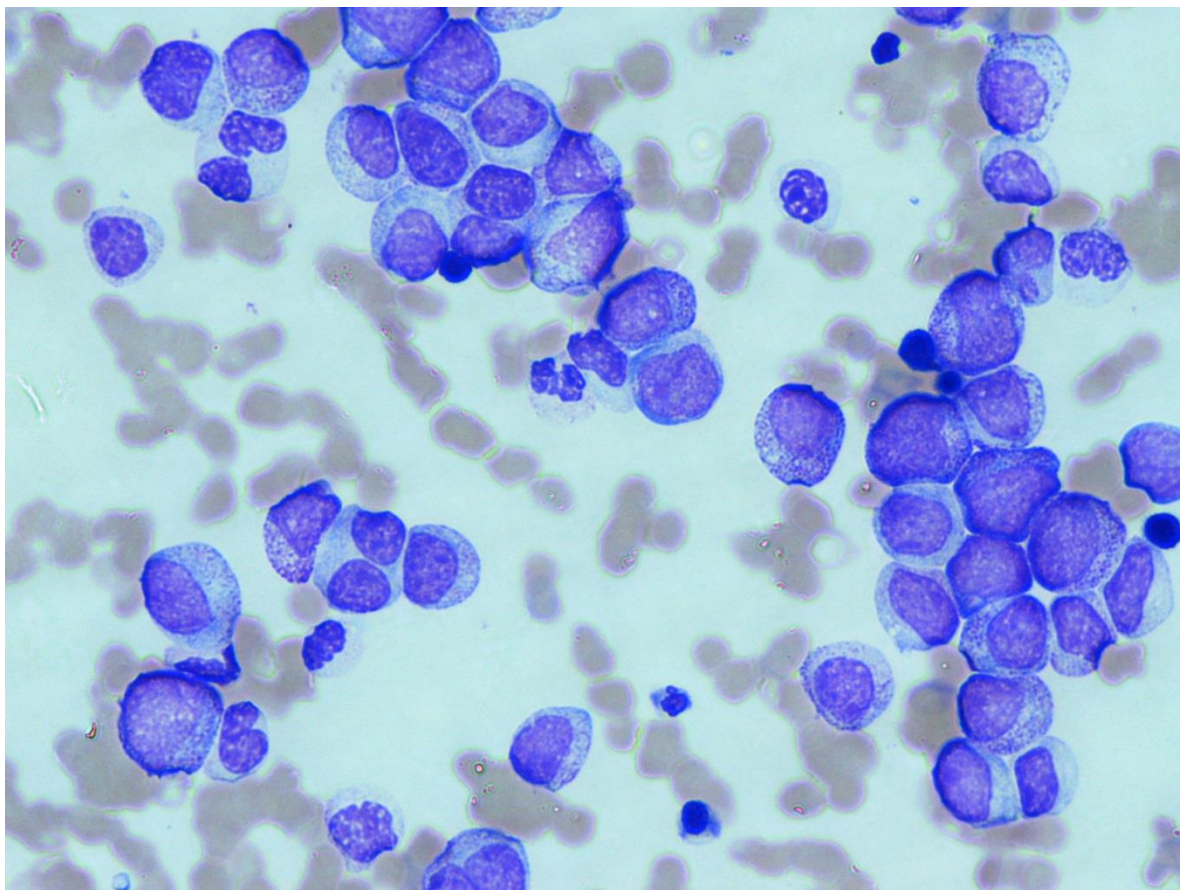
4.2.1 Krooninen myeloinen leukemia

Krooninen myeloinen leukemia (KML) on kantasolun pahanlaatuinen tauti, jossa perifeeriseen verenkiertoon ja muualle elimistöön kertyy runsaasti kypsiä tai epäkypsiä neutrofiilejä. Sitä todetaan Suomessa noin 50 uutta tapausta vuosittain. Potilaat ovat usein 40–70-vuotiaita ja lapsilla se on hyvin harvinainen (Salonen 2013b; Sinisalo 2010a, 114.)

KML:n etiologia on tuntematon, riskiä lisäävät ionisoivalle säteilylle sekä bentseenille altistuminen. Taudilla on tyypillinen kromosomipoikkeavuus, jossa kromosomien 9 ja 22 translokaation seurauksena syntyy poikkeava Philadelphia-kromosomi (Ph1). Tämä muuntunut fuusiogeneeni tuottaa aktiivista tyrosiinkinasi-entsyymiä, joka aiheuttaa solunsisäisten signaaliteiden jatkuvan aktivaation, jolloin verisoluja tuotetaan liikaa. (Salonen 2013b; Sinisalo 2010a, 114.)

Kroonisen myeloidisen leukemian taudinkuva on hoitamattomana kolmivaiheinen, johon kuuluu krooninen-, kiihtynyt- sekä blastikriisivaihe. Hoitamattomana KML etenee 3–6 vuodessa blastikriisivaiheeseen, joka johtaa nopeasti kuolemaan. Useimmiten tauti todetaan kuitenkin kroonisessa vaiheessa sattumalöydöksenä, jolloin veren kuvasta löydetään leukosytoosia, leukosyyttien nuoruusmuotoja (myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä) sekä mahdollisesti trombosytoosia. Potilas on usein oireeton, mutta joillakin potilailla voi olla kuitenkin oireita, kuten yleiskunnon heikkenemistä, laihtumista sekä hikoilua. Useimmilla (noin 90 %:lla) potilailla löydetään myös suurentunut perna, joka aiheuttaa vatsavaivoja. (Salonen 2013b; Sinisalo 2010a, 115.) KML-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmiste kuvassa 20.

KML:n diagnoosi tehdään perifeerisen veren kuvan, luuydintutkimuksen sekä sytogeneettisen tutkimuksen avulla. Leukosyyttien määrä oireisella potilaalla on yleensä $50\text{--}300 \times 10^9/\text{l}$. Perifeerisen veren sivelyvalmisteessa esiintyy granulosyyttisarjan nuoruusmuotoja blastitasosta lähtien, mutta erityisesti myelosyyttien osuus on suuri. Myeloblastien sekä promyelosyyttien määrä sivelyvalmisteessa on vähäisempi, noin 1–5 %. Soluissa voi ilmetä basofilisia sekä eosinofilisia piirteitä. Noin puolet potilaista kärsii trombosytoosista, mutta osalla voi ilmetä myös trombosytopeniaa. Luuydin on runsas-soluinen ja myelopoieesia esiintyy korostuneesti. Lisäksi luuytimestä havaitaan usein minimegakaryosyyttejä. Sytogeneettiseen tutkimukseen kuuluu Philadelphia-kromosomin osoittaminen. Se osoitetaan usein G-raita-analyysillä ja tarvittaessa käytetään myös FISH- (Fluoresenssi in situ hybridisaatio) tai PCR- tekniikkaa (polymeraasiketjureaktio). (Sinisalo 2010a, 117; Randolph 2012, 512–513; Ruutu 2007, 663, Rodak ym. 2013, 170–171.)



Kuva 20. KML-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmiste. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

KML:n hoitoon käytetään tehokkaita täsmälääkkeitä (mm. Imatinibi), jotka estävät tyrosiinikinaasientsyymien toiminnan sitoutumalla sen kiinnityskohtaan. Jos veressä on runsaasti valkosoluja, käytetään apuhoidona myös hydroksiurea-solunsalpaajia, jotka hillitsevät syöpäsolujen jakautumista. Tyrosiinikinaasiestäjähoidolla suuri osa potilaista saavuttaa sytogeneettisen vasteen, jolloin G-raitatutkimuksessa ei löydetä fuusioproteiinia. Koska KML uusiutuu herkästi lääkityksen lopettamisen jälkeen, joudutaan potilaalle antamaan pysyvää tyrosiinikinaasiestäjähoitoa. Osalle potilaista kehittyy ajan myötä imatinibihoidolle vastustuskyky, jolloin lääke ei enää tehoa tautiin. Tällöin Imatinibi vaihdetaan toiseen tyrosiinikinaasinelääläkkeeseen. Lisäksi joillekin potilaille joudutaan lopulta tekemään allogeeninen kantasolusiirto, jos muut hoidot eivät tehoa. Myös taudin edenneemmissä vaiheissa käytetään hoitona Imatinibia suurina annoksina. Hoito tehoaa kuitenkin heikosti blastikriisivaiheeseen edenneessä taudissa, jolloin imatinibiresistenssi kehittyy nopeasti. Suurin osa hoidetuista potilaista elää yli kymmenen vuotta. Lääketieteen jatkuvan kehityksen myötä hoitolinjat muuttuvat väliajoin. Tämän vuoksi myös hoitomenetelmät ja hoidossa käytettävät lääkkeet ovat kehittyneet, jolloin elinajan ennusteet ovat muuttuneet paremmiksi. (Salonen 2013b; Sinisalo 2010a, 117–118; Ruutu 2007, 664–665.)

4.2.2 Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on B-lymfosyyttien maligni tauti, jossa luuytimeen, vereen sekä imukudokseen kertyy pieniä epäkypsiä lymfositteja. Suomessa KLL:aa todetaan vuosittain

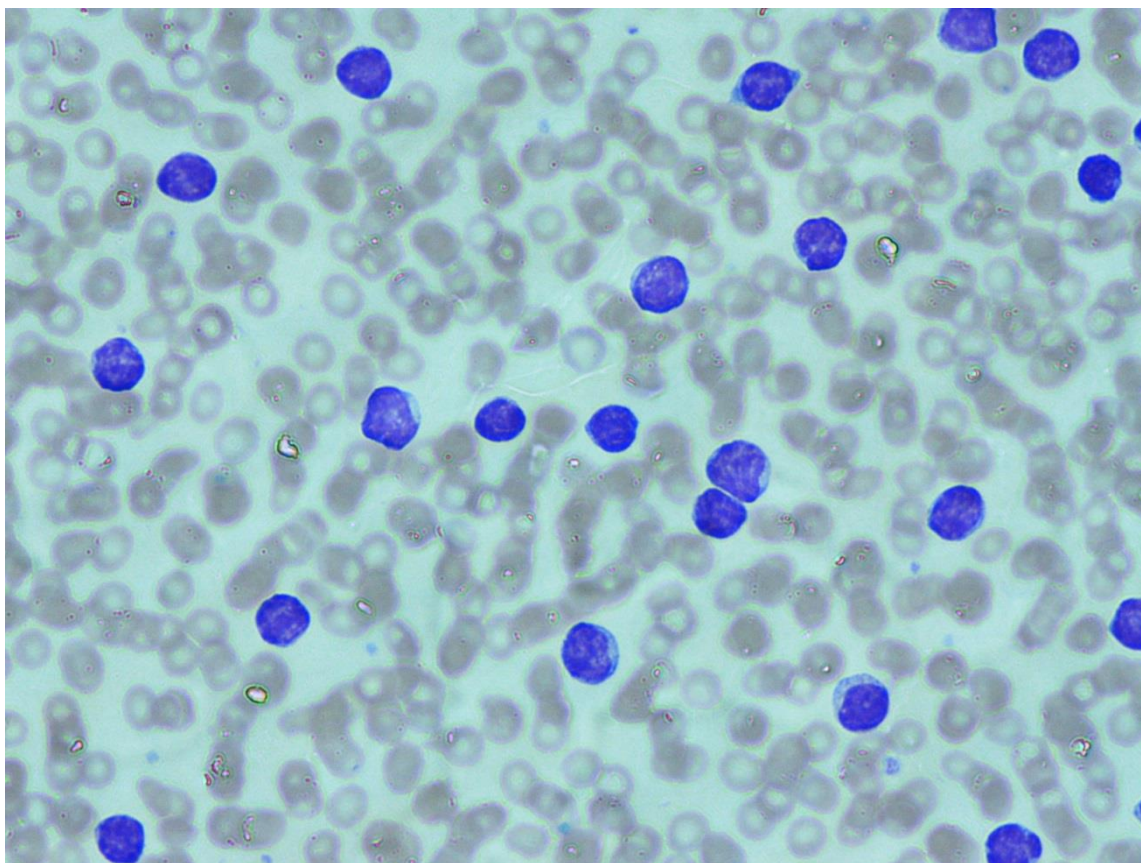
120 uutta tapausta. Sitä esiintyy eniten miehillä sekä yli 50-vuotiailla, noin 90 % sairastuneista on yli 50-vuotiaita. (Salonen 2013c; Sinisalo 2010b, 131.)

Kroonisen lymfaattisen leukemian etiologia on tuntematon. KLL:n B-lymfosyytti on muuntautunut luuytimen monikykyisestä hematopoieettisesta kantasolusta. Muutoksessa tapahtuu kolme geneettistä muutosvaihetta: Ig-geenin uudelleenjärjestäytyminen, somaattinen hypermutaatio sekä Ig:n luokanvaihto. Muutosprosessin jälkeen KLL-solut muistuttavat B-muistisoluta tai naiivia B-soluta, jotka ilmentävät useita aktivaatioantigeneja. KLL-solujen ominaisia piirteitä ovat solusyklin sekä apoptoosin häiriöt, joka edistää niiden kertymistä elimistöön. (Itälä ja Vilpo 2007, 375–377.)

Yleensä KLL on oireeton ja löytyy sattumalöydöksenä. Taudin ensimmäinen tyypillinen löydös on lymfocytoosi. Pidemmälle edenneessä KLL:ssä yleisiä oireita ovat mm. imusolmukkeiden, maksan ja/tai pernan suureneminen sekä yleiskunnon heikkeneminen. Tauti etenee toisilla potilailla useiden vuosien kuluessa ja osalla se taas kehittyy nopeammin, jopa muutamassa kuukaudessa. KLL:n edetessä malignit lymfocytyt vievät tilaa luuytimeä, jolloin normaali hematopoiesi estyy. Tämä voi aiheuttaa erytrosyyttien sekä trombosyyttien tavallista nopeampaa hajoamista, jolloin seuraa anemi-aa ja trombosytopeniaa. Näiden lisäksi joillakin potilailla voi esiintyä neutropeniaa. (Salonen 2013c; Sinisalo 2010b, 131–133.)

KLL diagnosoidaan verenkuvan sekä luuydintutkimuksen perusteella. Verenkuvassa todetaan pysyvä lymfocytoosi, jonka vähimmäisarvo on $5 \times 10^9/l$. Luuydintutkimuksessa löydöksenä lymfocytytejä vähintään 30 %, jotka ovat usein tiivistyneinä (infiltraatio). Diagnostiikassa käytetään apuna myös perifeerisen veren sivelyvalmistetta, josta tarkastellaan verisolujen morfologiaa. Sekä luuydinnäytteenä että perifeerisen veren sivelyvalmisteesta voidaan havaita runsaasti pieniä tai keskikokoisia kypsiä lymfocytytejä, joiden soluissa on pieni ja tiivis tuma sekä kondensoitunut kromatiini (kuva 21). Joskus KLL-tapauksissa löydetään myös paljon epäkypsiä prolymfocytytejä, joissa on nukleolit näkyvis-
sä. Jos prolymfocytytejä on veren sivelyvalmisteesta enemmän kuin 55 %, on kyseessä prolymfocytytileukemia. (Czader 2012, 563–566; Itälä ym. 2007, 379.)

Alkava KLL on joskus hankala erottaa pelkän morfologian avulla muista lymfoproliferatiivisista sairauksista, kuten esimerkiksi karvasoluleukemiasta tai manttelisolulymfoomasta. Tällöin erotusdiag-
nostiikassa käytetään immunofenotyyppitystä sekä mahdollisesti myös luuytimen tai imusolmukebiop-
sian histologista tutkimista. Lisäksi kroonisen lymfaattisen leukemian klonalisuuden osoittamiseen
voidaan käyttää PCR-tekniikkaa. Immunofenotyyppityksessä käytetään fluoresoivia merkkiaineita, jot-
ka on leimattu monoklonalisilla vasta-aineilla. Näillä vasta-aineilla tunnistetaan veren tai luuytimen
lymfocytytien pinta-antigeenit. KLL:n fenotyyppisiä ovat CD19 ja CD23 ja CD5. Lisäksi pintaimmuno-
globuliinit (SmIg) ilmentyvät heikosti. (Itälä ym. 2007, 380; Sinisalo 2010b, 133–134.)



Kuva 21. KLL-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmiste. (Kuva: Niina Levänen 2014.)

Osana diagnostiikkaa kuuluu taudin etenemisasteen määrittäminen, jossa apuna käytetään Bainin ja Binet`n luokitusjärjestelmiä (taulukot 3 ja 4). Ne perustuvat suurentuneiden imusolmukealueiden määrään, pernan tai maksan suurenemiseen sekä hemoglobiini- ja trombosyyttipitoisuuksiin. Binet`n luokitusjärjestelmä on jaettu kolmeen eri luokkaan sen löydösten mukaisesti. B-asteessa todetaan lymfocytoosi yhdistettynä imusolmuksesuurentumiin. Imusolmukealueita ovat kaula, kainalot, nivuset, maksa sekä perna. (Ruutu 2007, 674–675; Sinisalo 2010b, 132–133.)

TAULUKKO 3. Binet`n luokitusjärjestelmä. (Sinisalo 2010b, 132.)

Aste	Löydökset	Keskiarv. elossaoloaika
A	Lymfocytoosi	> 120 kk
B	Lymfocytoosi + imusolmuksesuurentumat ≥ 3 alueella	61 kk
C	B-Hb <100g/l, ja/tai B-Trom <100 x 10 ⁹ /l	32 kk

TAULUKKO 4. Rain luokitusjärjestelmä. (Ruutu 2007, 675.)

Aste	Löydökset
0	Lymfocytoosi ja luuytimessä lymfosyyttejä 30% soluista
1	Kuten aste 0, mutta lisäksi suurent. imusolmukkeita
2	Kuten aste 0, mutta lisäksi suurent. perna ja/tai maksa
3	Kuten aste 0, mutta lisäksi B-Hb < 110g/l
4	Kuten aste 0, mutta B-Trom <100 x 10 ⁹ /l

Kroonista lymfaattista leukemiaa ei voida nykyisillä hoitokeinoilla täysin parantaa. Tällöin päädytään palliatiiviseen hoitoon, jolla voidaan pidentää potilaan ikää ja lievittää oireita. Aluksi taudin toteamisen jälkeen osa potilaista ei tarvitse hoitoja moneen vuoteen tai lainkaan vaan päädytään seuraamaan taudin etenemistä potilaan vointia ja laboratorioarvoja tarkkailemalla. Yleensä hoito aloitetaan, jos potilaalla havaitaan veriarvojen selvää huononemista, lymfocytoosia sekä imusolmukkeiden tai pernan huomattavaa kasvua. KLL:n hoito on yksilöllistä, mutta usein siinä annetaan potilaalle solunsalpaajahoitoa yhdistettynä vasta-ainehoitoon. Lisäksi potilaille saatetaan antaa sädehoitoa suurentuneiden imusolmukkeiden pienentämiseen sekä tehdään mahdollisesti kantasolusiirtoja. KLL:n liittyvää autoimmuuni hemolyyttistä anemias (AIHA) sekä idiopaattista trombositopeniaa (ITP) hoidetaan kortikosteroideilla. KLL-potilaan keskimääräinen elinikä on 5-10 vuotta. Hyvän ennusteen taudissa elinaikaennuste on yli 20 vuotta. Tehokkaampien hoitojen kehittyessä myös elinaikaennuste paranee. (Salonen 2013c; Sinisalo 2010b, 134–135.)

5 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE

Työn tarkoituksena oli tehdä kuvaopas oppimateriaaliksi Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Kuvaopas sisältää tietoa yleisimpien leukemioiden aiheuttamista verisolumuutoksista. Oppimateriaali eli tuotos tehtiin Word-pohjalle, jonka hematologian opettaja voi halutessaan liittää Savonian Moodle-oppimisympäristöön hematologian kurssin yhteyteen.

Opinnäytetyön tavoitteena on tukea bioanalyttikko-opiskelijoiden oppimista sekä helpottaa verisolumuutosten mikroskooppista tunnistamista. Valkosolujen erittelylaskenta sekä veren morfologiset tutkimukset kuuluvat osana bioanalyttikon klinisen hematologian opintoja. Verisolumuutosten, erityisesti leukosyyttien nuoruusmuotojen mikroskooppinen tunnistaminen on vaikeaa, joten oppilaat käyttävät muutamia kuvaoppaita apuna solujen tunnistamisessa. Oppilaat voivat käyttää tekemääni kuvaopasta lisätukena muiden oppaiden rinnalla verisolujen tunnistamiseen. Kuvaoppaan avulla bioanalyttikko-opiskelijat saavat lisää tietoa ja kuvia yleisimpien leukemioiden aiheuttamista verisolumuutoksista. Tavoitteena on myös kehittää ja syventää omaa klinisen hematologian osaamistani.

6 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

6.1 Toiminnallinen opinnäytetyö

Toiminnallinen opinnäytetyö on työelämän kehittämistyö, jossa tehdään aina konkreettinen tuotos (esim. kirja, tapahtuma, DVD tai opas). Tuotoksen tulee olla käyttäjäänsä palveleva ja sen tavoitteena on käytännön toiminnan kehittäminen, ohjeistaminen, järjestäminen sekä järjeistäminen. Tämän vuoksi opinnäytetyöllä on usein toimeksiantaja. (Vilkkä ja Airaksinen 2003, 9-10.) Opinnäytetyön toiminnallisena osuutena tuotin kuvaoppaan oppimateriaaliksi Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Aihe oli perusteltu, koska opas tukee oppilaiden oppimista.

Toiminnallinen opinnäytetyö koostuu tuotoksen lisäksi opinnäytetyöraportista. Tuotoksen tulee pohjautua ammattiteorialle ja myös opinnäytetyöraportissa tulee olla teoreettista viitekehysosuutta. Lisäksi raportista tulee selvittää mitä, miksi ja miten työ on tehty sekä millainen työprosessi on ollut. Raporttiin kuuluu myös tulosten ja johtopäätösten tarkastelu sekä oman oppimisen arviointi. (Vilkkä ym. 2003, 65; Virtuaali-ammattikorkeakoulu 2014.) Kirjoittamani opinnäytetyöraportti sisältää työn keskeisimmät teoreettiset asiat sekä tietoa tuotoksen toteuttamisesta. Toiminnallisena osuutena tuotetun kuvaoppaan tein opinnäytetyön teoriaosuuden pohjalta.

6.2 Oppimateriaali

Oppimateriaalilla tarkoitetaan johonkin aineeseen, materiaan liittyvää oppiainesta, joka herättää opiskelijassa tavoitteiden mukaisia oppimiskokemuksia, jolloin tiedot ja taidot kehittyvät. Oppimateriaalit voivat olla kirjallisia, kuten esimerkiksi tehtäväkirjoja tai monisteita sekä visuaalisia, kuten dioja tai piirtoheitinkalvoja. Lisäksi voi olla audiitiivisia oppimateriaaleja (mm. elokuvia) sekä muita oppimateriaaleja, kuten verkkopohjaisia oppimisympäristöjä tai oppimispelejä. (Heinonen 2005.) Opinnäytetyönä toteutettu oppimateriaali, kuvaopas, tehtiin Word-muotoon ja se on mahdollista liittää Savonian Moodle-verkkoympäristöön hematologian kurssin yhteyteen. Lisäksi se on mahdollista tulostaa paperiseksi versioksi, jolloin oppilas voi pitää sitä mukanaan harjoitustunneilla.

Hyvä oppimateriaali soveltuu luontevasti opetus- ja opiskelukäyttöön, jolloin se tukee opetusta ja oppimista sekä tuo pedagogista lisäarvoa. Oppimateriaalin tulee soveltua käyttötilanteeseen, käyttäjien odotuksiin ja osaamiseen. Sisällöltään hyvän oppimateriaalin tulisi olla luotettavaa ja ajantasaista, rakenteeltaan selkeää sekä helposti ymmärrettävää. Lisäksi käytettävyys tulee olla mutkatonta, jolloin oppimateriaali on helposti saatavilla ja käytettävissä. (Edu 2012; Opetushallitus 2006.) Tekeväni kuvaopas sisältää kuvia leukemioiden yleisimmistä verisolumuutoksista, joita voidaan havaita mikroskooppisesti perifeerisen veren sivelyvalmistuksesta. Kuvien lisäksi oppaasta löytyy yleistä teoriatietoa kustakin leukemiatyypistä. Opinnäytetyön tavoitteena oli tukea bioanalyttikko-opiskelijoiden oppimista niin, että leukemioissa tavattavia verisolumuutoksia olisi helpompi tunnistaa kuvaoppaan avulla. Työn lähteenä käytin ajantasaista tietoa, jotka olivat tunnettujen ja arvostettujen alan ammattilaisten kirjoittamia julkaisuja.

Oppimateriaalissa kokonaisuuden tulee olla helposti hahmotettavissa. Lyhyt ja ytimekäs teksti sekä värien maltillinen käyttö tekevät lukemisesta helpompaa ja mielekkäämpää. Perussääntö on, että helpointa on lukea tummaa tekstiä vaalealla pohjalla. Tekstin havainnollistuskeinoina voidaan käyttää myös esimerkiksi versaalia, kursiiivia, lihavointia ja alleviivausta, mutta mielellään yhtä toimintoa kerrallaan. (Suominen 2014.)

6.3 Opinnäytetyöprosessi ja aikataulu

Opinnäytetyöprosessi alkoi syksyllä 2013, jolloin tein aihekuvauksen ja etsin lähteitä opinnäytetyötäni varten Nelliportaalista sekä PubMed-tietokannasta. Hirsjärven, Remeksen ja Sajavaaran (2007, 109–110) mukaan opinnäytetyössä käytettävien lähteiden etsimisessä ja niitä tulkitessa tarvitaan ns. lähdekritiikkiä, jolloin tutkijan on pyrittävä kriittisesti arvioimaan sen soveltuvuudesta työhön. Lähdekritiikillä varmistetaan siis käytettävän lähteen luotettavuus. Luotettavia lähteitä ovat tunnettujen ja arvostettujen kirjoittajien sekä kustantajien julkaisut. Lisäksi on pyrittävä käyttämään mahdollisimman tuoreita lähteitä, jotta tiedot ovat ajantasaisia. Myös tiedon puolueettomuus on tärkeä tarkastaa lähteitä käytettäessä. Lähteiden haussa englanninkielisinä hakusanoina käytin mm. hematology, leucemia, anemia ja morphology. Suomenkielisinä hakusanoina käytin vastaavasti hematologia, verisolut, veritaudit, anemia, leukemia, morfologia jne. Haussa löysin runsaasti artikkeleita sekä alan kirjallisuutta aiheeseeni liittyen. Lähteiden rajaamisessa vaikuttivat erityisesti julkistamisvuosi sekä ilmainen saatavuus.

Tammikuussa 2014 aloitin tutkimussuunnitelman tekemisen ja lopullisessa muodossa se hyväksyttiin huhtikuussa 2014. Tutkimusluvan työtä varten sain helmikuussa 2014. Oppaan kuvat keräsin helmimaaliskuussa 2014 Savonia-ammattikorkeakoulun hematologian luokassa. Kuvaamiseen käytin koulun mikroskooppia, jolla pystyi ottamaan digitaalisia kuvia sivelyvalmisteissa olevista verisoluista. Sivelyvalmisteet olivat koulun opetuskäyttöön tarkoitettuja laseja, joihin minulla oli käyttöoikeus. Aloitin kuvaamisen normaaleista verisoluista, jonka jälkeen kuvasin leukemiatyyppin verisolumuutoksia. Etenin verisolumuutoksissa yksi leukemiatyyppi kerrallaan. Verisolujen tunnistamisen apuna käytin vuoden 2013 Clinical Hematology Atlas -teosta, jonka ovat kirjoittaneet Rodak Bernadette ja Carr Jacqueline. Kuvaamisessa minulla oli ongelmia ylivärjäytyneiden sivelyvalmisteiden kanssa, joten jouduin karsimaan kuvattavia sivelyvalmisteita. Ylivärjäytyneissä laseissa leukosyytit olivat voimakkaan sinisiä ja punasolut harmaata massaa, jolloin niiden morfologisten ominaisuuksien kuvaamisesta tuli mahdotonta. Kuvaamiseen minulla meni 30 tuntia aikaa ja sen aikana sain kerättyä noin 500 kuvaa. Näistä 500 kuvasta karsin pois epäselvät ja liian kirkkaat tai himmeät kuvat, jolloin lopulliseksi kuvamääräksi tuli reilu 400 kuvaa.

Opinnäytetyöraportin kirjoittamisen aloitin huhtikuussa 2014 ja kuvaoppaan kokoamisen elokuussa 2014 teoriaosuuden ollessa lähes valmis. Kuvaoppaan teorian laadin opinnäytetyöraporttiin kootun tiedon pohjalta. Oppaaseen tuli teorialietoa verisolujen muodostumisesta, normaaleista perifeerisen verisolujen morfologiasta sekä yleisimmistä leukemioista ja niiden aiheuttamista verisolumuutoksista. Oppaan teorialietoa täydensin kuvin, jotka olin kuvannut mikroskooppikameralla. Testasin kuvaopasta Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoilla, jotka olivat aloittaneet klinisen

hematologian opinnot sekä käytännön harjoittelun oppilaitoksessa. Lopuksi tein oppaaseen vielä muutamia muutoksia oppilailta ja kliinisen hematologian opettajalta saadun palautteen pohjalta.

Opinnäytetyöprosessin viimeistelyvaiheeseen kuuluu ABC-työpajaan sekä seminaareihin osallistuminen, kypsyysnäytteen kirjoittaminen sekä opinnäytetyön julkistaminen. (Savonia 2013.) ABC-työpajan suoritin syyskuussa 2014, jossa sain neuvoja opinnäytetyöraportin tekstin muokkaamiseen. Lisäksi sain ohjausta opinnäytetyöraportin kirjoittamisesta sekä kuvaoppaan kokoamisesta opinnäytetyön ohjaavalta opettajalta. Opinnäytetyöseminaariin osallistuminen sekä opinnäytetyön julkistaminen tapahtui loka-marrakuussa 2014.

7 POHDINTA

7.1 Aihealueen pohdinta

Opinnäytetyön aiheen idea heräsi toisena opiskeluvuotena hematologian harjoitustunneilla, jolloin kaipasin lisää kuvia verisoluista jo olemassa olevien oppaiden lisäksi. Mielestäni tällaiselle oppimateriaalille oli tarvetta, koska opiskelijat voivat käyttää sitä lisätukena verisolujen tunnistamiseen muiden oppaiden rinnalla.

Työn aloitusvaiheessa olin suunnitellut, että käsittelen työssäni yleisimpien leukemioiden lisäksi myös muita veritauteja, jotka aiheuttavat verisolumuutoksia. Koska tein opinnäytetyön yksin, päätin ohjaajan kannustamana rajata työn aihetta reilusti alkuperäistä suppeammaksi. Vaikka opinnäytetyön aihetta rajattiin paljon, koin erityisesti työn loppuvaiheessa, että aihe oli liian laaja. Työstin opinnäytetyötä 10 kuukautta hyvin intensiivisesti ja silti minusta tuntui, että aika loppui kesken. Olin alun perin suunnitellut kokoavani kuvaoppaaseen nykyistä enemmän kuvia normaaleista verisoluista ja leukosyyttien nuoruusmuodoista. Ajan loppumisen vuoksi jouduin kuitenkin supistamaan melko rankalla kädellä oppimateriaalin kuvavalikoimaa. Jos voisin tehdä jotain toisin, rajaisin aihetta lisää niin, että käsittelisin työssäni vain leukosyyttien nuoruusmuotoja, joita voidaan havaita erilaisissa taudeissa. En siis käsittelisi työssäni leukemioita enkä erytrosyytti- sekä trombosyyttimuutoksia.

Tulevaisuudessa tätä työtä on kuitenkin mahdollista jatkaa niin, että oppaaseen lisätään kuvia, sillä oppaan muokkaamisoikeudet ovat Savonia-ammattikorkeakoululla. Kuvaopas voisi olla myös esimerkiksi laminoitu versio, jossa olisi pelkkiä kuvia erilaisista verisoluista ja niiden nuoruusmuodoista. Näin se lisäisi myös käytön helppoutta. Lisäksi aihealuetta voisi laajentaa niin, että se käsittelee myös muita erilaisissa veritaudeissa havaittavia verisolumuutoksia.

7.2 Luotettavuus ja eettisyys

Työn toteutuksessa tulee noudattaa tieteellisen tutkimuksen eettisiä ohjeita. Tieteellinen tutkimus on eettisesti hyväksyttävää ja luotettavaa, kun tutkimus on suoritettu hyvän tieteellisen käytännön edellyttämällä tavalla. Edellytyksenä mm. on, että tutkimuksessa tulee käyttää tieteellisen tutkimuksen kriteerien mukaisia ja eettisesti kestäviä tiedonhankinta- ja tutkimusmenetelmiä. Tutkimuksessa tulee myös viitata käyttämiin lähteisiin asianmukaisella tavalla. Lisäksi tulee huomioida potilasturvallisuus sekä tietosuojat. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012.)

Kuvaamiseen käytetyt sivelyvalmisteet olivat koulun omia, jolloin työssä ei käytetty ulkopuolisia potilaita. Tällöin ei myös voida jäljittää, kenen näytteitä ne ovat, jolloin potilasturvallisuus ja tietosuoja toteutuivat eettisten ohjeiden mukaisesti. Lisäksi oppaan kuvien oikeellisuus tarkistettiin ennen sen julkaisemista hematologian opettajalta, joka lisää työn luotettavuutta.

Opinnäytetyössäni käytetyt lähteet löytyivät pääasiassa Nelliportaali-hakupalvelun kautta. Työni lähteenä käytin mm. Duodecim Terveysporttia sekä Moodi-lehteä joissa oli tunnettujen ja arvostettujen

alan ammattilaisten kirjoittamia julkaisuja. Lähteitä kartoitettaessa tärkeää oli julkaisun ikä, koska jotkin leukemiaa koskevat tiedot (esim. WHO-luokitukset) ovat muuttuneet kymmenen vuoden sisällä. Opinnäytetyössä käytetyt lähteet oli julkaistu vuosina 2007–2014, jolloin työssä käytetty tieto oli ajantasaista ja siten myös luotettavaa. Lähdeviittaukset ja merkinnät tein Savonia-ammattikorkeakoulun raportointiohjeiden mukaisesti, jolloin se noudattaa tieteellisen tutkimuksen eettisiä ohjeita.

7.3 Tavoitteiden toteutuminen

Opinnäytetyöni tavoitteena oli tehdä kuvaopas, joka tukee bioanalyttikko-opiskelijoiden oppimista niin, että sen avulla erilaisten leukemioiden ja niiden aiheuttamien verisolumuutosten mikroskooppinen tunnistaminen olisi helpompaa. Kuvaoppaan tuli olla selkeä ja sisällöltään luotettavaa, ajantasaista sekä helposti ymmärrettävää. Lisäksi käytettävyyksi tuli olla mutkatonta. Mielestäni nämä tavoitteet toteutuivat osittain hyvin. Oppaan kuvat olivat vielä sähköiseen Word-muotoon liitettynä selkeitä, jossa niiden morfologia erottuu hyvin. Solujen kuvat kärsivät mielestäni hieman tulostettuna versioina, jolloin soluista tulee epäselvempiä. Tulostetun oppaan kuvissa erityisesti solujen tumien rakenne kärsi, jolloin esimerkiksi blastien tumista oli vaikeampi erottaa nukleoleja. Kuvaopas palvelee käyttäjiänsä mielestäni hyvin erityisesti sähköisessä muodossa, koska silloin myös solujen kuvat ovat selkeämpiä. Tavoitteena on liittää opas sähköisenä versiona Moodle-oppimisympäristöön.

Opinnäytetyön tavoitteena oli lisätä myös omaa kliinisen hematologian osaamistani. Olen kokenut, että opinnäytetyö on lisännyt erityisesti perifeerisen veren solujen tunnistamisen osaamistani sekä syventänyt leukemioihin liittyvää teoreettista tietämystä. Myös erityisesti leukemioissa havaittavien leukosyyttien nuoruusmuotojen mikroskooppinen tunnistaminen on kehittynyt.

7.4 Oma oppiminen ja ammatillinen kasvu

Opinnäytetyön tarkoituksena on osoittaa kykyä yhdistää käytännöllinen ammatillinen taito ja siihen liittyvä teoreettinen tieto niin, että tiedosta on alan ihmisille hyötyä. Ammatilliseen kasvuun kuuluvat mm. ajanhallinta, yhteistyö ja työelämän innovatiivinen kehittäminen sekä osaamisen kirjallinen ja suullinen ilmaiseminen. Tutkinto itsessään ei kuitenkaan tee sen tekijästä ammatillisesti valmista, vaan se on yksi porras ammatillisessa kasvussa. (Villkka ym. 2003, 159–160.) Olen enemmän käytännön kuin teorian ihminen, joten myös kirjallinen ilmaisu on ollut minulle aina hankalaa. Koin kuitenkin, että opinnäytetyöprosessin aikana kirjallinen ilmaisuni kehittyi, sillä sain ohjaavalta opettajalta sekä äidinkielen opettajalta paljon apua tekstin muokkaamiseen. Minulla on kuitenkin vielä paljon opeteltavaa kirjallisen tekstin tuottamisessa.

Opinnäytetyötä tehdessäni olen perehtynyt leukemioihin ja syventänyt sitä kautta siihen liittyvää teoreettista tietämystäni. Työssäni olen syventynyt hematopoieesiin, leukemioihin liittyvään diagnostiikkaan sekä leukemioiden hoitoihin. Lisäksi olen oppinut tunnistamaan paremmin erityisesti leukosyyttien nuoruusmuotoja mikroskooppisesti perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. En kuitenkaan koe olevani alan asiantuntija, vaikka kliinisen hematologian osaamiseni kehittyi työn myötä paljon. Leukemioihin liittyvät diagnostiset menetelmät sekä hoitomenetelmät kehittyvät ja siten myös muuttu-

vat väliajoin lääketieteen kehittyessä. Tämän vuoksi jatkuva omien tietojen ja taitojen päivittäminen on tärkeää, jotta ammatillinen kasvu ja siihen liittyvä osaaminen kehittyy ja on ajantasaista. Mielestäni ammatillinen kasvaminen ei siis lopu koskaan, vaan se jatkuu läpi työelämän.

Opin opinnäytetyöprosessissa myös kuvaoppaan tekemistä, jota en ole aiemmin tehnyt. Kuvaoppaan teossa oli tärkeää koota kuvat sekä siihen liittyvä teoretieto selkeäksi kokonaisuudeksi, jotta sen käyttäjä voi hyödyntää sitä tavoitteiden mukaisesti. Mielestäni saavutin kuvaoppaaseen asetetut tavoitteet hyvin. Myös kuvaoppaan testiryhmältä tullut palaute vahvisti sitä, että tuotos oli hyödyllinen ja helppokäyttöinen.

Käytin opinnäytetyöni lähteiden etsimisessä erilaisia hakupalvelimia, kuten esimerkiksi Nelliportaalia sekä PubMed-tiedonhakupalvelimia, joten myös tiedonhankinta taitoni kehittyivät opinnäytetyöprosessin aikana.

8 LÄHTEET

BJÅLIE, Jan, HAUG, Egil, SAND, Olav, SJAASTAD, Øystein ja TOVERUD, Kari 2007. Ihminen – Fysiologia ja anatomia. (Suom. Mannila Kari ja Oikarinen Leena.) 4. painos. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö.

CZADER, Magdalena 2012. Mature Lymphoid Neoplasms. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4. painos St. Louis: Elsevier Saunders, 558–579.

DÖHNER, Hartmut, ESTEY, Elihu, AMADORI, Sergio, APPELBAUM, Frederick, BÜCHNER, Thomas, BURNETT, Alan, DOMBRET, Hervé, FENAUX, Pierre, GRIMWADE, David, LARSON, Richard, LO-COCO, Francesco, NAOE, Tomoki, NIEDERWIESER, Dietger, OSSENKOPPELE, Gert, SANZ, Miguel, SIERRA, Jorge, TALLMAN, Martin, LÖWENBERG, Bob ja BLOOMFIELD, Clara 2010. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood [digilehti] 3, 453–474. [Viitattu 2014-04-10.] Saatavissa: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/115/3/453.long>

EDU 2012-11-30. E-oppimateriaalin kriteerit. [Viitattu 2014-08-07.] Saatavissa: http://www.edu.fi/verkko_oppimateriaalit/e-oppimateriaalin_laaturkriteerit

ELONEN, Erkki 2014a. Leukemiat. Therapia Fennica. [Viitattu 2014-08-11.] Saatavissa: <http://therapiafennica.fi/wiki/index.php?title=Leukemiat>

ELONEN, Erkki 2014b. Aikuisten akuuttien leukemioiden nykyhoito. Duodecim [digilehti] 130, 221–30. [Viitattu 2014-08-08.] Saatavissa: http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/uusinnumero;jsessionid=A801EBA77E7DEDEA70B47ED3A0645BF6?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_viewType=viewArticle&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_tunnus=duo11480&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_member=JPPpRX9**SdU

ELONEN, Erkki 2007. Akuutit leukemiat. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 285–309.

ELONEN, Erkki ja EBELING, Freja 2008. Akuutit leukemiat. Suomen Hematologiyhdistys ry. [Viitattu 2014-08-10.] Saatavissa: www.hematology.fi/system/files/Akuutit_leukemiat_200308.doc

HEINONEN, Juha-Pekka 2005. Opetussuunnitelmat vai oppimateriaalit. Peruskoulun opettajien käsi-tyksiä opetussuunnitelmien ja oppimateriaalien merkityksestä opetuksessa. Helsingin yliopisto. [Viitattu 2014-08-10.]

tattu

2014-02-10.]

Saatavissa:

<http://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/3770/opetussu.pdf?sequence=1>

HIRSJÄRVI, Sirkka, REMES, Pirkko ja SAJAVAARA, Paula 2007. Tutki ja Kirjoita. 13. painos. Helsinki: Tammi.

ITÄLÄ, Maija ja VILPO, Juhani 2007. Krooninen lymfaattinen leukemia ja muut lymfositoot. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 375–392.

JANTUNEN, Esa 2010. Akuutit leukemiat. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 143–147.

KNUUTILA, Sakari, KAIRISTO, Veli ja PORKKA, Kimmo 2007. Syto- ja molekyyli-genetiikka. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 112–133.

KOISTINEN, Pirjo, PORKKA, Kimmo, ELONEN, Erkki ja RÄTY, Riikka 2012. AML. Suomen Hematologiyhdistys ry. [Viitattu 2014-04-10.] Saatavissa: <http://www.hematology.fi/aml>

LECLAIR, Susan ja RODAK, Bernadette 2012. Acute leukemias. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 546–557.

MAEDEL, Lynn ja DOIG, Kathryn 2012. Examination of the peripheral blood film and correlation with the complete blood count. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 192–209.

MELLANOURA, Jenny 2008. Laadukas perifeerisen veren sivelyvalmiste. Bioanalyttikko 2, 12–14. Forssa: Suomen Bioanalyttikkoliitto ry.

OIVANEN, Petri 2010. Malignien tautien diagnostiikka ja hoidon porrastus. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 108–113.

OPETUSHALLITUS 2006. Verkko-oppimateriaalin laatukriteerit. [Viitattu 2014-08-07.] Saatavissa: http://www.oph.fi/download/47132_verkko-oppimateriaalin_laatukriteerit.pdf

PELLINIEMI, Tarja-Terttu, PENTTILÄ, Tarja-Leena ja KAIRISTO, Veli 2007. Pahanlaatuisten veritautien nykydiagnostiikka. Moodi 6, 0359–2197. Helsinki: Labquality Oy.

PELLINIEMI, Terttu ja TIENHAARA, Anri 2007. Leukemioiden immunofenotyyppitys. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 134–144.

PIHKALA, Ulla, HUTTUNEN, Pasi, KOSKENVUO, Minna, PENTIKÄINEN, Virve, PESOLA, Jouni ja RANTA, Susanna 2012a. Lasten akuutti myeloinen leukemia (AML) - FAB-tyypit. Terveyskirjasto. [Viitattu 2014-04-11.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_loki=N&p_artikkeli=ima02244#s1

PIHKALA, Ulla, HUTTUNEN, Pasi, KOSKENVUO, Minna ja PENTIKÄINEN, Virve 2012b. Lasten akuutti lymfoblastileukemia (ALL) - FAB-tyypit. Terveyskirjasto. [Viitattu 2014-04-14.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_loki=N&p_artikkeli=ima02243

RANDOLPH, Tim 2012. Myeloproliferative Neoplasms. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 508–532.

RODAK, Bernadette ja CARR, Jacqueline 2013. Clinical Hematology Atlas. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders.

RUUTU, Tapani 2007. Leukemiat, myelodysplastiset oireyhtymät ja myeloproliferatiiviset tilat. Julkaisussa JOENSUU, Heikki, ROBERTS, Peter, TEPPÖ, Lyly ja TENHUNEN, Mikko (toim.) Syöpätaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 651–679.

SALONEN, Jonna 2013a. Leukemia (verisyöpä). Duodecim [Terveyskirjasto]. [Viitattu 2014-08-07.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00040

SALONEN, Jonna 2013b. KML eli krooninen myeloinen leukemia. Duodecim [Terveyskirjasto]. [Viitattu 2014-04-16.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00822

SALONEN, Jonna 2013c. KLL eli krooninen lymfaattinen leukemia. Duodecim [Terveyskirjasto]. [Viitattu 2014-04-14.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00821

SAVOLAINEN, Eeva-Riitta 2007. Verinäytteet ja verenkuvatutkimukset. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 85–99.

SAVOLAINEN, E-R, HAAPAJÄRVI, P, MIKKONEN, M 2012. Veren sivelyvalmisteen tekeminen. Nordlab. [Viitattu 2014-04-03.] Saatavissa: http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjeet/Verensivelyvalmisteen_tekeminen.pdf

SAVONIA 2013. Opinnäytetyöprosessi opiskelijan toimintana. [Verkkoaineisto]. Sijainti: Kuopio: Savonia-ammattikorkeakoulun Moodle [verkko-oppimisympäristö]. Thesis – opinnäytetyö -kurssi.

SAVONIA 2011. Bioanalytiikan koulutusohjelma, opintojaksokuvaus. Savonia-ammattikorkeakoulu. [Viitattu 2014-09-06.] Saatavissa: <http://portal.savonia.fi/amk/node/209?konr=2483&ojnr=42142&yks=KS&tab=6>

SIITONEN, Timo ja KOISTINEN, Pirjo 2007. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 16–31.

SIITONEN, Sanna ja JANSSON, Sten-Erik 2007. Morfologiset tutkimukset. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 100–111.

SINISALO, Marjatta 2010a. Krooninen myeloiininen leukemia (KML). Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 114–118.

SINISALO, Marjatta 2010b. Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL). Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 131–135.

STIENE-MARTIN, Anne 2012. Leukocyte Development, Kinetics and Functions. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4.painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 134–149.

SUOMINEN, Riitta 2014. Miten teen oppimateriaalista kiinnostavaa? Yksityinen kielitoimisto. [Viitattu 2014-04-07.] Saatavissa: <http://www.yksityinenkielitoimisto.net/yk/super/index.php>

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. [Viitattu 2014-04-16.] Saatavissa: http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_verkkoversio040413.pdf.pdf#overlay-context=fi/ohjeet-ja-julkaisut

VILKKA, Hanna ja AIRAKSINEN, Tiina 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Jyväskylä: Tammi.

VILPO, Juhani 2010a. Hematopoieesi. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 15–20.

VILPO, Juhani 2010b. Verisolujen rakenne ja funktiot. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 21–27.

VIRTUAALI-AMMATTIKORKEAKOULU 2014. Monimuotoinen/toiminnallinen opinnäytetyö. [Viitattu 2014-26-08.]

Saatavissa:

<http://www2.amk.fi/digma.fi/www.amk.fi/opintojaksot/030906/1113558655385/1154602577913/1154670359399/1154756862024.html>

VORNANEN, Martine 2007. Patologi ja luuydin. Moodi 6, 119–200. Helsinki: Labquality Oy.

9 LIITTEET

Liite 1: Kuvaluettelo

KUVA 1. Hematopoieesi. VILPO, Juhani 2010a. Hematopoieesi. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Il-mari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 15–20.

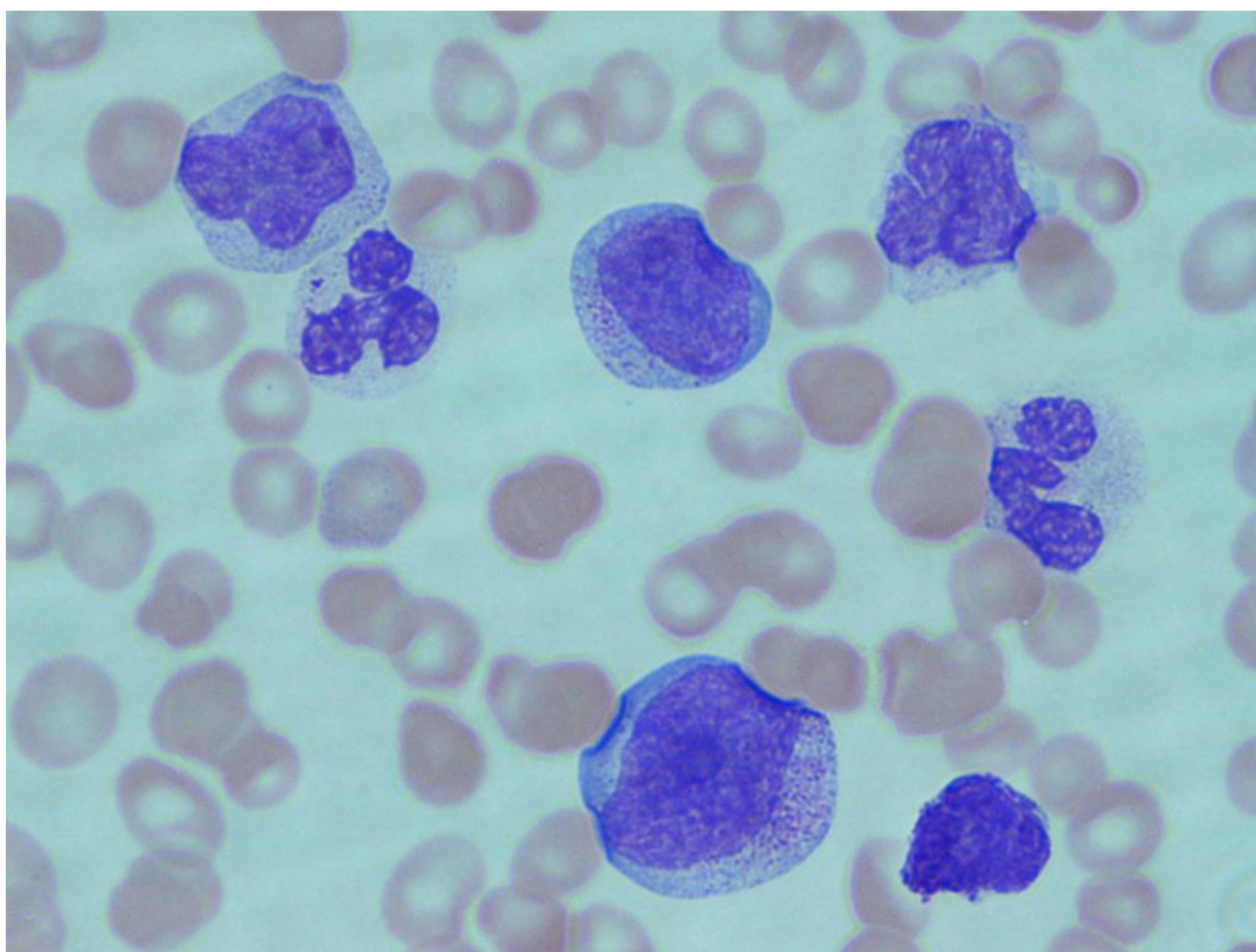
KUVA 2. Granulopoieesi. ELSEVIERIMAGES 2014. <http://www.elsevierimages.com/image/26465.htm>

KUVAT 3-11 & 14–21. @ Niina Levänen 2014.

KUVA 12. Sivelyvalmisteen tekeminen manuaalisesti. RODAK, Bernadette ja CARR, Jacqueline 2013. Clinical Hematology Atlas. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 3.

KUVA 13. Veren sivelyvalmiste. RODAK, Bernadette ja CARR, Jacqueline 2013. Clinical Hematology Atlas. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 4.

Yleisimmät leukemioiden aiheuttamat verisolumuutokset perifeerisen veren sivelyvalmis- teessa



SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	3
2	HEMATOPOIEESI.....	4
3	NORMAALIT VERISOLUT PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTEESSA	5
3.1	Veren leukosyytit	5
3.2	Erytrosyytit.....	7
3.3	Trombosyytit	7
4	AKUUTIT LEUKEMIAAT	8
4.1	Akuutti myeloinen leukemia – AML	8
4.2	Akuutti lymfaattinen leukemia – ALL	11
5	KROONISET LEUKEMIAAT	13
5.1	Krooninen myeloinen leukemia – KML	13
5.2	Krooninen lymfaattinen leukemia – KLL	14
6	ERYTROSYYTTI- JA TROMBOSYYTTIMUUTOKSET LEUKEMIOISSA.....	15
6.1	Erytrosyyttimuutokset	15
6.2	Trombosyyttimuutokset.....	16
7	LÄHTEET	17

1 JOHDANTO

Leukemia on verisyöpä, jota tutkitaan kliinisen hematologian laboratoriossa. Leukemia johtuu luuytimen muodostamien leukosyyttien esiasteiden muuttumisesta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jolloin verenkierrossa ja luuytimessä kiertäviin verisoluihin voi tulla erilaisia morfologisia sekä määrällisiä poikkeavuuksia. Kehittyneen tekniikan vuoksi perifeerisen veren soluja voidaan tutkia nykyisin erilaisilla automatisoiduilla analysaattoreilla. Tästä huolimatta perifeerisen veren sivelyvalmiste on säilyttänyt asemansa osana veritautien diagnostiikassa. Leukemiaa tutkittaessa sivelyvalmisteen mikroskopointia käytetään esimerkiksi luuytimen aspiraationäytteen tutkimisen rinnalla, jossa mahdolliset löydökset tukevat ja täydentävät toisiaan. Lisäksi sivelyvalmisteita tutkitaan erityisesti silloin, kun analysaattorit eivät tunnista patologisia soluja tai kun joudutaan tarkistamaan analysaattorien ilmoittamat verisolujen poikkeavuudet. Leukemioiden diagnosointiin tarvitaan monia menetelmiä, kuten luuytimen biopsianäytteen histologista tutkimusta sekä tautisolujen immunofenotyypin ja perimän tutkimuksia. (Pelliniemi, Penttilä ja Kairisto 2007.)

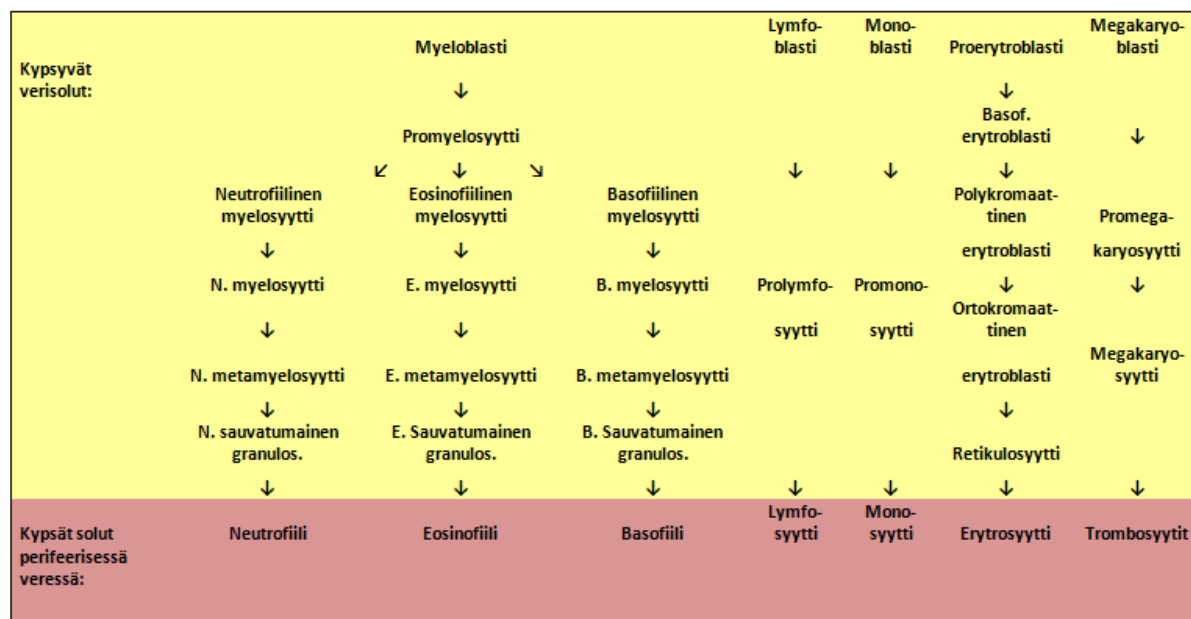
Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyytikon opetussuunnitelman kliinisen hematologian opinnot koostuvat teoriaopinnoista, käytännön harjoittelusta oppilaitoksessa sekä ohjatusta harjoittelusta keskussairaalan laboratoriossa. Käytännön harjoittelussa opetellaan mm. tunnistamaan normaaleja sekä morfologisesti poikkeavia verisoluja sivelyvalmisteesta. Käytännön harjoittelu on tärkeää, koska valkosolujen erittelylaskenta sekä veren morfologiset tutkimukset kuuluvat osana bioanalyytikon laajaa työnkuvaa. (Savonia 2011.)

Tämä kuvaopas on opinnäytetyön yhteydessä tehty tuotos, joka on tarkoitettu oppimateriaaliksi Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Kuvaopas sisältää tietoa yleisimpien leukemioiden aiheuttamista verisolumuutoksista, joita voidaan havaita mikroskooppisesti perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Oppaan kuvamateriaali on kerätty Savonia-ammattikorkeakoulun valomikroskoopilla ja kuvaamiseen käytetyt sivelyvalmisteet olivat koulun omia. Kuvaoppaan tavoitteena on helpottaa erilaisten leukemioiden aiheuttamien verisolumuutosten mikroskooppista tunnistamista. Kuvaopasta voidaan käyttää hematologian harjoitustunneilla muiden oppaiden rinnalla.

2 HEMATOPOIEESI

Perifeerisen veren soluihin kuuluvat leukosyytit, erytrosyytit sekä trombosyytit. Verisolut muodostuvat hematopoieettisista kantasoluista solunjakautumisen, linjavalinnan, erilaistumisen ja kypsymisen kautta. Tätä elimistössä tapahtuvaa prosessia kutsutaan myös hematopoiesiksi. Sikiöllä hematopoiesi alkaa raskauden kolmannella viikolla alkioita ympäröivässä ruskuaispussissa, jonka jälkeen verisoluja muodostuu pääasiassa maksassa. Syntymän jälkeen hematopoiesia tapahtuu pääasiassa luuytimessä, mutta sen lisäksi esimerkiksi lymfosyyttejä kypsyy imusolmukkeissa. (Siitonen ja Koistinen 2007, 16; Vilpo 2010a, 15.)

Totipotentti kantasolu on varhaisin hematopoieettinen solu, joka pystyy tuottamaan kaikkia verisolinjoja. Totipotentti kantasolu erilaistuu aluksi monikykyiseksi hematopoieettiseksi kantasoluksi (HSC), josta erilaistuminen jatkuu myelooiseksi (CFU-GEMM) tai lymfaattiseksi (CFU-L) kantasoluksi. Myelooisen solulinjan kantasolut erilaistuvat vaiheiden kautta granulotsyyteiksi, erytrosyyteiksi, monosyyteiksi ja megakaryosyyteiksi sekä lymfaattisen solulinjan kantasolut lymfosyyteiksi. Kypsymisvaiheessa solun tuma yleensä pienenee, kromatiinirakenne tiivistyy, nukleolit häviävät ja sytoplasma kypsyy solutyypin mukaisesti. (Siitonen ym. 2007 19; Vilpo 2010a, 16–17.) Hematopoiesin kypsymislinjat kuvassa 1.

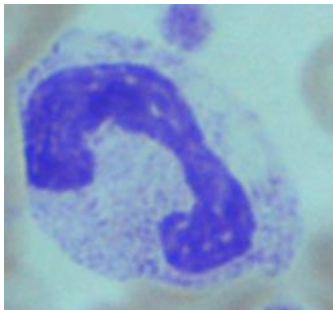


Kuva 1. Hematopoiesi. (Rodak ja Carr 2013, 13.)

3 NORMAALIT VERISOLUT PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTEES

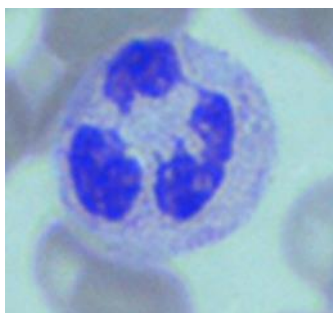
3.1 Veren leukosyytit

Neutrofiilit



Sauvatumaiset neutrofiilit ovat granulopoieesin ensimmäisiä soluja, joita voi esiintyä pieninä määrinä normaalisti perifeerisessä veressä (0-5%). Solu on kooltaan 10-15 µm ja sen tuma muistuttaa makkaran tai C-kirjaimen muotoa. Sytoplasma värjäytyy vaaleansinisestä vaaleanpunaiseksi ja se sisältää pääasiassa vaaleanpunaviolettiksi värjäytyvää spesifistä granulaa. (Rodak ja Carr 2013, 54; Ruutu, Rajamäki, Lassila ja Porkka 2007, 750.)

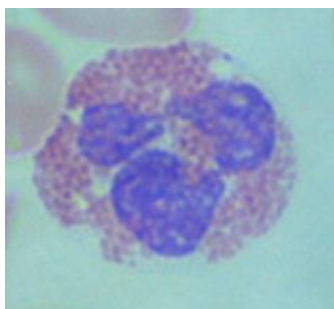
Kuva 2. Sauvatumainen neutrofiili



Liuskatumaisten neutrofiilien osuus aikuisen perifeerisessä veressä kiertävistä leukosyyteistä on 50–70%. Niiden kokkareisen karkea tuma on liuskoittunut 2-5 lohkokoon ja ne ovat yhteyksissä toisiinsa ohuilla säikeillä. Liuskatumaisten neutrofiilien sytoplasma värjäytyy vaaleanpunaviolettiksi/vaaleanpunaiseksi ja se sisältää hienoa granulaa. Lisäksi joukossa voi olla yksittäisiä sinipunaisia primaarigranuloita. (Rodak ym. 2013, 56; Ruutu ym. 2007, 750.)

Kuva 3. Liuskatumainen neutrofiili

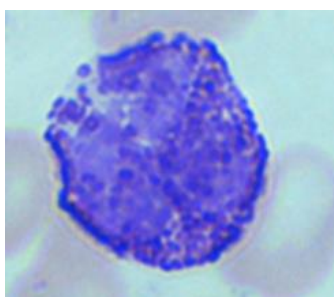
Eosinofiili



Eosinofiilien osuus perifeerisen veren kiertävistä leukosyyteistä on normaalisti 0-5 %. Kypsillä eosinofiileillä on 2(-3) lohkoinen tummanvioletti tuma ja sen kromatiini on karkeaa. Sytoplasmassa on karkeaa oranssin-/lohenpunaista sekundaarigranulaa ja sen reuna-alueet voivat olla epäsäännöllisen muotoisia. (Rodak ym. 2013, 77.)

Kuva 4. Eosinofiili

Basofiili



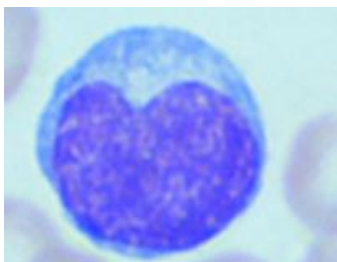
Basofiilien osuus leukosyyteistä perifeerisessä veressä on normaalisti 0-1 %. Niillä on 1-2 lohkoinen tuma, joka erottuu usein huonosti sytoplasmassa olevan granulan vuoksi. Sytoplasma on laventelin värinen ja se sisältää tummansiniviolettiksi – jopa mustaksi värjäytyvää sekundaarigranulaa. (Rodak ym. 2013, 81.)

Kuva 5. Basofiili

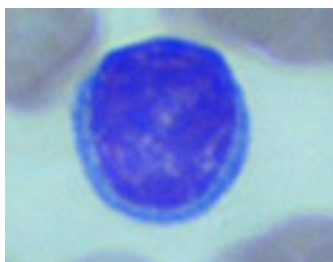
Lymfosyytit

Lymfosyyttejä esiintyy perifeerisessä veressä kahdenlaisia: isoja sekä pieniä. Lymfosyyttien osuus veren leukosyyteistä on normaalisti 20–40%. Lymfosyytit ovat halkaisijaltaan 7–18 µm. (Rodak ym. 2013, 89.)

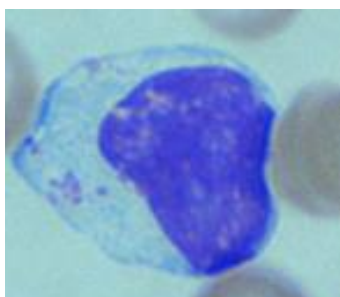
Isolla lymfosyytillä tuma on pyöreän, ovaalin tai hiukan epäsäännöllisen muotoinen (kuva 6). Tuman kromatiinirakenne on löyhempää, kuin pienellä lymfosyytillä. Tuman kromatiini on tiivistynyt suuriksi paakuiksi ja niiden väliin jää vaaleita alueita. Sytoplasma värjäytyy taivaansiniseksi/vaaleansiniseksi. Pienessä lymfosyytissä (kuva 7) on niukasti syvän sinistä sytoplasmaa, tuma on pieni ja pyöreä eikä sisällä granulaa. Isossa lymfosyytissä on enemmän sytoplasmaa ja se on muutoinkin kooltaan isompi. (Rodak ym. 2013, 89; Ruutu ym. 2007, 750; Vilpo 2010b, 24–26.)



Kuva 6. Iso lymfosyytti



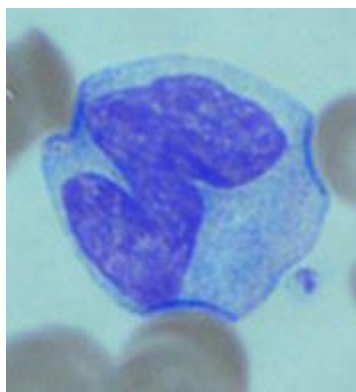
Kuva 7. Pieni lymfosyytti



Kuva 8. LGL-solu

Joidenkin isojen lymfosyyttien sytoplasmassa esiintyy tasaisesti sinipunaiseksi värjäytyvää azurofiilistä granulaa. Näitä soluja kutsutaan LGL-soluiksi (Large Granular Lymphocyte). (Vilpo 2010b, 26.)

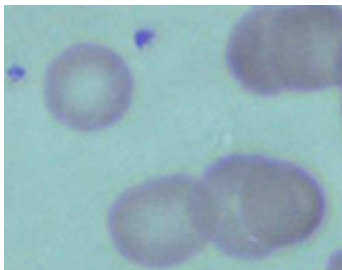
Monosyytit



Kuva 9. Monosyytti

Monosyyttien osuus kiertävän veren leukosyyteistä on normaalisti 3–11 %. Monosyytti on isokokoinen (12–20 µm), tuma on epäsäännöllisen muotoinen ja voi muistuttaa hevosenkengän tai munuaisen muotoa. Tuman kromatiini on pitsimäistä. Sytoplasmaa on runsaasti ja se värjäytyy likaisen siniharmaaksi. Sytoplasma sisältää usein hienojakoista punertavaa granulaa ja joukossa voi olla muutama karkeampi granula. Monosyytissä esiintyy usein vakuoleja. Lisäksi se voi sisältää pseudopodeja, eli ns. ulokkeita, jotka työntyvät ulos solusta. (Rodak ym. 2013, 65; Ruutu ym. 2007, 750.)

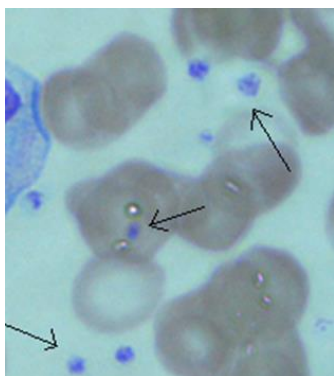
3.2 Erytrosyytit



Kuva 10. Erytrosyyttejä

Erytrosyytti on kaksoiskoveran kiekon muotoinen ja läpimitaltaan 7-8 μm . Se ei sisällä tumaa. Sen sytoplasma värjäytyy lohen-/vaaleanpunaiseksi ja noin 1/3 punasolun keskiosasta on vaaleampi. (Rodak ym. 2013, 31.)

3.3 Trombosyytit



Kuva 11. Trombosyyttejä

Kypsät trombosyytit ovat tumattomia ja läpimitaltaan 2-4 μm . Niiden sytoplasma värjäytyy granulaisten vaaleansiniseksi. (Rodak ym. 2013, 41.)

4 AKUUTIT LEUKEMIAT

Akuuteissa leukemioissa normaalien verisolujen muodostuminen estyy, jolloin epäkypsät blastisolut lisääntyvät luuytimessä ja ilmaantuvat vereen ja muualle elimistöön. Akuutit leukemiat jaetaan myeloiisiin ja lymfaattisiin leukemioihin niiden pahanlaatuisten solujen erilaistumissuunnan perusteella. Tämän lisäksi ne jaetaan alatyyppeihin WHO- ja FAB-luokitusten mukaan. WHO:n (World Health Organization) luokittelu on uusi ja se perustuu morfologiaan, immunofenotyyppitykseen sekä mahdollisten kromosomi- ja geenimuutosten tyyppitykseen. Vanhempaa FAB-luokittelua (French-American-British) käytetään vielä toistaiseksi WHO-luokituksen rinnalla. Siinä akuutit leukemiat tyyditellään alaluokkiin solujen morfologian, immunofenotyyppityksen sekä sytokemiallisten tutkimusten avulla. (Elonen 2007, 285; Oivanen 2010, 109; Ruutu 2007, 651–654.)

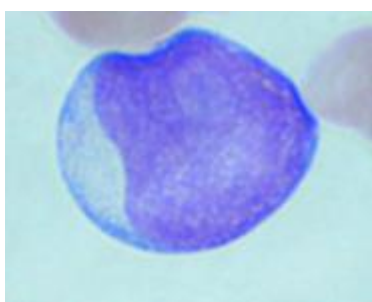
4.1 Akuutti myeloinen leukemia – AML

Akuuttia myelooista leukemiaa esiintyy eniten aikuisilla (80 %). AML:ssa on erilaisia geneettisiä alaryhmiä, joiden yhteisenä piirteenä on kypsymishäiriö sekä hallitsematon kasvu myeloosissa progenitori- ja kantasoluissa. (Elonen 2014.)

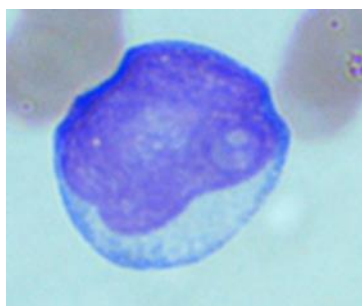
AML:ssa noin 90 % potilailla esiintyy perifeerisessä veressä myeloblasteja. Akuutin monoblasti-leukemian (AML FAB M5a) yhteydessä potilailla esiintyy monoblasteja. Blasteja on lähes mahdoton erottaa toisistaan valomikroskoopilla, joten leukosyyttien erittelylaskennassa ne eritellään ainoastaan blasteiksi. Blastit eritellään toisistaan esimerkiksi immunofenotyyppityksen avulla. Blastien lisäksi siveilyvalmisteessa havaitaan usein myös anemisoituneita punasoluja, trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Lisäksi joissakin AML-luokissa voidaan havaita granulosyyttisarjan muita nuoruusmuotoja kuten esimerkiksi promyelosyyttejä sekä myelosyyttejä. Metamyelosyyttejä esiintyy niukemmin. (Leclair ja Rodak 2012, 549; Rodak ym. 2013, 146–162.)

Blasti

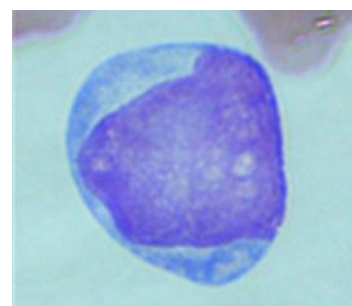
Blasti on kooltaan 15–20 µm. Sen tuma hallitsee solua ja sijaitsee yleensä keskellä solua. Tuma on pyöreän tai soikean muotoinen. Tuman kromatiini on hienojakoista ja sisältää tyypillisesti 1–5 tumajyvää eli nukleolia. Myeloblastin basofiilinen sytoplasma on usein granulatonta ja sitä on niukasti (noin 1/4 solusta). (Rodak ym. 2013, 44–45.) Blasteja kuvissa 12–15.



Kuva 12. Blasti



Kuva 13. Blasti



Kuva 14. Blasti

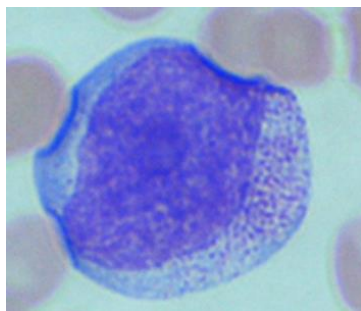


Blastin sisällä esiintyvä auerin sauva (kuva 15) on yksi akuutin myeloisen leukemian varma merkki, mutta sitä ei esiinny kaikissa AML-luokissa. Auerin sauvat ovat azurofiilistä granulaa ja niitä voi esiintyä yksittäisten sauvojen lisäksi myös kimppeina. (Rodak ym. 2013, 146–162.)

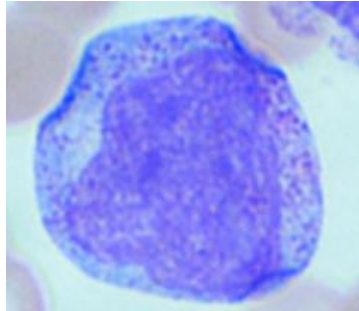
Kuva 15. Blasti

Promyelosyytti

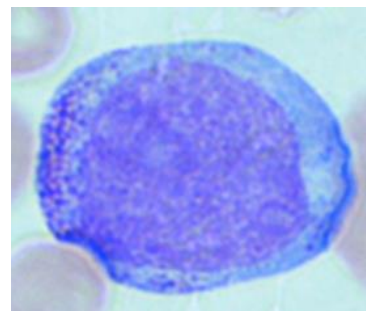
Promyelosyytti (kuvat 16–18) myeloisen sarjan kookkain solu (16–25 μm). Tuma on pyöreän tai ovaalin muotoinen ja sisältää 1–3 nukleolia. Kromatiini on hienoa ja hiukan karkeaa. Sytoplasma täyttää noin 1/3 solusta ja siinä on punertaviksi värjäytyneitä primaarigranuloita. Granulaa voi olla myös tuman päällä. (Rodak ym. 2013, 48.)



Kuva 16. Promyelosyytti



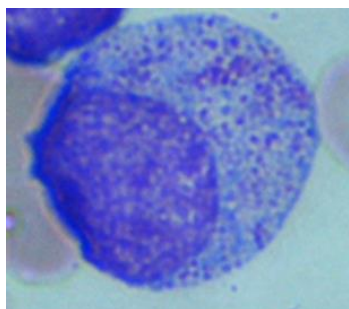
Kuva 17. Promyelosyytti



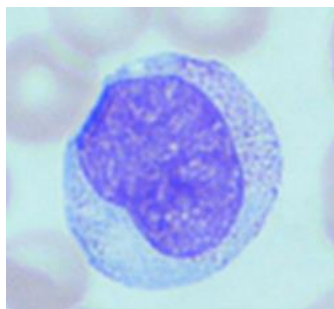
Kuva 18. Promyelosyytti

Myelosyytti

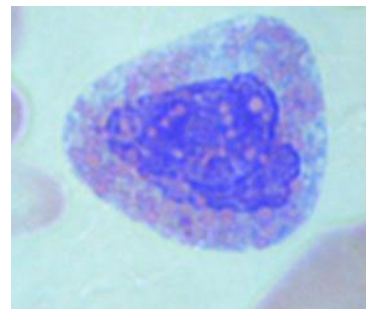
Myelosyytin (kuvat 19–21) läpimitta on 12–18 μm . Sen tuma on pienempi kuin promyelosyytin ja lisäksi sen kromatiini on tiiviimpää ja karkeampaa. Tuma on pyöreä, ovaalin muotoinen tai litistynyt toiselta sivulta ja se sijoittuu solun keskelle. Epäkypsemässä muodossa tuma voi sijaita myös solun reunassa (kuva 19). Yleensä tumajyväset eivät erotu enää myelosyyttivaiheessa. Sinertävässä sytoplasmassa alkaa esiintyä sinipunertavan primaarigranulan lisäksi sekundaarigranulaa. Sekundaarigranula värjäytyy kunkin granulositytilinjan solun mukaisesti: neutrofiilinen vaaleanpunavioletiksi, eosinofiilinen punertavan oranssiksi (kuva 21) sekä basofiilinen sinimustaksi. (Rodak ym. 2013, 50.)



Kuva 19. Myelosyytti



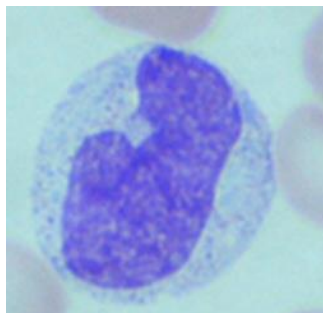
Kuva 20. Myelosyytti



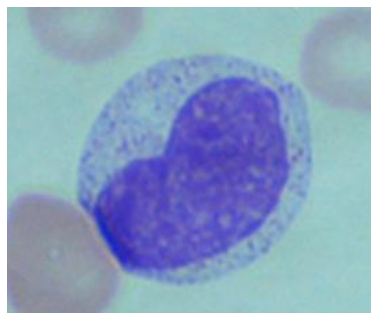
Kuva 21. Eosinofiilinen myelosyytti

Metamyelosyytti

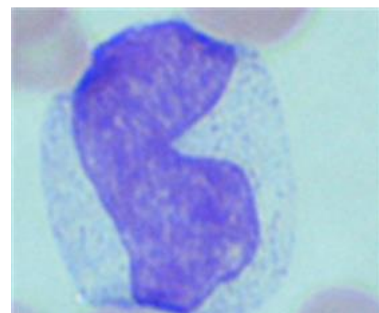
Metamyelosyytti on kooltaan 10–15 µm. Sen tuma on pavun tai taivutetun sauvan muotoinen. Tuma on tiivistynyttä eikä se sisällä nukleoleja. Sytoplasma värjäytyy vaaleansinipunertavaksi ja siinä esiintyy neutrofiilistä, eosinofiilistä tai basofiilistä sekundaarigranulaa. Lisäksi sytoplasmasta voidaan toisinaan havaita vaihteleva määrä punertavaa primaarigranulaa. (Rodak ym. 2013, 52: Ruutu ym. 2007, 751.) Metamyelosyyttejä kuvissa 22–24.



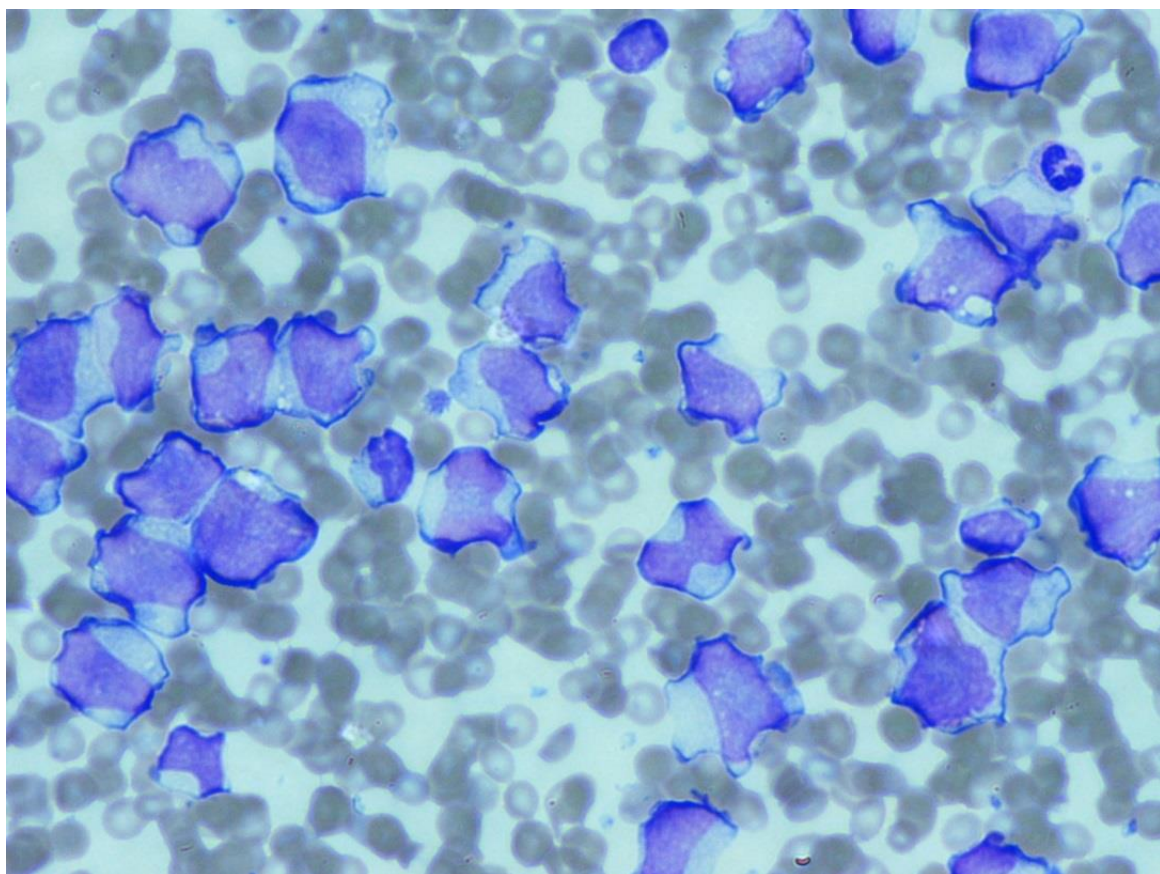
Kuva 22. Metamyelosyytti



Kuva 23. Metamyelosyytti



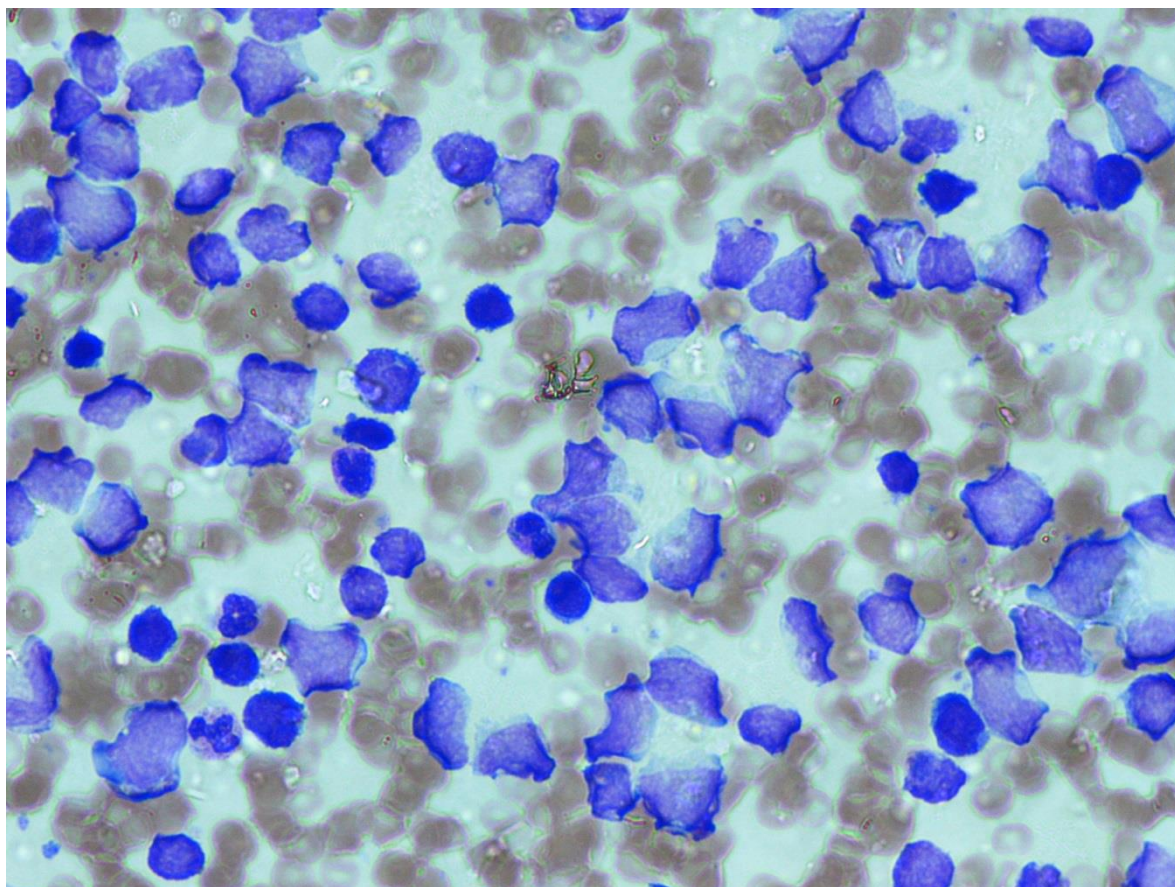
Kuva 24. Metamyelosyytti



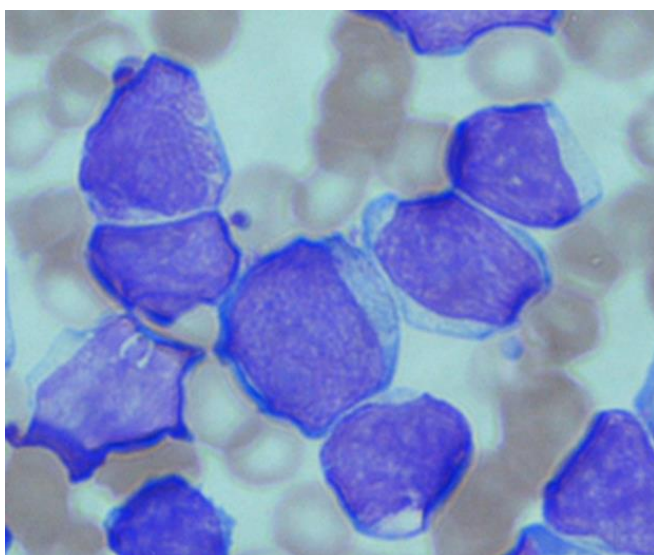
Kuva 25. 50x suurennos AML-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Kuvassa runsaasti blasteja.

4.2 Akuutti lymfaattinen leukemia – ALL

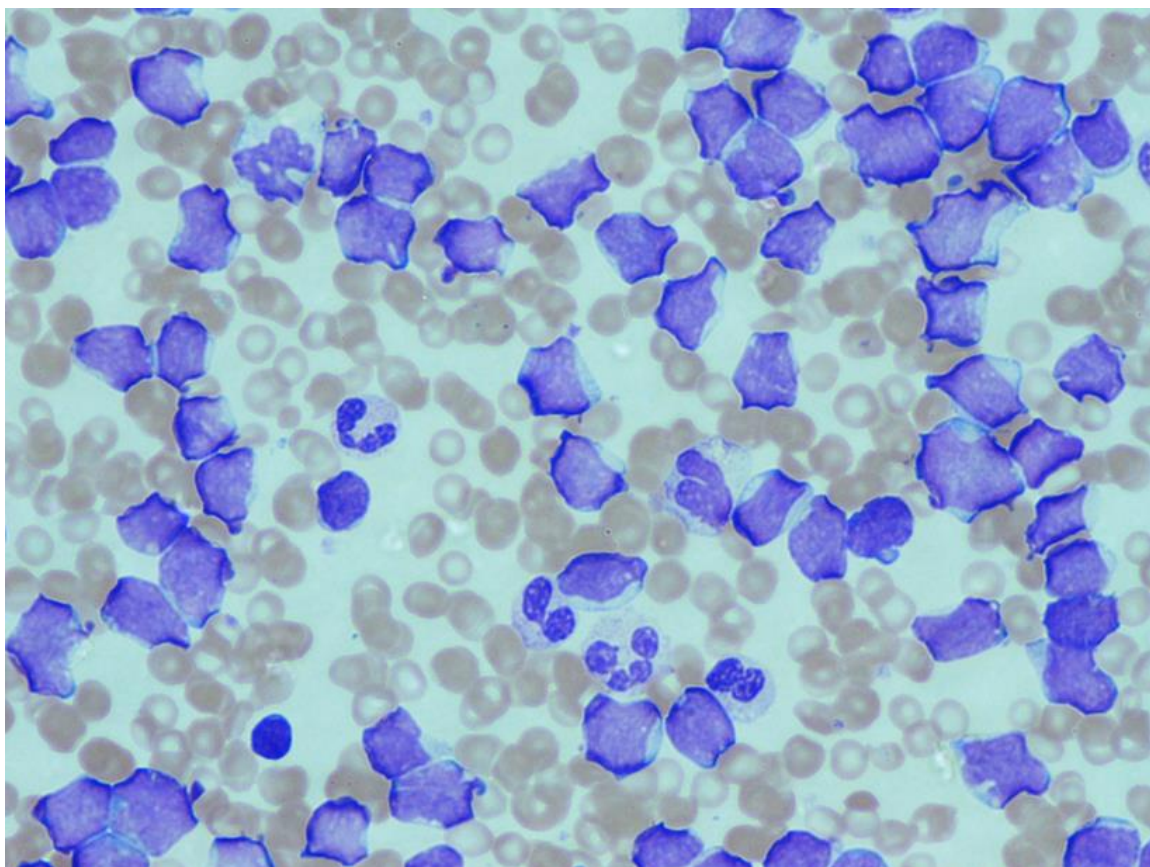
Akuuttia lymfaattista leukemiaa esiintyy eniten lapsilla sekä yli 65-vuotiailla ihmisillä. ALL:ssa noin puolella potilaista esiintyy leukosytoosia, joka näkyy perifeerisen veren sivelyvalmisteesta lisääntyvänä valkosolujen määränä. Tyypillinen löydös sivelyvalmisteesta on myös pienten tai isojen blastien esiintyminen, jotka tunnistetaan immunofenotyyppityksen avulla lymfoblasteiksi. Kaikilla ALL-potilailla ei kuitenkaan esiinny blasteja verenkierrossa. Joillakin potilailla saattaa esiintyä blastien lisäksi myös muutamia muita valkosolujen nuoruusmuotoja. Lisäksi sivelyvalmisteesta saattaa esiintyä neutropeniaa, hypokromisia punasoluja sekä trombositopeniaa. (Leclair ym. 2012, 547; Rodak ym. 2013, 164–166.)



Kuva 26. 50x suurennos ALL-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Kuvassa blastien lisäksi lymfosyyttejä.



Kuva 27. Blasteja.



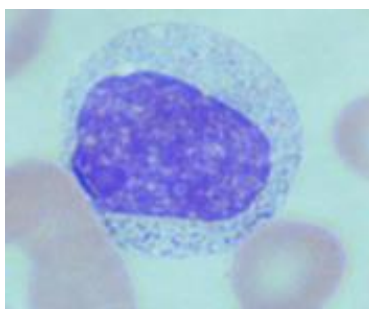
Kuva 28. Blasteja sekä hypokromisia erytrosyyttejä ALL-potilaalla.

5 KROONISET LEUKEMIAT

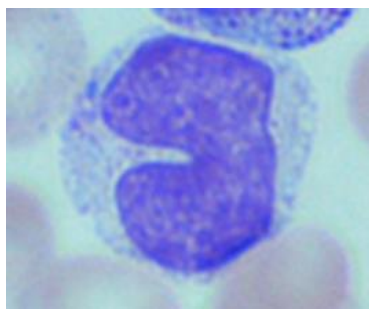
5.1 Krooninen myeloinen leukemia – KML

Krooninen myeloinen leukemia (KML) on kantasolun pahanlaatuinen tauti, jossa perifeeriseen verenkiertoon ja muualle elimistöön kertyy runsaasti kypsiä tai epäkypsiä neutrofiilejä. Sitä todetaan Suomessa noin 50 uutta tapausta vuosittain. Potilaat ovat usein 40–70-vuotiaita ja lapsilla se on hyvin harvinainen (Salonen 2013a; Sinisalo 2010a, 114.)

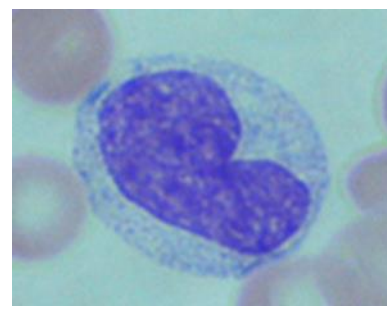
Kroonisessa myelooisessa leukemiassa perifeerisen veren sivelyvalmisteessa esiintyy leukosytoosia, suurin osa niistä on liuska- sekä sauvatumaisia neutrofiilejä, myelosyyttejä (kuva 29) sekä metamyelosyyttejä (kuvat 30–31). Myeloblastien sekä promyelosyyttien määrä sivelyvalmisteessa on vähäisempi, noin 1–5 %. Lisäksi joissakin KML-tapauksissa voi esiintyä eosinofiliaa, basofiliaa sekä monosytoosia. (Randolph 2012, 512–513; Rodak ym. 2013, 170–171.)



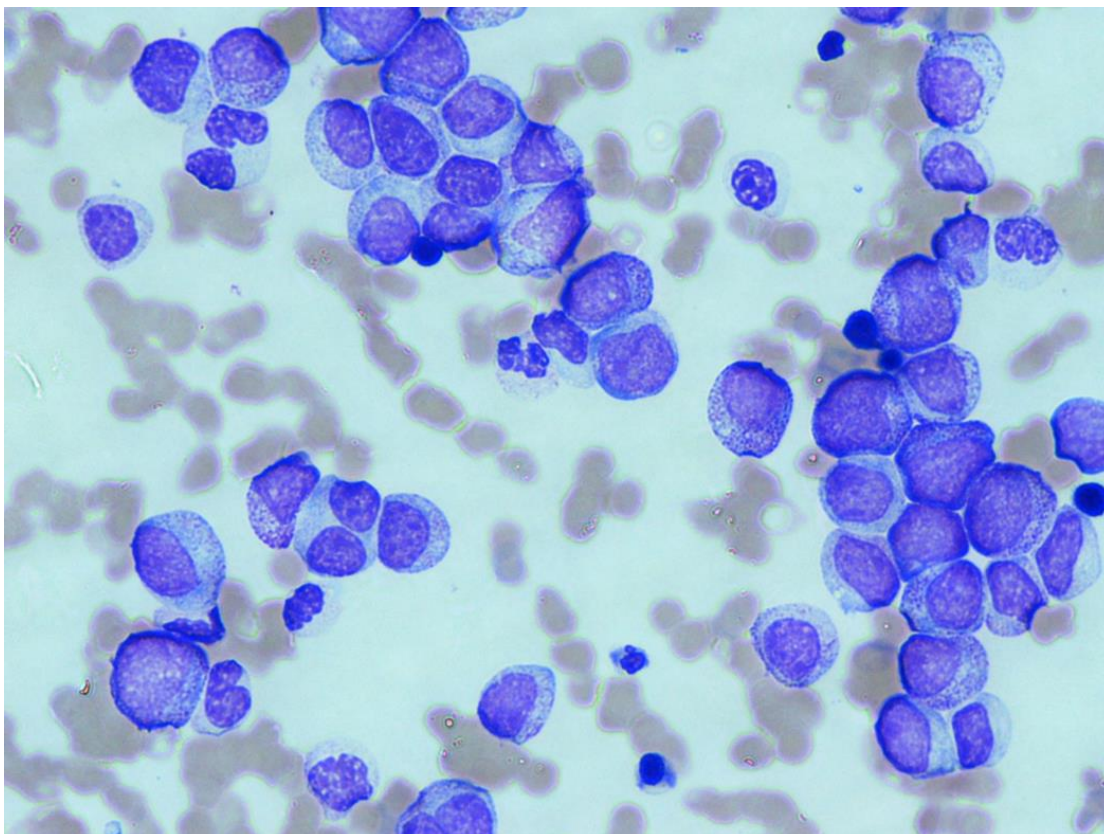
Kuva 29. Myelosyytti



Kuva 30. Metamyelosyytti



Kuva 31. Metamyelosyytti

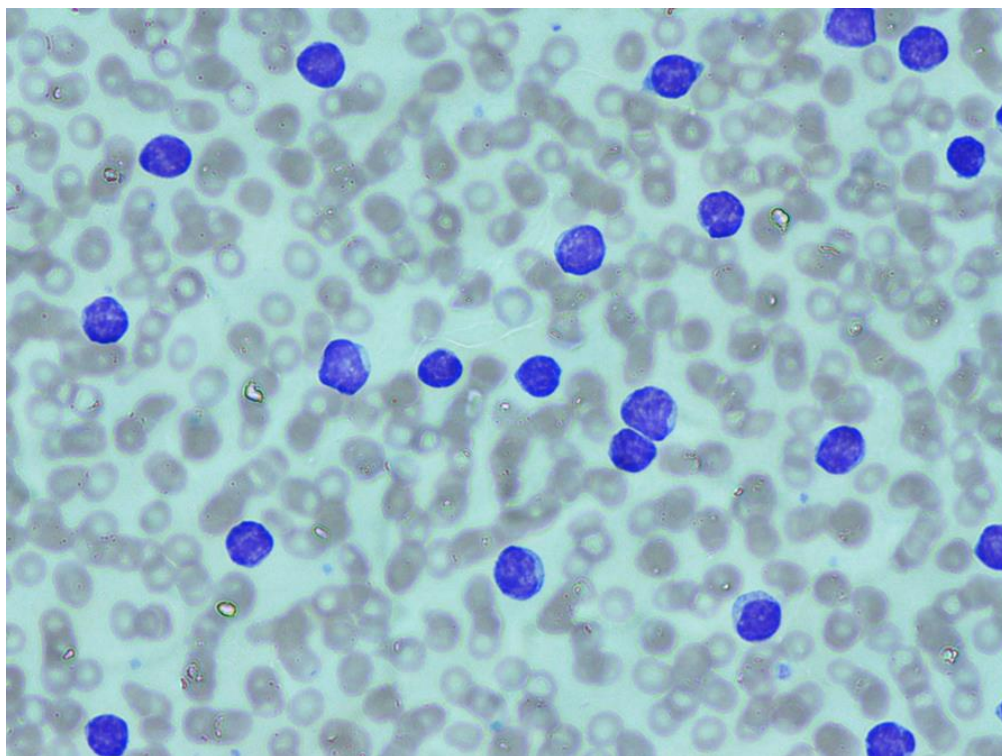


Kuva 32. 50x suurennos KML-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Kuvassa runsaasti myelosyyttejä.

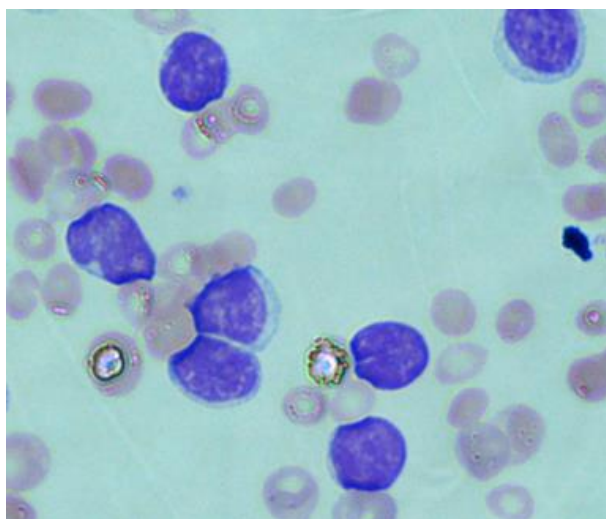
5.2 Krooninen lymfaattinen leukemia – KLL

Krooninen lymfaattinen leukemia on B-lymfosyyttien maligni tauti, jossa luuytimeen, vereen sekä imukudokseen kertyy pieniä epäkypsiä lymfosyyttejä. Suomessa KLL:aa todetaan vuosittain 120 uutta tapausta. Sitä esiintyy eniten miehillä sekä yli 50-vuotiailla, noin 90 % sairastuneista on yli 50-vuotiaita. (Salonen 2013b; Sinisalo 2010b, 131.)

Kroonisen lymfaattisen leukemian yhteydessä perifeerisen veren sivelyvalmisteessa esiintyy lymfositosia, jolloin valtaosa veren valkosoluista on lymfosyyttejä. Pienet tai keskikokoiset lymfosyytit näyttävät kypsiltä, niissä on tiivis tuma ja kromatiini sekä niukka sytoplasma. Usein sivelyvalmisteessa havaitaan myös trombosytopeniaa, neutropeniaa sekä anemiaa. Joskus KLL-tapauksissa löydetään myös paljon epäkypsiä prolymfosyyttejä, joissa on nukleolit näkyvissä. Jos prolymfosyyttejä on veren sivelyvalmisteessa enemmän kuin 55 %, on kyseessä prolymfosyyttileukemia. (Itälä ja Vilpo 2007; Czader 2012, 563–566.)



Kuva 33. 50x suurennos KLL-potilaan perifeerisen veren sivelyvalmisteesta. Kuvassa kypsiä lymfosyyttejä muistuttavia syöpäsoluja.



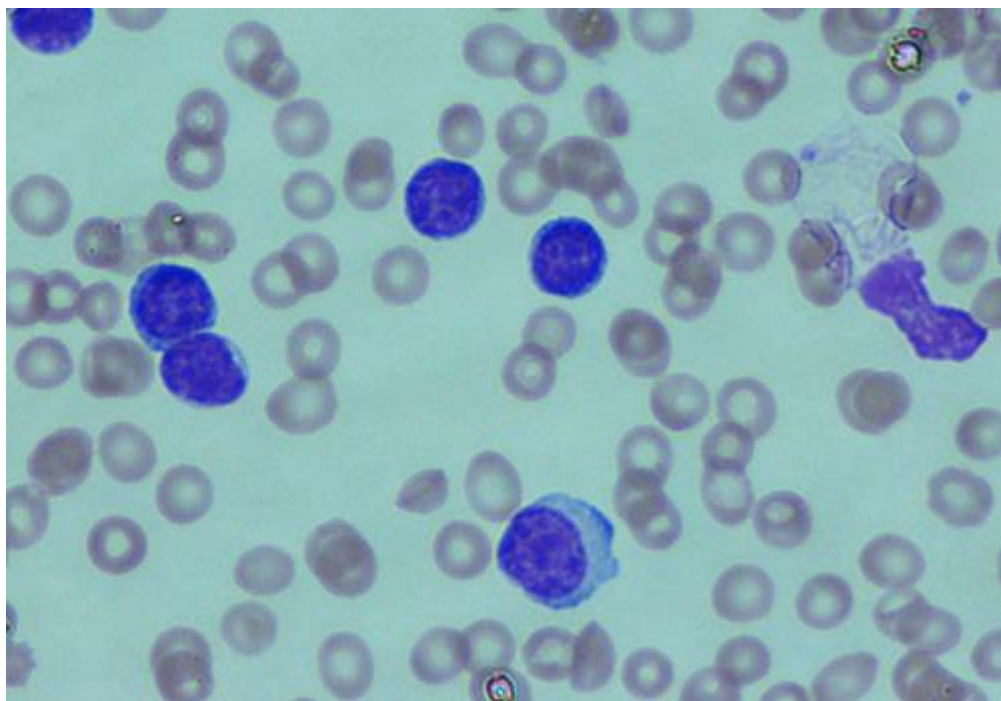
Kuva 34. KLL:n tyypillisiä sairaita lymfosyyttejä.

6 ERYTROSYYTTI- JA TROMBOSYYTTIMUUTOKSET LEUKEMIOISSA

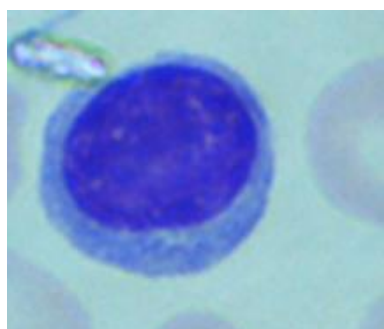
Leukemioiden yhteydessä perifeerisen veren sivelyvalmisteessa havaitaan leukosyyttimuutosten lisäksi poikkeavuuksia myös erytrosyyteissä sekä trombosyyteissä. Poikkeavuudet voivat olla määrällisiä tai morfologisia ja ne ovat yksilöllisiä eri potilailla. (Salonen 2013a-b.)

6.1 Erytrosyyttimuutokset

Leukemioiden yhteydessä potilailla esiintyy usein hypokromisia punasoluja, kun leukemiasolut valtaavat tilaa luuytimessä sekä häiritsevät normaalien erytrosyyttien tuotantoa. Hypokromisilla punasoluilla keskikalpeusalue on suurempi kuin kolmannes solun halkaisijasta. (Salonen 2013a; Vilpo ym. 2007, 748.)



Kuva 35. Kuvassa hypokromisia punasoluja.



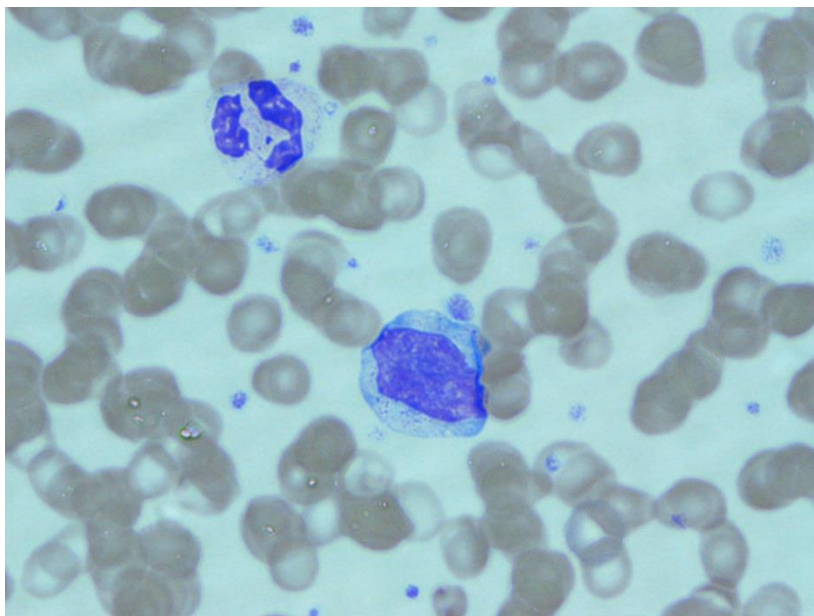
Kuva 36. Polykromaattinen erythroblasti.

Perifeerisen veren sivelyvalmisteesta voidaan löytää leukemioiden yhteydessä myös punasolujen nuoruusmuotoja, erythroblasteja. Erythroblasti on tumallinen punasolun nuoruusmuoto. Polykromaattisella erythroblastilla (kuva 36) on pyöreä tuma ja harmaansininen sytoplasma. Kehittyneemmällä ortokromaattisella erythroblastilla sytoplasma on vaaleanpunaisen/lohen väristä ja sitä on suhteessa enemmän. (Rodak ym. 2013, 25–27.)

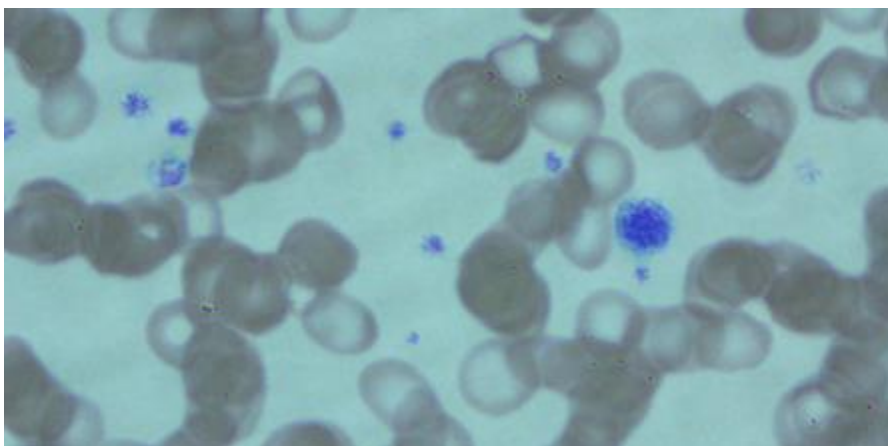
6.2 Trombosyyttimuutokset

Trombosyyttejä on normaalisti veressä 150–360 E9/l. Leukemioissa trombosyyttien määrä voi rajusti laskea tai kasvaa, jolloin puhutaan trombosytopeniasta tai trombosytoosista. (Eskelinen 2012.)

Trombosytopeniassa verihiutaleiden määrä laskee alle viitearvon, jolloin myös perifeerisen veren sivelyvalmisteessa havaitaan niukasti verihiutaleita. Trombosytoosi tarkoittaa veren normaalia suurempaa trombosyyttimäärää, jolloin niiden määrä nousee yli viitearvon. Tällöin perifeerisen veren sivelyvalmisteesta nähdään vastaavasti lisääntynyt määrä verihiutaleita. Trombosyyttien määrä voi kasvaa esimerkiksi kroonisessa myeloisessa leukemiassa. Perifeerisen veren sivelyvalmisteesta voidaan löytää erityisesti kroonisen myeloisen leukemian yhteydessä myös trombosyyttien koon ja muodon vaihtelua (kuvat 37 ja 38) sekä jättitrombosyyttejä. (Eskelinen 2012; Jantunen ym. 1994; Rodak ym. 2013, 169.)



Kuva 37. Kuvassa trombosyyttien koon vaihtelua.



Kuva 38. Trombosyyttien koon vaihtelua ja suurikokoinen trombosyytti.

7 LÄHTEET

CZADER, Magdalena 2012. Mature Lymphoid Neoplasms. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4. painos St. Louis: Elsevier Saunders, 558–579.

ELONEN, Erkki 2014. Aikuisten akuuttien leukemioiden nykyhoito. Duodecim [digilehti] 130, 221–30. [Viitattu 2014-09-08.] Saatavissa: http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/uusinnumero;jsessionid=A801EBA77E7DEDEA70B47ED3A0645BF6?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_viewType=viewArticle&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_tunnus=duo11480&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_member=JPPpRX9**SdU

ELONEN, Erkki 2007. Akuutit leukemiat. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 285–309.

ESKELINEN, Seija 2012. Trombosyytit (B-Tromb). Duodecim [Terveyskirjasto]. [Viitattu 2014-09-08]. Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03035

ITÄLÄ, Maija ja VILPO, Juhani 2007. Krooninen lymfaattinen leukemia ja muut lymfosytoosit. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 375–392.

JANTUNEN, Esa, HÄNNINEN, Auli, NAUKKARINEN, Anita, MAHLAMÄKI, Eija, NOUSIAINEN, Tapio PERKKIÖ, Mikko ja LAHTINEN Reino 1994. Jättitrombosyyttisyndroomat. Duodecim [digilehti] 110, 793. [Viitattu 2014-09-23.] Saatavissa: http://duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&viewType=viewArticle&tunnus=duo40160&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_auth=

LECLAIR, Susan ja RODAK, Bernadette 2012. Acute leukemias. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. St. Louis: Elsevier Saunders, 546–557.

OIVANEN, Petri 2010. Malignien tautien diagnostiikka ja hoidon porrastus. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 108–113.

PELLINIEMI, Tarja-Terttu, PENTTILÄ, Tarja-Leena ja KAIRISTO, Veli 2007. Pahanlaatuisten veritautien nykydiagnostiikka. Moodi 6, 0359–2197. Helsinki: Labquality Oy.

RANDOLPH, Tim 2012. Myeloproliferative Neoplasms. Julkaisussa RODAK, Bernadette, FRITSMA, George ja KEOHANE, Elaine (toim.) Hematology, Clinical principles and applications. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders, 508–532.

RODAK, Bernadette ja CARR, Jacqueline 2013. Clinical Hematology Atlas. 4. painos. St. Louis: Elsevier Saunders.

RUUTU, Tapani 2007. Leukemiat, myelodysplastiset oireyhtymät ja myeloproliferatiiviset tilat. Julkaisussa JOENSUU, Heikki, ROBERTS, Peter, TEPPÖ, Lyly ja TENHUNEN, Mikko (toim.) Syöpätaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 651–679.

RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo 2007. Liitteet. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim, 748–766.

SALONEN, Jonna 2013a. KML eli krooninen myeloinen leukemia. [Terveyskirjasto]. [Viitattu 2014-08-16.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00822

SALONEN, Jonna 2013b. KLL eli krooninen lymfaattinen leukemia. Duodecim [Terveyskirjasto]. [Viitattu 2014-08-14.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00821

SAVONIA 2011. Bioanalytiikan koulutusohjelma, Opintojaksokuvaus. Savonia-ammattikorkeakoulu. [Viitattu 2014-08-31.] Saatavissa: <http://portal.savonia.fi/amk/node/209?konr=2483&ojnr=42142&yks=KS&tab=6>

SIITONEN, Timo ja KOISTINEN, Pirjo 2007. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Julkaisussa RUUTU, Tapani, RAJAMÄKI, Allan, LASSILA, Riitta ja PORKKA, Kimmo (toim.) Veritaudit. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 16–31.

SINISALO, Marjatta 2010a. Krooninen myeloinen leukemia (KML). Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 114–118.

SINISALO, Marjatta 2010b. Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL). Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 131–135.

VILPO, Juhani 2010a. Hematopoieesi. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 15–20.

VILPO, Juhani 2010b. Verisolujen rakenne ja funktiot. Julkaisussa VILPO, Juhani (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy, 21–27.

Kaikki kuvat: Niina Levänen 2014.