

Susanna Jönsas

Virtuaalinen mallilasiarkisto gynekologisten irtosolunäytteiden löydöksistä

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Bioanalytiikka (AMK)

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

16.11.2018

Tekijä Otsikko	Susanna Jönsas Virtuaalinen mallilasiarkisto gynekologisen irtosolunäytteen löydöksistä
Sivumäärä Aika	44 sivua + 4 liitettä 24.10.2018
Tutkinto	Bioanalyttikko (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan koulutusohjelma
Suuntautumisvaihtoehto	Bioanalytiikka
Ohjaaja(t)	Merja Ojala, Lehtori Sole Hartikainen, Laboratoriohoitaja
<p>Gynekologisen irtosolunäytteen indikaatioita ovat genitaalialueen oireet, hoidon seuranta sekä kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden seulonta. Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti naisten toiseksi yleisin syöpä. Gynekologiset irtosolunäytteet tutkitaan valomikroskoopilla. Solumorfologian perusteella muutokset arvioidaan hyvän- ja pahanlaatuisiin. Löydökset raportoidaan Bethesda 2014- järjestelmän mukaisesti.</p> <p>Opinnäytetyön tarkoituksena oli laatia virtuaalinen mallilasiarkisto, joka sisältää skannattuja irtosolunäytelaseja. Työssä on keskitytty gynekologisen irtosolunäytteen maligniteettiin viittaaviin löydöksiin. Työn toimeksiantaja on HUSLAB patologia. Virtuaalista mallilasiarkistoa on tarkoitus hyödyntää uusien työntekijöiden perehdytyksessä, työntekijöiden omatoimisen työskentelyn tukena, patologiaan erikoistuvien lääkäreiden koulutuksessa sekä työelämäharjoitteluun tulevien bioanalytiikka-opiskelijoiden apuna.</p> <p>Opinnäytetyö on toteutettu toiminnallisena opinnäytetyönä. Työssä on käsitelty kohdunkaulan syövän syntyä ja sen riskitekijöitä, irtosolunäytteen normaaleja ja atyyppisiä löydöksiä, löydösten raportointia Bethesda 2014-järjestelmän mukaisesti sekä verkkoppimateriaalin tekemistä. Työssä on myös selvitetty miten opinnäytetyön toiminnallinen osuus eteni valmiiksi virtuaaliseksi mallilasiarkistoksi.</p> <p>Työn tavoitteena oli laatia selkeä ja kattava mallilasiarkisto gynekologisen irtosolunäytteen löydöksistä. Opinnäytetyön tuotoksena syntyi 40 mallilasin kokoelma, joka sisältää löydöksiä sekä levy- että lieriösolukossa. Työn tuotos on ladattu CaseCenter-ohjelmaan. Skannattuja näytelaseja on mahdollista tarkastella mikroskooppimaisesti. Näytelaseille on tehty merkintöjä löydöksistä, ja niitä on myös lyhyesti sanallisesti kuvattu. Potilaan esitiedot on kirjattu näytteen yhteyteen lisätietoihin.</p> <p>Mallilasiarkiston siirtyminen digitaaliseen muotoon mahdollistaa näytteiden tarkastelun ilman mikroskooppia ja paikasta riippumatta. Jatkotutkimusaiheeksi on esitetty digitaalisen mallilasiarkiston täydentäminen.</p>	
Avainsanat	gynekologinen irtosolunäyte, kohdunkaulansyöpä, Bethesda 2014-järjestelmä, ihmisen papilloomavirus, virtuaalipatologia

Author Title	Susanna Jönsas A Virtual Archive of The Findings in Gynecological Smear Tests
Number of Pages Date	44 pages + 4 appendixes 24.10.2018
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Specialisation option	Biomedical Laboratory Science
Instructor(s)	Merja Ojala, Lecturer Sole Hartikainen, Biomedical laboratory scientist
<p>The indication of the gynecological smear test is symptoms in the female genital area, treatment follow-ups and screening for cervical pre-cancer and cancer lesions of the cervix. Cervical cancer is the second common cancer for women worldwide. Examination of the gynecological smear test is done microscopically. According to the cell morphology it is possible to determine whether the changes are benign or malignant. The findings are reported according to the Bethesda 2014 System.</p> <p>The purpose of this study was to create a virtual archive consisting of scanned gynecological smear tests for HUSLAB pathological laboratories in Kymenlaakso, Finland. The digital archive is meant to assist old and new employees, doctors in training and trainees of biomedical laboratory science.</p> <p>This study was carried out as a practice-based thesis. The report describes cervical cancer and its risk factors, benign and malignant findings of a gynecological smear test and reporting of these findings according to the Bethesda 2014 system. Furthermore, it also describes how the process of creating a virtual archive proceeded.</p> <p>The aim of this study was to compose a distinct and comprehensive collection of gynecological smear samples. The outcome of this study is a collection of 40 scanned gynecological smear samples, consisting of findings found both in squamous and glandular cells. The virtual archive is uploaded to CaseCenter software system, which enables the scanned samples to be examined microscope-like. The findings of the scanned samples have been annotated, and they also include a short description. The clinical patient information has been documented in affiliation to the sample.</p> <p>The transition of the virtual archive has enabled examination of the samples without microscopes and regardless of location. In the future, the virtual archive can be complemented with more samples.</p>	
Keywords	gynecological smear test, cervical cancer, human papillomavirus, Bethesda 2014 system, virtual pathology

Sisällys

1. Johdanto	1
2. Tarkoitus ja tavoitteet	2
3. Kohdunkaulan syöpä	3
3.1 Oireet	4
3.2 Riskitekijät	4
3.2.1 Yleiset riskitekijät	4
3.2.2 HPV	5
4. Gynekologisen irtosolunäytteen tutkiminen	7
4.1 Papanicolaou-värjäys	7
4.2 Bethesda 2014-järjestelmä	8
5. Gynekologisen irtosolunäytteen normaalit löydökset	9
5.1 Pintakerroksen levyepiteelisolut	9
5.2 Keskikerroksen levyepiteelisolut	9
5.3 Syvän kerroksen levyepiteelisolut	10
5.4 Tyvikerroksen levyepiteelisolut	10
5.5 Ektoserviksin epiteelisolut	10
5.6 Endoservikaaliset lieriöepiteelisolut	11
5.7 Endometriumin lieriöepiteelisolut	12
5.8 Tuubametaplasia	13
5.9 Sytolyysi	13
5.10 Atrofia	13
6. Gynekologisen irtosolunäytteen ei-neoplastiset löydökset	14
6.1 Infektiot	14
6.1.1 Bakteerivaginoosi, Clue-solut	14
6.1.2 Sekafloora	14
6.1.3 Actinomyces	15
6.1.4 <i>Trichomonas vaginalis</i>	15
6.1.5 Sienet	16
6.1.6 Herpes	16
6.2 Reaktiiviset muutokset	17
6.2.1 Inflammaatio	17

6.2.2	Regeneraatio	17
6.2.3	IUD:n aiheuttamat muutokset	17
6.2.4	Follikulaarinen servisiitti	18
6.2.5	Sädetysmuutokset	18
7.	Levyepiteelisolukon atyyppiset löydökset	19
7.1	ASC-US	20
7.2	ASC-H	20
7.3	LSIL	21
7.4	HSIL	22
7.5	Levyepiteelikarsinoma	23
8.	Lieriöepiteelisolukon atyyppiset löydökset	24
8.1	Endoserviksin adenokarsinoma in situ	25
8.2	Endoserviksin adenokarsinoma	25
8.3	Endometriumin adenokarsinoma	26
9.	Virtuaalinen oppimateriaali	27
10.	Virtuaalisen mallilasiarkiston toteutus	29
10.1	Aineisto	31
10.2	Annotointi	34
11.	Pohdinta	35
11.1	Opinnäytetyön eettisyys	36
11.2	Opinnäytetyön luotettavuus	38
11.3	Oman oppimisen pohdintaa	39
11.4	Opinnäytetyön hyödynnettävyys ja kehittämismahdollisuudet	39

Liitteet

Liite 1. Papanicolaou-värjäyskaavio

Liite 2. Bethesda-järjestelmä 2014

Liite 3. Lasilista

Liite 4. SWOT-analyysi

1. Johdanto

Kohdunkaulansyövän seulonnan avulla pystytään havaitsemaan syöpään johtavia solumuutoksia ja sitä kautta vähentämään kuolleisuutta. Tänä päivänä tiedetään, että korkean riskin HPV (Human Papilloma Virus) genotyyppien aiheuttamat infektiot ovat syynä kohdunkaulansyövän kehittymisessä. Tämän tärkeän linkin löytyminen HPV:n ja kohdunkaulansyövän välillä, epidemiologian sekä HPV-infektion historian ymmärtäminen, ovat auttaneet luomaan uuden mallin kohdunkaulansyövän kehittymisestä: HPV-infektio, HPV-infektion kroonistuminen (vs parantuminen), syövän esiasteiden kehittyminen, ja kehittyminen invasiiviseksi syöväksi. Mallin avulla voidaan suunnitella ikäryhmäkohtaisia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä. (Saslow ym. 2012: 147-148.) Koska HPV-infektiot ovat yleisiä ja yleensä ohimeneviä 20-30-vuotiaiden ikäryhmässä, on ehdotettu, että nuorissa ikäluokissa seulonnat tehtäisiin papa-kokeella ja ikäluokassa 30-65 vuotta seulonta tehtäisiin HPV-testillä. Papa-kokeella tulee kuitenkin edelleen olemaan tärkeä asema, sillä sitä käytetään seulonnassa löytyneiden HPV-positiivisten näytteiden jatkotutkimuksena ja sitä tullaan edelleen hyödyntämään diagnostisena näytteenä oireisilla potilailla. (Nieminen ja Timonen 2014: 2391.)

Opinnäytetyön aihe saatiin keväällä 2018. Aihe on työelämälähtöinen ja sen toimeksiantaja on HUSLAB patologia, joka ilmaisi tarpeensa digitaaliselle mallilasiarkistolle. HUSLABin alueen patologian laboratorioilla on omissa tiloissaan omat mallilasiarkistonsa. Nykypäivän tarve on kuitenkin muuttunut ja digitaalisen mallilasiarkiston avulla mallilasiarkisto olisi yhtenäinen eikä se olisi fyysisesti sidoksissa tiettyyn paikkaan.

Metropolia Ammattikorkeakoulussa on tehty opinnäytetyönä kuvitettu opaskirja gynekologisen irtosolunäytteen levyepiteelimuutoksista ja muutoksiin vaikuttavista tekijöistä (Dehqanzada 2012). Vuonna 2016 Metropolia Ammattikorkeakoulussa on tehty opinnäytetyötoteutuksena gynekologisen sytologian mallilasiarkistokoe HUSLABille (Räbinä – Savikko 2016). Gynekologisen irtosolunäytteen levyepiteelimuutoksien oppimateriaaleja on tehty opinnäytetöinä bioanalytiikan koulutusohjelman käyttöön useitakin, esimerkiksi Eskin ja Hellgrén vuonna 2013, Itkonen ja Saarinen vuonna 2014, Halmetoja, Kannela ja Vatola vuonna 2015 (Eskin – Helgrén 2013; Itkonen – Saarinen 2014; Halmetoja – Kannela – Vatola 2015.) Tämän opinnäytetyöprosessin tuloksena digitaaliseen mallilasiarkistoon saadaan gynekologisia mallilaseja, joissa on löydöksiä sekä levy- että lieriöepiteelissä.

Opinnäytetyön ohjaajina toimivat Metropolia ammattikorkeakoulun bioanalytiikan tutkinto-ohjelman opettaja Merja Ojala ja HUSLAB Kymenlaakson patologian laboratorion laboratoriohoitaja Sole Hartikainen.

2. Tarkoitus ja tavoitteet

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa visuaalista materiaalia sähköiseen mallilasiarkistoon HUSLABin alueen patologian laboratorioden käyttöön. Opinnäytetyön tavoitteena oli luoda moderni, nykypäivän vaatimustasoa vastaava digitaalinen arkisto gynekologisen irtosolunäytteen yleisimmistä löydöksistä. Tavoitteena on, että materiaalia tullaan hyödyntämään uusien työntekijöiden perehdytyksessä, työntekijöiden oma toimisen työskentelyn tukena, patologiaan erikoistuvien lääkäreiden koulutuksessa sekä harjoitteluun tulevien bioanalytikko-opiskelijoiden apuna. Materiaali keskittyy gynekologisessa irtosolunäytteessä esiintyviin levy- että lieriöepiteeliatyypioihin. Materiaali kattaa muita yleisiä gynekologisia irtosolunäytteen löydöksiä, esim. virusten, bakteerien ja tulehdusten aiheuttamia muutoksia. Visuaalisena materiaalina toimivat kuvat, jotka skannataan CaseCenter-ohjelmaan. Kuvien lisäksi löydöksiä kuvataan lyhyesti sanallisesti.

Tavoitteena on laatia laadukas raportti työn vaiheista, joka voi tulevaisuudessa toimia pohjana mallilasiarkiston täydentämistä varten. Henkilökohtaisena tavoitteena opinnäytetyöprosessissa on oman ammattitaidon ja asiantuntijuuden kehittyminen. Opinnäytetyöprosessin aikana pääsen perehtymään ja syventämään tietotaitoa sytologiaan ja ennen kaikkea gynekologisten irtosolunäytteiden solumuutosten tutkimisessa. Opinnäytetyöprosessille on laadittu myös oman oppimisen tavoitteita. Tavoitteena on oppia suunnitelmallisuutta sekä työskennellä järjestelmällisesti ja määrätietoisesti.

3. Kohdunkaulan syöpä

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti naisten toiseksi yleisin syöpä (Kohdunkaulan syöpä. Duodecim terveyskirjasto 2017; Vesterinen 2004: 108-109). Suomessa on 1960-luvulla aloitettu kansallinen kohdunkaulan syövän seulontaohjelma, jonka ansiosta kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus on vähentynyt viidennekseen (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016). Vuosittain Suomessa todetaan noin 150-175 uutta kohdunkaulan syöpää (Kohdunkaulan syöpä. Duodecim terveyskirjasto 2017; Vesterinen 2004: 108-109). Kohdunkaulan syöpä todetaan nykyisin yleisin vielä hedelmällisessä iässä olevilla 30-44- vuotiailla naisilla. Tässä ikäryhmässä todetaan yli kolmannes kaikista kohdunkaulan syöivistä. Alle 25-vuotiailla tauti on harvinainen. (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016.)

Kohdunkaulan syöpä kehittyy esiasteiden kautta, jonka takia syöpää voidaan ennaltaehkäistä seulonnalla. Kohdunkaulalta otettavasta solunäytteestä voidaan havaita esias-temuutoksia ja muutokset voidaan hoitaa ennen kuin varsinainen syöpä pääsee kehitty-
mään. (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016.)

Kohdunkaulan syöpä voidaan jakaa kahteen päätyyppiin: levyepiteelisyöpään (squa-mous cell carcinoma, SCC) ja rauhassolusyöpään (adenocarcinoma, AC). Tämän li-säksi esiintyy niiden yhdistelmämuotoa, adenoskvamoottista karsinoomaa. Sekä levy-epiteeli- että rauhassolusyöpä kehittyvät metaplastisista soluista kohdunkaulan muun-tumisalueella, eli junktiolla, jossa vallitsee kroonistunut suuren riskin HPV-infektio. (Vesterinen 2004: 111.) Suurin osa kohdunkaulan syöivistä saa alkunsa levyepiteelistä, eli kohdunkaulan pintasolukosta. Levyepiteelistä lähtöisin olevaa syöpää kutsutaan levyepiteelikarsinoomaksi. Kohdunkaulan syöpä voi saada alkunsa myös rauhassoluis-ta, jotka verhoavat kohdunkaulan kanavaa ja kohdun limakalvoa. Lieriösoluista lähtöi-sin olevaa syöpää kutsutaan adenokarsinoomaksi. (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016.)

Suurin osa kohdunkaulan syöpään sairastuneista paranee, jos tauti pystytään totea-maan varhaisvaiheessa. 90 % kohtuun rajoittuneen syövän sairastaneista on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista, kun taas edenneessä taudissa viiden vuoden elossaoloennuste on 60 prosenttia. Kohdunkaulan syövän suurin uusiutumisriski on kahden vuoden sisällä taudin diagnosoinnista. (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016.)

3.1 Oireet

Kohdunkaulan HPV-tartunta ei oireile, eivätkä syövän esiasteetkaan aiheuta oireita (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016; Vesterinen 2004: 113). Ulkosynnyttimien alueella esiintyvä HPV-infektio saattaa aiheuttaa kutinaa ja kirvelyä, tosin näiden oireiden syynä voi olla jokin muu esim. bakteeri- tai virustartunta. Varsinaisesti kohdunkaulan syöpään liittyviä oireita ovat mm. lisääntynyt valkovuoto, kohdunkaulan verenvuototaipumus ja vatsakivut, jotka yleensä alkavat vasta taudin myöhäisvaiheessa. (Vesterinen 2004: 113.) Pitkälle edenneessä kohdunkaulan syövässä kasvain voi kasvaa kiinni lantion alueen viereisiin kudoksiin tai painaa viereisiä elimiä. Tämä voi aiheuttaa kipuja alavatsassa ja selässä, alaraajojen turvotusta, veritulppia, virtsateiden tukkeutumista sekä suolen toiminnan häiriöitä. Yleisoireet, kuten voimattomuus ja väsymys, ovat myös yleisiä. (Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016.)

3.2 Riskitekijät

Riskitekijällä tarkoitetaan sellaista tekijää, joka lisää sairastumisen todennäköisyyttä olematta kuitenkaan itse välttämättä sairauden syy. Kohdunkaulan syövän riski on suurin niillä henkilöillä, jotka eivät osallistu kohdunkaulan syövän seulontaan. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011; 198-199.) Merkittävin tekijä kohdunkaulan syövän synnyssä on tartunta, jonka aiheuttaa korkean riskin HPV-tyyppi. Pitkittyessään tällainen tartunta muuttaa normaalin epiteelisolun toimintaa, jolloin se muuttuu pahanlaatuiseksi. (Mäkinen ym. 2012: 835; Vesterinen 2004: 91.) Koska vain osalle HPV-tartunnan saaneille kehittyy syöpä, ja koska HPV-tartunnan ja syövän kehittymisen välillä on pitkä aikaväli, on todennäköistä, että muitakin tekijöitä on olemassa, jotka vaikuttavat syövän kehittymiseen (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 206). Tässä kappaleessa on kuvattu riskitekijöitä, joilla voi olla yhteyttä kohdunkaulan syövän kehittymiseen.

3.2.1 Yleiset riskitekijät

Muut sukupuoliteitse tarttuvat mikrobit ovat merkittäviä tekijöitä HPV-infektion kulussa. Etenkin virukset lisäävät epiteelikudoksen muutosalttiutta, mutta niin tekevät myös bakteerit, joista suurimman riskin aiheuttaa *Chlamydia trachomatis*. Kohdunkaulan syövän esiasteiden yhteydessä todetaan merkittävästi useammin klamydiatartunta kuin esiashteita sairastamattomilta. Klamydian lisäksi HSV-2- (Herpes Simplex Virus type 2) infek-

tio yhdessä HPV:n kanssa saattaa olla merkittävässä roolissa solujen pahanlaatuisuuteen. (Vesterinen 2004: 91.)

Ihmisen immuunipuolustusjärjestelmällä on tärkeä rooli HPV-infektion paranemisessa tai pitkittymisessä ja solumuutosten kehittämisessä. Tutkimusten mukaan ihmisen leukosyyttiantigeeni DRB1*1301 suojaa kohdunkaulan alueen solumuutoksien kehittymiseltä. Immunosuppression tiedetään oleva merkittävä riskitekijä kohdunkaulan syövälle ja sen esiasteille. HIV (Human Immunodeficiency Virus)-tartunnan saaneilla HPV-infektio on yleensä pitkittynyt ja sitä esiintyy yleisemmin verrattuna terveeseen väestöön. Infektion pitkittymisestä johtuen invasiivisen kohdunkaulan syövän riski on selvästi kohonnut. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 207.)

Nuorena aloitetut yhdynnät ja partnereiden suuri määrä lisäävät riskiä saada HPV-tartunta, sillä mies toimii sekä HPV-viruksen kantajana että tartuttajana (Mäkinen ym. 2012: 839; Vesterinen 2004: 91-95). Ruokavalion ja kohdunkaulan syövän yhteyttä on vasta viime aikoina alettu tutkimaan. Folaatin, retinolin ja vitamiini E:n puutokset voivat olla mahdollisia osatekijöitä kohdunkaulan syövän esiasteiden synnyssä. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 207.) Kemiallisista riskitekijöistä tärkein on savukkeiden poltto, joka mm. heikentää kudosten vastustuskykyä. Mitä runsaampaa tupakointi on, sitä suurempi riski on, että HPV-tartunta kehittyy vakavaksi esiastemuutokseksi. Pitkäaikainen ehkäisytablettien käyttö ja useat synnytykset ovat itsenäisiä kohdunkaulan syövän riskitekijöitä niillä naisilla, jotka ovat HPV-positiivisia. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 206; Vesterinen 2004: 92.)

3.2.2 HPV

Ihmisen papilloomavirukset ovat pieniä vaipattomia viruksia, jotka aiheuttavat hyvänlaatuisia kasvaimia (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 198-199). Nimensä se on saanut latinankielen sanasta papilla, joka tarkoittaa nystyä. Papilloomavirukset ovat hyvin isäntälajispesifisiä sekä kudosspesifisiä, jolloin ne infektoivat vain ihon tai limakalvon epiteelisoluja ja lisääntyvät epiteelisolujen erilaistuessa. Ihmisen papilloomavirukset poikkeavat eri etnisten ryhmien välillä. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 199-201; Vesterinen 2004: 66.)

Papilloomavirukset numeroidaan niiden tunnistamisjärjestyksessä. Esim. jalkapohjan syyliästä tunnistettu HPV on nimetty HPV-1 ja ihosyyliä aiheuttaja on HPV-2. (Vesteri-

nen 2004: 69.) Erilaisia HPV-tyyppejä on pystytty tunnistamaan jo yli sata, joista noin 40 tyyppiä aiheuttaa infektoita genitaalialueella (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 201; Mäkinen ym. 2012: 835). Tiettyjä HPV:n genotyyppien on pystytty ryhmittämään matalan sekä korkean syöpäriskin tyypeiksi sen perusteella miten viruksen oma DNA pystyy liittymään solun DNA:han (Vesterinen 2004: 69). Yleisin kohdunkaulansyöpää aiheuttava HPV:n genotyyppi on HPV-16. Muita suuren riskin HPV-genotyyppien ovat: 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 201; Mäkinen ym. 2012: 835; Vesterinen 2004: 112.)

Jopa 80% suomalaisista naisista saa jossakin elämänsä vaiheessa HPV-tartunnan (Tiitinen 2017). Suurin osa HPV-tartunnoista paranee itsestään tai saavuttaa latentin vaiheen 1-2 vuoden kuluessa tartunnasta (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 204). Joissakin tapauksissa osa pysyväksi jäävistä papilloomaviruksen aiheuttamista tulehduksista kehittyvät syövän esiasteiksi (Tiitinen 2017). Mitä kauemmin tulehduksellinen tila kestä, sitä suurempi on myös riski esiasteen kehittymiselle. Noin 10% HPV-infektioista kestää kaksi vuotta tai enemmänkin. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 204-205.)

Elimistöön päässyt HP-virus hakeutuu basaalisoluihin, yleensä epiteelivaurion auttamana. Kun HP-virus on tunkeutunut basaalisolun sisään, aiheuttaa se elimistössä joko latentin infektion tai produktiivisen virusinfektion. Latentin infektion aikana basaalisolun nukleolissa on läsnä viruksen DNA:t, mutta se ei tuota virioneja. Latentti HPV-infektio ei aiheuta näkyviä muutoksia epiteelisoluihin, ja HPV-infektio onkin todettavissa vain molekyylogeneettisin menetelmin. Produktiivisessa virusinfektiossa viruksen DNA replikoituu isäntäsolussa, jonka tuloksena syntyy uusia, infektoivia virioneja. DNA:n replikaatio tapahtuu pääsääntöisesti levyepiteelin keski- ja syvän kerroksen soluissa. Kun viruksen infektoimat solut kypsyvät ja siirtyvät lähemmäs pintakerrosta, on niissä havaittavissa HP-viruksen aiheuttamia muutoksia, jotka ovat nähtävissä irtosolunäytteessä. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 201-202.)

Tiettyjen HPV-tyyppien tuottamat geenituotteet ovat ratkaisevassa asemassa solumuutosten pahanlaatuisuuteen kehittymiseen. Solussa oleva p53 (53 kilodaltonin) proteiini estää solun jakautumisen, jos sen DNA ei ole normaalisti ohjelmoitunut. Jos solun DNA:n vaurio on pieni, estää p53 solun jakautumisen siihen saakka, kunnes vaurio on korjattu. Jos solun DNA:ssa on vakava vaurio, kiihdyttää p53 solun apoptoosiin. E6-proteiini on syöpägeenin tuottama onkoproteiini. Suuren riskin HPV-tyyppien E6-

proteiinit tarttuvat isäntäsolun antionkogeenin tuottamaan p53 proteiiniin ja alkavat hajottamaan sitä, jonka seurauksena solun syövältä suojaava puolustusmekanismi pettää. Retinoblastoomaproteiini, pRb, on kasvaimen kehitystä estävä valkuaisaine, joka rajoittaa solun jakautumista. HPV-tyyppien E7-proteiinin sitoutuminen pRb-tuumorisuppressoriin luo optimaalisen tilaisuuden solutransformaatioille. (Vesterinen 2004: 71.) Papilloomaviruksen E6- ja E7-proteiinit luovat suotuisat edellytykset HPV-viruksen DNA:n monistumiselle ja tällöin lisääntyvät sellaiset solut, joissa virukset voivat lisääntyä. Suuren riskin HPV-tyyppien E6- ja E7-proteiineilla on vahvempi taipumus sitoutua tuumorisuppressiogeeneihin kuin matalan riskin HPV-tyyppien vastaavilla proteiineilla. (Mäkinen ym. 2012: 835-836; Vesterinen 2004: 71.) Papilloomaviruksen DNA integroituu näin isäntäsolun DNA:han, mistä aiheutuu solun hallitsematon kasvu, mutaatioiden lisääntyminen ja malignit muutokset (Vesterinen 2004: 71).

4. Gynekologisen irtosolunäytteen tutkiminen

Gynekologiset irtosolunäytteet luokitellaan tiettyjen solumuutosten perusteella, ja muutosten tunnistamiseen on käytettävissä tietynlaisia kriteerejä. Patologian laboratoriossa työskentelevät esitarkastajat, eli sytologian erikoiskoulutuksen saaneet laboratoriohoitajat, tutkivat gynekologisia irtosolunäytteitä mikroskoopilla, merkitsevät normaalista poikkeavat solut tai soluryhmät peitinlasille ja antavat niistä alustavan vastauksen Bethesda 2014-luokituksella. Tämän jälkeen patologi tutkii näytteen ja antaa näytteestä lopullisen lausunnon. (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytyntien solumuutokset. Käypä hoito -suositus 2016.)

4.1 Papanicolaou-värjäys

Papanicolaou-värjäys pohjautuu hematoksyliini-eosiinivärjäykseen ja se on ollut käytössä sytologisten näytteiden tutkimiseen jo vuodesta 1939 lähtien. Värjäys perustuu värjättävien solujen kemiallisiin ja morfologisiin eroavaisuuksiin. Papanicolaou-värjäyksessä käytettävä tumaväri sitoutuu peitta-aineen avulla tuman happamiin rakenteisiin ja värjää ne sinisen eri sävyillä. Tumavärin vastaväreinä käytetään kahta erilaista sytoplasmaväriä, jotka värjäävät sytoplasman rakenteita oranssin, vaaleanpunaisen tai vihreän eri sävyissä. (Couture - Hafer 2004: 24-28.)

Papanicolaou-värjäys (liite 2) aloitetaan 96-prosenttisesta etanolista, jonka jälkeen näytelasit siirtyvät 70- ja 50-prosenttisten etanoliin kautta hematoksyliiniin, joka värjää solujen tumat. Regressiivistä värjäysmenetelmää käytettäessä ylimääräinen väri huuhdotaan pois juoksevan veden avulla. Tämän jälkeen näytelasit differentoidaan toisella vesihuuhtelulla, josta näytelasit siirtyvät sinistykseen. Sinistyksen jälkeen näytelasit siirtyvät nousevaan etanolisarjaan; 70-, 80- ja 96-prosenttisiin etanolimaljoihin. Näytelasit siirretään ensimmäiseen sytoplasmaa värjäävään väriin, Orange G:hen (OG-6), tämän jälkeen näytelaseilta huuhdotaan ylimääräinen väri pois 96-prosenttisellä etanolilla, jonka jälkeen näytelasit värjätään seuraavalla sytoplasmavärillä, Eosin Azurilla (EA). Ylimääräisen värin poishuudontaan käytetään 96-prosenttisellä etanolilla, jonka jälkeen näytelasit siirretään absoluuttisen etanolin kautta ksyleeniin. Näytelaseja säilytetään ksyleenissä kunnes ne peitellään. (Bales 2006: 1593-1596.)

Papanicolaou-värjäys voidaan suorittaa käsin värjäämällä tai käyttämällä värjäysautomaattia, joista jälkimmäinen on nykypäivänä käytetympi menetelmä. Värjäysautomaatin käyttö vähentää käytettävien reagenssien kulutusta sekä pienentää kontaminaatio-riskiä.

4.2 Bethesda 2014-järjestelmä

Bethesda 2014-järjestelmä on perustettu Yhdysvaltain kolposkopia- ja kohdunkaulan patologia-yhdistyksen (American Society for Colposcopy and Cervical Institute) toimesta vuonna 1989. Sitten järjestelmää on päivitetty vuosina 1991, 2001 ja viimeksi vuonna 2014. (Nayar – Wilbur 2015: vi-viii; Vesterinen 2004: 40.) Bethesdan järjestelmä on luotu, jotta tulosten vertailu eri maiden välillä olisi yhtenäinen. Suomi on siirtynyt käyttämään järjestelmää vuonna 2006. (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus 2016; Vesterinen 2004: 40) Bethesda 2014-järjestelmä on kansainvälisesti hyväksytty ja Kansainvälinen sytologiayhdistyksen (IAC) suosittelema raportointijärjestelmä. Järjestelmä jaottelee epiteelisoluatypiat levy- ja lieriösoluperäisiin muutoksiin. Jaottelu helpottaa kohdunkaulansyövän ja sen esiasteiden riskin toteamista sekä erottelee tulehduksellisia ja reaktiivisia muutoksia, joihin ei liity syövän riskiä. (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus 2016.) Poikkeavasta muutoksesta annetaan potilaalle lausunto sekä hoitavalle lääkärille ohjeet jatkotutkimuksista tai hoidosta (Mäkinen ym. 2012: 1150). Bethesda 2014-järjestelmän raportointisuositukset on lueteltu liitteessä 3. Erona papaluokitukseen Bethesda-järjestelmä ottaa huomioon, onko muutos levyepiteelin ja/tai

lieriöepiteelin soluissa. Tämän lisäksi se erottelee HPV-infektiosta johtuvat muutokset, joissa spontaani paranemistaipumus on suuri (LSIL, matalan riskin HPV-tyypit) sellaisista, jotka hoitamattomina todennäköisesti etenevät. (Mäkinen ym. 2012: 1150).

5. Gynekologisen irtosolunäytteen normaalit löydökset

Naisen sukuelinten epiteeli on estrogeeni-hormonin vaikutuksen alainen, jonka takia sen normaali solukuva vaihtelee iän, kuukautiskierron eri vaiheiden, raskauden ja synnytyksen jälkeisen ajan mukaan (Koivuniemi 1994: 23). Levyepiteeli koostuu neljästä kerroksesta: tyvi-, syvä-, keski- ja pintakerroksista. Estrogeenin vaikutuksesta tyvikerroksen solut kypsyvät vähitellen pintakerroksen soluiksi. (Koivuniemi 1994: 25-27.) Ilman estrogeenia emättimessä vallitsee atrofia (=surkastuminen), jolloin levyepiteeli koostuu vain tyvi- ja syvän kerroksen soluista (Koivuniemi 1994: 25-27; Mäkinen ym. 2012: 110).

5.1 Pintakerroksen levyepiteelisolut

Pintakerroksen solut ovat nimensä mukaan epiteelin pinnassa. Aivan pinnassa olevien levyepiteelisolujen väliset sidokset ovat löyhät ja solut kuolevat ja irtoilevat itsestään eritteeseen tai irtoavat helposti näytteeseen. (Koivuniemi 1994: 27.) Irtosolunäytteessä ne esiintyvät useimmiten yksittäin tai löyhissä ryhmissä (Koivuniemi 1994: 27; Mäkinen ym. 2012: 1149). Kooltaan solut ovat suuria, n. 40-60 µm, monikulmaisia ja litteitä. Sytoplasmaa on runsaasti ja se värjäytyy usein vaaleanpunaiseksi. Tuma on pieni, kutistunut ja tumma. (Koivuniemi 1994: 27; Nayar – Wilbur 2015: 32.)

5.2 Keskikerroksen levyepiteelisolut

Keskikerroksen solut ovat monikulmaisia ja poimuilevia, kooltaan 25-60 µm. Niitä esiintyy näytteessä sekä yksittäin että ryhmissä. (Koivuniemi 1994:25-26; Mäkinen ym. 2012: 1149; Nayar – Wilbur 2015: 32.) Sytoplasma värjäytyy usein vaalean basofiilisesti, joskus jopa vaaleanpunaiseksi. Tumat ovat rakkulamaisia ja niiden kromatiini on hienojakoista. (Koivuniemi 1994: 25-26; Nayar – Wilbur 2015: 32.) Keskikerrossolukossa esiintyy yleisesti sytolyysiä, jolloin vaginan normaaliflooraan kuuluvat laktobasillit hajottavat solujen glykogeenia maitohapoksi emättimen pH-tason ylläpitämiseksi, ja

näytteessä on tällöin nähtävissä paljaita tumia. Erityisesti raskauden aikana, mutta myös matalan estrogeenin ja androgeeni-vaikutuksen takia on havaittavissa ns. navikulaarisoluja. Nämä solut esiintyvät yleensä ryhmissä ja ne sisältävät runsaasti glykogeeneja, niiden tuma on sijoittunut solun reunalle ja itse solu on muodoltaan ”venemäinen”. (Koivuniemi 1994: 25-26.)

5.3 Syvän kerroksen levyepiteelisolut

Syvän kerroksen solut muodostavat usean solurivin kerroksen, jossa solukoko kasvaa mitä lähempänä pintaa ne ovat. Tätä kerrosta kutsutaan myös nimellä parabasaalinen kerros. (Koivuniemi 1994: 25.) Irtosolunäytteessä yksittäinen solu näyttää pyöreältä tai soikealta, mutta solurykelmässä ne ovat kulmikkaan muotoisia. Parabasaalikerroksen syvemmästä päästä peräisin olevat solut esiintyvät yleensä solurykelminä, kun taas pinnallisemmat syvän kerroksen solut esiintyvät useimmiten yksittäin. (Koivuniemi 1994: 25; Mäkinen ym. 2012: 1149; Nayar – Wilbur 2015: 34.) Syvän kerroksen levyepiteelisolut ovat kooltaan 15-30 µm. Sytoplasmaa on vähemmän kuin keskikerroksen soluissa, ja se värjäytyy tummemmaksi. Tumat ovat muodoltaan pyöreitä tai soikeita ja niiden kromatiini on hienojakoista. (Koivuniemi 1994: 25.)

5.4 Tyvikerroksen levyepiteelisolut

Tyvisolut muodostavat yksirivisen tyvikerroksen, josta epiteeli uudistuu. Tyvisolut ovat pieniä, läpimitaltaan vain 8-10 µm. Sytoplasmaa on vähän ja se värjäytyy basofiilisesti. Tuman kromatiini on hienojakoista ja nukleolit ovat pieniä. (Koivuniemi 1994: 25.) Tyvikerroksen soluja esiintyy vain harvoin irtosolunäytteessä. Epiteelin surkastuessa tai haavauman ja tulehduksen vaurion seurauksena tyvikerroksen solukkoa voi kuitenkin esiintyä. (Koivuniemi 1994: 25; Mäkinen ym. 2012: 1149.)

5.5 Ektoserviksin epiteelisolut

Ektoserviks on varsinaisesta kohdun kaulakanavasta emättimeen ulottuva kohdunkaulan alue, josta käytetään myös nimitystä portio. Ektoserviksin pinta voi koostua levyepiteeli-, lieriöepiteeli- ja metaplastisista soluista. (Koivuniemi 1994: 27.) Metaplasialla tarkoitetaan muutoksia, jotka tapahtuvat solun erilaistumisessa, jolloin kypsä erilaistunut solukko korvautuu toisella tavalla erilaistuneella kypsällä solukolla. Portion alueel-

la epiteelin metaplastinen muuntuminen tapahtuu lieriöepiteelistä levyepiteeliksi siten, että lieriöepiteelisoluista jakautuu ns. reservisoluja, jotka vähitellen edelleen jakautuvat ja alueelle kehittyä aluksi lieriöepiteelin hyperplasiaa ja myöhemmin solujen kypsymisen johdosta levyepiteelimetaplasiaa. (Mäkinen ym. 2012: 111-112.) Jos levy- ja lieriöepiteelien välissä ei ole metaplastista muuntumisaluetta, on näiden epiteelien raja, eli ns. junktio, jyrkkä. Junktioalueen sijainti vaihtelee yksilöllisesti, mutta yleensä nuorilla ja sukukypsässä iässä olevilla naisilla se sijaitsee ektoserviksin alueella, kun taas menopaussin jälkeen se vetäytyy ylös kohdun kaulakanavaan. (Koivuniemi 1994: 27.)

Junktioalueella on useimmiten myös ns. muuntumisalue, jossa lieriöepiteeli on muuttunut levyepiteeliksi metaplasian kautta. Metaplasiaa voi esiintyä koko juktin alueella tai jossain tietyssä osassa sitä. Muuntumisalueella metaplasia on normaali fysiologinen ilmiö, jonka prosessin aktivoitumiseen vaikuttavat estrogeeni-hormoni ja vaginan matala pH. Usein myös tulehdus saa aikaan metaplasiaa. (Koivuniemi 1994: 29.)

Irtosolunäytteessä metaplastiset solut esiintyvät yleensä ryhmissä. Ne ovat parabasaalikerroksen solujen kokoisia, muodoltaan pyöreitä tai soikeita. Tumien kromatiini on tasaista sekä runsasta ja tuma/syttoplasma-suhde on suuri. Kypsemät metaplastiset solut voidaan erottaa normaalin syvän kerroksen soluista siitä, että metaplastisen solun reunaosissa on tavallista tiiviimmin pakkautunutta sytoplasmaa. Täysin kypsynyttä metaplastista solua on mahdoton erottaa normaalista kypsästä levyepiteelisolusta. (Koivuniemi 1994: 31.)

5.6 Endoservikaaliset lieriöepiteelisolut

Endoserviksin lieriöepiteeli koostuu limaa erittävistä sekretorisista soluista sekä värekarvallisista soluista (Koivuniemi 1994: 29; Mäkinen ym. 2012: 1149). Enemmistö soluista on sekretorisia ja niiden muoto voi vaihdella lieriömäisestä pyöreään. Sytoplasma on hienojyväistä tai sisältää hienojakoisia vakuoleja. Yksi tai useampi sytoplasman vakuoli voi aiheuttaa tuman litistymisen solun toiseen päähän, jolloin puhutaan ns. pikarisolusta. Tuma on pyörä ja soikea ja se sijaitsee yleensä solun tyviosassa. Tuman kromatiini on hienojakoista ja tasaista, yleensä on havaittavissa myös yksi tai kaksi nukleolia. (Koivuniemi 1994: 29; Nayar – Wilbur 2015: 34.)

Värekarvalliset solut ovat sekretorisia soluja pienempiä ja muodoltaan selvästi lieriömäisiä. Irtosolunäytteessä värekarvat tuhoutuvat herkästi ja niistä voi olla jäljellä vain

solun päätelevyssä kiinni oleva karvojen tyvikappale, joka mikroskoopissa näkyy tummemmin värjäytyneenä reunaviivana. Värekarvallisen solun tuma sijaitsee yleensä solun keskiosassa. (Koivuniemi 1994: 29.)

Endoservikaaliset solut irtoavat epiteelistä yleensä kookkaina epiteelin kappaleina tai osittain hajoavina ryhminä, jotka nähdään mikroskoopissa hunajakennomaisena rakenteena. Endoservikaaliset solut voivat myös irrota yhtenäisenä solurivinä, palisadina. (Koivuniemi 1994: 29; Mäkinen ym. 2012: 1149.)

5.7 Endometriumin lieriöepiteelisolut

Endometriumin alueella on sekretorisia ja värekarvallisia lieriöepiteelisoluja sekä stroomasoluja, jotka voidaan lähtökohtansa perusteella jaotella pinnallisiin sekä syviin soluihin. Endometriumin solut ovat vahvasti hormonitoiminnan vaikutuksen alaisena, ja niiden koko sekä muoto vaihtelee kuukausikierron vaiheen mukaan. Menopausin jälkeen endometriumin epiteelisolut mataloituvat lieriönmuotoisesta kuutiomaisiksi. Papanäytteessä nähtävät endometriumin solut ovat olleet irti limakalvosta pitempään ja degeneroituneet eritteiden ja veren vaikutuksesta, joka vaikeuttaa sytologista tutkimusta. (Koivuniemi 1994: 33.)

Kuukautisten ensimmäisen puoliskon, proliferaation, aikana sekretoristen solujen väliset rajat ovat epätarkat ja pyöreän tai soikean muotoiset tumat ovat lähellä toisiaan. Proliferaatiovaiheessa sytoplasma värjäytyy basofiilisesti, kun taas sekreetiovaiheessa, eli kuukautisten jälkimmäisessä puoliskossa, se värjäytyy osittain asidofiilisesti. Proliferaatiovaiheessa solut esiintyvät mikroskoopista katsottuna tiivisti vierekkäisinä epiteeli-saarekkeina. Sekreetiovaiheessa solut esiintyvät ohuina ja laajoina solulevyinä, jolloin solujen rajat ovat selvät ja ne muodostavat hunajakennomaisia rakenteita. (Koivuniemi 1994: 33-35.)

Värekarvallisten solujen esiintyminen on vahvasti kytköksissä estrogeenieritykseen, jonka takia niitä tavataan useimmin vain proliferaatiovaiheessa. Menopausin jälkeen värekarvallisia soluja ei normaalitilanteessa tavata. Endometriumin värekarvalliset solut ovat lieriömäisiä, kiilamaisia tai päärynänmuotoisia. (Koivuniemi 1994: 35.)

Stroomasolut ovat epiteelisoluja kookkaampia. Pinnalliset stroomasolut voivat olla muodoltaan pyöreitä tai epäsäännöllisen muotoisia. Sytoplasmarajat ovat yleensä epä-

selvät ja sytoplasma värjäytyy heikosti basofiilisesti. Syvät stroomasolut ovat sukkulamaisia ja kooltaan pienempiä kuin pinnalliset stroomasolut. (Koivuniemi 1994: 35; Nayar – Wilbur 2015: 35.) Gynekologisessa irtosolunäytteessä stroomasoluja tavataan yleensä vain proliferaatiovaiheessa. Tällöin tuman muoto voi vaihdella soikeasta munuunaismaiseen, kun se sekreetiovaiheessa on selkeästi pyöreä. (Koivuniemi 1994: 35.)

5.8 Tuubametaplasia

Tuubametaplasia on normaali fysiologinen ilmiö, joka viittaa endoservikaalisen lieriöepiteelin muuttumiseen epiteeliksi, joka jäljittelee normaalia munanjohtimen solukkoa (Clement – Young 2008: 72; Nayar – Wilbur 2015: 47). Tällöin endoservikaalinen lieriöepiteelisolukko korvautuu yksikerroksisella tuubaepiteelillä (Clement – Young 2008: 72). Tuubaepiteeli koostuu useammasta eri solutyypistä, jotka voivat olla pikarin tai tapin muotoisia ja niissä näkyvissä päätelevy sekä ciliat. Solut esiintyvät yleensä huna-jakennomaisessa ryhmässä tai yksittäisinä soluina. Tumat ovat pyöreitä tai ovaalin muotoisia ja usein suurentuneita sekä hyperkromaattisia. Gynekologisessa irtosolunäytteessä tuubametaplasian muutoksia on havaittavissa näytteenottokohdasta, joka on otettu endoservikaalikanavasta. (Nayar – Wilbur 2015: 47.)

5.9 Sytolyysi

Sytolyysillä tarkoitetaan näytteessä havaittavia paljaita keskikerrossolukosta peräisin olevia tumia. Sauvaflooraan kuuluvat laktobasilli-lajit hajottavat solun sytoplasmassa olevaa glykogeenia entsyymaattisen prosessin kautta maitohapoksi. Kun keskikerroksen solujen sytoplasma hajoaa, jää jäljelle yksittäisiä hyvin säilyneitä tumia. Sytolyysi nostaa emättimen normaalia (pH 4,5) happamuusastetta. (Koivuniemi 1994: 46.)

5.10 Atrofia

Estrogeenit ovat sukupuolihormoneja, jotka vaikuttavat solujen lisääntymiseen ja kasvuun. Ilman estrogeneja emättimessä vallitsee täysi atrofia. (Koivuniemi 1994: 41.) Atrofisessa epiteelissä tumat ovat suurentuneita ja lievästi hyperkromaattisia. Kromatiini on kuitenkin tasaisen sameaa ja rakeetonta. Joskun atrofisen epiteelin solujen sytoplasmassa on havaittavissa keratisoitumista ja tuman pyknoottisuutta. Tällöin kyseessä on ns. seniili dyskeratoosi, jota esiintyy vain vaginanäytteessä. (Koivuniemi

1994: 84.) Menopauassin jälkeen endometrium atrofioituu, jonka seurauksena sen epiteelisolut mataloituvat ja muuttuvat kuutiomaisiksi (Koivuniemi 1994: 33).

6. Gynekologisen irtosolunäytteen ei-neoplastiset löydökset

6.1 Infektiot

Papa-näytteen kuvailevassa osiossa on mahdollista kertoa, mikäli näytteestä on havaittavissa poikkeavia mikrobeja. Infektiot voivat aiheuttaa epäspesifisiä muutoksia, jonka takia saattaa olla tarkoituksenmukaista seurata potilaan tilannetta.

6.1.1 Bakterivaginoosi, Clue-solut

Bakterivaginoosi on emättimen bakteeritasapainon häiriötila, jonka aiheuttaja tunnetaan nykyään nimellä *Gardnerella vaginalis*, joka on grampositiivinen sauvabakteeri (Hedman – Ahola 2010: 155; Koivuniemi 1994: 50). Bakteerit kiinnittyvät epiteelisolujen päälle, jolloin ne näyttävät mikroskoopista katsottuna jyväsmäisiltä ja värjäytyvät muita epiteelisoluja tummempina. Näitä soluja kutsutaan clue-soluiksi. Niissä on usein myös pyknoottiselta näyttävä tuma. Gardnerella-näyte antaa ”likaisen” vaikutelman, sillä bakteereja voi olla hyvinkin runsaasti. (Koivuniemi 1994: 50; Mäkinen ym. 2012: 1154.) Oireetonta Gardnerellaa kantavaa potilasta ei yleensä ole tarpeen hoitaa tällaisen löydöksen vuoksi (Koivuniemi 1994: 50).

6.1.2 Sekafloora

Gynekologissa irtosolunäytteissä bakterifloora jaotellaan sauva- tai sekaflooraksi. Laktobasillit ovat grampositiivisia, fakultatiivisesti anaerobisia sauvabakteereja, joiden muoto ja koko voivat suuresti vaihdella. (Koivuniemi 1994: 49-50.) Lactobacillus-lajeilla on suuri merkitys ihmisen hyvinvoinnille. Emättimen limakalvolla ne ovat ratkaisevassa asemassa normaaliflooran tasapainon säilyttämisessä. (Hedman – Ahola 2010: 240.) Laktobasillit hajottavat enstymaattisen sytolyyttisen prosessin kautta epiteelisoluissa olevaa glykogeenia maitohapoksi, joka pitää emättimen pH:n happamana (n. 4,5). Menopauassin jälkeen laktobasilleja ei normaalisti enää esiinny. (Koivuniemi 1994: 49-50.)

Normaaliin sauvafloraan katsotaan kuuluvan myös Difterioidit ja Corynebakteeriumlajeja (Koivuniemi 1994: 50). Difteroidit ja corynebakteerit ovat aerobisia, grampositiivisia sauvoja, jotka kuuluvat ihmisen ihon ja limakalvon normaaliflooraan. Useimmat difterioidit aiheuttavat infektoita vain poikkeustilanteissa esim. vastustuskyvyn heikentyessä. (Hedman – Ahola 2010: 152-153.) Sekaflora koostuu stafylo-, diplo- ja streptokokeista. Oireettoman potilaan sekafloraa ei ole tarkoituksenmukaista hoitaa. (Koivuniemi 1994: 49-50.)

6.1.3 Actinomyces

Actinomyces-lajit, yleisimmin *Actinomyces israeli*, ovat rihmamaisia sekä haarautuvia bakteereja, jotka värjäytyvät grampositiivisesti (Koivuniemi 1994: 50; Mäkinen ym. 2012: 1154-1155). Actinomyces-lajeja esiintyy emättimen normaalifloorassa ja ne ovat anaerobisia, ts. aerotolerantteja. Actinomycesten virulenssi on vähäinen, mutta immunosuppressiivinen tila ja kudonsvauriot ovat infektiolle altistavia tekijöitä. (Hedman – Ahola 2010: 239.) Irtosolunäytettä mikroskopoitaessa se muistuttaa tupsumaista pesäkettä, mutta se voi esiintyä myös tiiviinä tulehdussoluja ympäröivänä kimpaleena (Koivuniemi 1994: 50-51; Mäkinen ym. 2012: 1154-1155). Actinomyces-löydöksen yhteydessä tavataan lähes poikkeuksetta sekafloraa, Gardnerellaa ja leukosytoosia. Actinomyces-infektio tavataan usein kierukan käyttäjiltä, sillä actinomyces on tyypillinen opportunisti, joka viihtyy muiden bakteerien infektoimissa ja vahingoittamissa kudoksissa ja absessioiteloissa. (Koivuniemi 1994: 50-51; Nayar – Wilbur 2015:82.) Emättimen aktinomykoosi voi olla oireeton pitkäänkin (Hedman – Ahola 2012: 239).

6.1.4 *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis on siimaeläimiin kuuluva alkueläin, joka on läpimitaltaan 10-30µm ja muodoltaan soikea tai pisaramainen. Irtosolunäytteessä trikomonakset värjäytyvät harmaiksi tai vihertäviksi muodostumiksi, joissa on pieniä punaisia granuloita ja reunan lähistöllä heikosti värjäytyvä tuma. (Koivuniemi 1994: 53; Mäkinen ym. 2012: 1150.) *Trichomonas vaginalis*in siimat tuhoutuvat värjäysprosessissa. Trikomonasinfektion yhteydessä näytteestä on havaittavissa runsaasti sekafloran bakteereja, tulehduseritettä, neutrofiilejä ja kroonisissa infektoissa on havaittavissa myös histiosyyttejä. (Koivuniemi 1994: 53; Nayar-Wilbur 2015: 74.) Epiteelisoluissa on lähes poikkeuksetta havaittavissa pseudoasidofiilistä värjäytymistä, mikä johtuu *Trichomonas*-

bakteerin eritteen emäksisyydestä (Koivuniemi 1994: 53). Nykyisin *Trichomonas vaginalis* on harvinaisempi löydös irtosolunäytteessä (Mäkinen ym. 2012: 1150).

6.1.5 Sienet

Lähes kaikkien vaginan sieni-infektioiden aiheuttajana on hiivasieni, joista yleisimmät edustajat ovat *Candida albicans* ja *Candida glabrata*. Mikroskoopissa sienet näyttävät pieniltä soluilta tai väliseinäisiltä jaokkeellisilta rihmoilta. (Koivuniemi 1994: 51-53; Mäkinen ym. 2012: 1155.) Muodoltaan hiivasolut ovat soikeita ja niitä löytyy usein epiteelisolujen reunoilta. Hiivasolun tunnistamista helpottaa sen värjäytymätön, vaalea solukehä solun ympärillä. (Koivuniemi 1994:51-53; Nayar – Wilbur 2015: 77.) Hiivasieniä tavataan yleensä vain puhtaassa vaginassa, jossa hallitsevana normaalifloorana kasvaa sauvabakteereja (Koivuniemi 1994:51-53). Hiivasienten taudinaiheuttamiskyky on heikko ja oireisen infektion syynä on yleensä paikallinen tai elimistön yleisen immuunijärjestelmäpuolustuksen heikentyminen (Hedman – Ahola 2010: 308).

6.1.6 Herpes

Herpes simplex-virus tyyppi 2 (HSV-2) on yleensä aiheuttajana kun kyseessä on genitaalialueen herpestulehdus, mutta yhä enenevässä määrin myös tyypin 1 virus (HSV-1) aiheuttaa genitaaliherpestä (Hedman – Ahola 2010: 529; Koivuniemi 1994: 57). Herpeksen negatiivinen löydös irtosolunäytteessä ei sulje pois herpesinfektion mahdollisuutta, sillä herpekselle tyypillisiä solumuutoksia esiintyy vain infektion akuutissa vaiheessa, joka kestää vain viikon tai pari (Koivuniemi 1994: 57). Tyypillisiä mikroskoopissa havaittavia löydöksiä ovat epiteeliperäiset lakkamarjamaiset monitumaiset solut, joissa on epäkypsä basofiilinen huntumainen sytoplasma (Koivuniemi 1994: 57; Mäkinen ym. 2012: 1150). Tumat näyttävät sameilta tai jopa ontoilta ja kromatiini on kerääntynyt tuman reunoille. Sytologiset muutokset ovat samanlaisia sekä levy- että lieriösoluissa. (Koivuniemi 1994: 57.)

6.2 Reaktiiviset muutokset

Reaktiiviset muutokset luokitellaan hyvänlaatuisiin solumuutoksiin, joilla ei ole välitöntä vaaraa kehittyä syöväksi.

6.2.1 Inflammaatio

Lievätkin tulehdukset voivat aiheuttaa epiteelisoluissa pieniä muutoksia, kuten pseudoasidofiilistä värjäytymistä ja sytoplasman vakuolisaatiota (Koivuniemi 1944: 55). Emättimen ja kohdunkaulan akuuteissa tulehduksissa on irtosolunäytteessä havaittavissa runsaasti liuskatunaisia leukosyyttejä, yleensä neutrofiilejä. Kroonisissa tulehduksissa on havaittavissa runsaasti histiosyyttejä, jotka voivat vaihdella kooltaan ja muodoltaan. Tyypillisesti histiosyytillä on vakuolisoitunut, vaahtomainen sytoplasma, paksu tumakalvo ja tuma muistuttaa muodoltaan munuaista. (Koivuniemi 1994: 53; Nayar – Wilbur 2015: 60.) Kuukautiskierron pre- ja postmenstruaalisessa vaiheessa leukosyyttejä löytyy runsaammin kuin kierron puolivälissä, joka tulee ottaa huomioon, kun arvioidaan tulehdussolujen määrää näytteessä (Koivuniemi 1994: 53). Akuutti tai krooninen kohdunkaulan tulehdus (cervicitis) voi aiheuttaa tavanomaisten metaplastisten solujen lisääntyneen irtoamisen junktioalueelta, joka on fysiologinen muutos. Epäkypsien, niukkaplasmaisten, tumakooltaan ja -muodoltaan vaihtelevien solujen esiintyminen näytteessä viittaa kuitenkin käynnissä olevaan tulehdusprosessiin. (Koivuniemi 1994: 55.)

6.2.2 Regeneraatio

Regeneratiivisesta, eli uusiutuvasta, solukosta irronneet epäkypsät, pitkulaiset solut esiintyvät usein ryhmittäin, jolloin yksittäisen solun rajat ovat epäselvät. Tumat ovat suurentuneet ja niissä on nähtävissä hyperkromasiaa, koon vaihtelua, nukleolien korostumista tai multippelisuutta. Vilkkaan proteiinisynteesin takia tumajyväset värjäytyvät asidofiilisesti. (Koivuniemi 1994: 9-10, 57.)

6.2.3 IUD:n aiheuttamat muutokset

Kierukan (IUD, intrauterine device) aiheuttamat muutokset liittyvät hyvänlaatuisina pidettyyn ”ärsytykseen”, joka aiheuttaa lieriösolumuutoksia. Solujen koko suurenee, sy-

toplasma on vakuolisoitunutta, tumat ovat pienehköjä ja värjäytyvät tummiksi. (Koivuniemi 1994: 84.)

6.2.4 Follikulaarinen servisiitti

Follikulaarinen servisiitti on yleensä klamydia-infektion aiheuttama tila, joka paranee antibiottihoidon jälkeen (Clement – Young 2008: 85). *Chlamydia trichomatis* aiheuttaa solumuutoksia, jotka ilmenevät gynekologisessa irtosolunäytteessä leukosyyttien lisääntymisenä, metaplastisena atypiana tai endoservikaalisten solujen atypiana. Klamydia-infektio indusoi metaplasiaa ja aiheuttaa kroonisen tulehduksen. Tämän lisäksi klamydia muuntelee immunologista puolustusjärjestelmää, joka voi altistaa suuren riskin onkogeenisien HPV-tyyppien (HPV 16 & 18) aiheuttamille infektioille. (Hedman – Ahola 2010: 295.) Follikulaarisen servisiitin löydöksenä on pyörösolukasaumia, jotka ovat kooltaan ja kypsyyssasteeltaan vaihtelevia lymfosytäärisiä soluja. Servisiitti on tulehdussellinen tila, jolloin näytteessä on havaittavissa myös lymfosyyttejä ja makrofageja. (Clement – Young 2008: 85; Koivuniemi 1994:53-55.)

6.2.5 Sädetyksmuutokset

Sytologisissa näytteissä ei ole havaittavissa eroavaisuuksia sädehoidon tyyppin mukaan. Sädehoidon seurauksena kohdesoluissa esiintyy primaarinen sädereaktio ja joskus myös sekundaarinen myöhäisreaktio. Sädehoidon aiheuttamat solumuutokset riippuvat monesta eri tekijästä, joita ovat esim. annettu annos, hoidon kesto, hoitokertojen väliajan pituus, normaalien ja kasvainsolujen tyypit, solukon erilaistumisaste ja potilas-kohtainen reaktio. (Koivuniemi 1994: 131.) Levyepiteeli- ja lieriöepiteelisoluissa on havaittavissa sädetyksen aiheuttamia muutoksia muutaman viikon tai jopa vuosien päästä sädetyksestä (Clement – Young 2008: 84). Sädetyksen sieto vaihtelee solutyypeillä huomattavasti. Servikaalialueella sädeherkkiä soluja ovat normaalin levyepiteelin basaalisolut. Epäkypsät, huonosti erilaistuneet ja sikiökautiset solut ovat herkempiä sädetykselle kuin hyvin erilaistuneet normaalit ja kasvainsolut. Sädehoito vaurioittaa välittäjä-RNAn ja DNAn synteesiä, häiritsee mitoosiaktiiviteettia ja inaktivoi tuman entsyymijärjestelmää, jonka seurauksena sytoplasmakolloidit koaguloituu ja tumaproteiini denaturoituu. (Koivuniemi 1994: 131.)

Primaarisia sädetysmuutoksia on nähtävissä sekä kasvainsoluissa että normaaleissa soluissa (Koivuniemi 1994: 131). Gynekologisessa irtosolunäytteessä on havaittavissa sytoplasman vakuolisaatiota, joko pieni- tai suurirakkulaista, sekä sytoplasman hajoamista. Solukoko suurenee, solun muoto tulee epämääräiseksi, mutta solurajat pysyvät kuitenkin edelleen terävinä. Tuman koko suurenee ja niitä voi olla kaksi tai useampia. Kun tuman rakenne jää normaaliksi, kromatiini on hienorakeista eikä ole havaittavissa hyperkromasiaa, viittaa löydös hyvänlaatuiseen solumuutokseen. (Clement – Young 2008: 85; Koivuniemi 1994: 131; Nayar – Wilbur 2015: 68-69.) Hyperkromasia, kromatiinin karkeus ja kokkareisuus sekä kromatolyysi viittaavat pahanlaatuisiin solumuutoksiin. Maligneissa soluissa on joskus havaittavissa myös tuman vakuolisaatiota ja/tai nukleolien korostumista. (Koivuniemi 1994: 131.)

Sädetysmuutoksia on selkeästi todettavissa portion ja vaginan kerrostuneessa levyepiteelissä (Clement – Young 2008: 85; Koivuniemi 1994: 132). Sädetys vaikuttaa voimakkaimmin normaaleihin syvän kerroksen soluihin, jolloin solun läpimitta saattaa kasvaa kymmenkertaiseksi ja sytoplasma on vahvasti vakuolisoitunut. Sädetysmuutoksena leukosyytit tunkeutuvat solujen sisään, varsinkin vakuoleihin. Normaali rauhassolukko, varsinkin endoservikaalinen lieriöepiteeli, kestää hyvin sädetystä, kun taas endometriumien ja endoserviksien adenokarsinoomien soluissa on hyvin tunnistettavia sädehoidon merkkejä. (Koivuniemi 1994: 132.)

Sekundaarisia sädetysmuutoksia ovat metaplastisten ja regeneratiivisten epiteelisolujen lisääntynyt määrä. Hoitoajan pidentyessä lisääntyvät myös solumuutokset. Regeneratiivisissa epiteelisoluissa on suurentunut tuma, jossa on aina useita korostuneita nukleoleja. Sytologisen diagnostiikan haasteena on tunnistaa onko muutos maligni. (Koivuniemi 1994: 133.)

7. Levyepiteelisolukon atyyppiset löydökset

Kohdunkaulan invasiivinen levyepiteelisyöpä kehittyy selvästi todettavissa olevien esiasteiden kautta. Esiastemuutoksia kutsutaan dysplasioiksi, ja ne voidaan jakaa lieviin, kohtalaisiin ja vaikeisiin muutoksiin. (Koivuniemi 1994: 61.) Dysplasiolla tarkoitetaan erilaistumisen ja kasvunsäätelyn häiriöitä epiteliallisissa soluissa. Muutokset ovat tunnistettavissa mm. solujen lisääntyneen jakautumisen sekä tumien suurentumisen ja muodonvaihtelun perusteella. (Mäkinen ym. 2012: 113.) Dysplasia on kuitenkin histo-

patologinen termi, jota voidaan käyttää vain kudosuutoksesta. Sytologisessa irtosolunäytteessä dysplasiaa vastaa dyskaryoosi, joka kuvaa tuma-atypioita. Dyskaryoosin esiintyminen solunäytteessä viittaa dysplastiseen muutokseen vastaavassa epiteeliassa kudoksessa. (Koivuniemi 1994: 61.)

Irtosolunäytteen materiaali on valtaosaltaan epiteelin pintakerroksesta irronneita soluja, joiden atyyppisiin muutoksiin soludiagnostiikka pääasiassa perustuu. Dysplastisista epiteelimuutoksista saadaankin tämän takia näytteeseen lähes yksinomaan kypsiä dyskaryoottisia epiteelisoluja. Solujen kypsyminen pintaa kohti jää vajaammaksi sitä mukaa kun epiteeliatypia voimistuu. Tästä johtuen näytteessä havaittavat atyyppiset solut ovat sitä epäkypsempiä mitä vahvempi dysplasia on. (Koivuniemi 1994: 81.)

7.1 ASC-US

ASC-US (Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance) on yleisin poikkeava levyepiteelimuutos, joka löydetään gynekologisesta irtosolunäytteestä. ASC-US:een luokitellaan solumuutokset, joista ei varmuudella voida poissulkea mahdollisuutta LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)- tasoisiin muutoksiin. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 233-234; Nayar – Wilbur 2015: 105.) Joskus ASC-US- luokkaan diagnosoidaan sellaiset näytteet, joissa on havaittavissa LSIL-tasoisia muutoksia, mutta muutosten määrä ei riitä täyttämään LSIL-luokan kriteerejä (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 234).

Tärkein, ja joskus myös ainoa, vihje ASC-US- tason muutoksesta on tuman suureneneminen ja tuma/sytoplasmasuhteen häiriintyminen verrattaessa kypsymisasteeltaan samanlaiseen soluun. (Koivuniemi 1994: 81; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 234; Nayar – Wilbur 2015: 105-107.) Solun tuma saattaa kasvaa 2-3 kertaa suuremmaksi kuin normaalin levyepiteelin tuma (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 234; Nayar – Wilbur 2015: 105).

7.2 ASC-H

ASC-H- (Atypical Squamous Cells – Cannot Exclude an HSIL) ryhmään kuuluvat sellaiset solumuutokset, joista ei varmuudella voida poissulkea mahdollisuutta HSIL- (High grade Squamous Intraepithelial Lesion) tasoisiin muutoksiin (Nayar – Wilbur 2015:

118). ASC-H soluja on näytteessä yleensä havaittavissa vain vähän. Ne esiintyvät yksittäin tai pienissä, alle kymmenen solun ryhmissä. Solut vastaavat kooltaan metaplastisia soluja, mutta niiden tumat kasvavat 1,5-2,5 kertaa suuremmiksi kuin normaalin solun tumat. (Nayar – Wilbur 2015: 118.) Tumat ovat epäsäännöllisen muotoisia ja kromatiini on epätasaisesti jakautunut. Eri asteista hyperkromasiaa on havaittavissa (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 235).

7.3 LSIL

Lievät HPV-infektion aiheuttamat muutokset ja lievä dyskaryoosi kuuluvat Bethesdan luokkaan LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) (Koivuniemi 1994: 68; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 208, 235). LSIL solut esiintyvät näytteessä yksittäin, ryhmissä tai levymäisinä muodostumina (Koivuniemi 1994: 68). Solujen tuma on yleensä selvästi laajentunut, jopa kolminkertaiseksi verrattuna normaaliin soluun. Tämän takia myös tuma/sytoplasma- suhde häiriintyy. Tuman koossa, muodossa ja määrässä on havaittavissa selvää vaihtelua ja solujen tumat voivat olla kaksi- tai useampitumaisia. Nukleoleissa on usein havaittavissa hyperkromasiaa. Kromatiini on tasaisesti jakautunutta, mutta se voi olla karkeaa tai tiheän läpikuultavaa. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 208, 235-236; Nayar – Wilbur 2015: 137-138.)

Spesifisin ja silmäänpistävin HPV-infektion solumuutos on koilosytoosi (Koivuniemi 1994: 69; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 208). Koilosyytti on nimetty Kreikan kielien sanan koilos mukaan, joka tarkoittaa ontelomaista kirkastumaa. Morfologisesti koilosyytti on helposti tunnistettavissa ja se esiintyy useimmiten keskikerroksen levyepiteelisoluissa, varsinkin portion alueella. (Koivuniemi 1994: 69-70.) Tumaa ympäröi sytoplasmainen ontelomainen kirkastuma. Ns. halo-solussa tumaa ympäröi kapea kirkas vyöhyke, mutta koilosyytillä kirkastuma on huomattavasti laajempi. Koilosyytille on ominaista, että sen tuma suurenee ja/tai sen värjäysominaisuudet muuttuvat. Tyypillisesti HPV-infektiossa on havaittavissa kaksi-, kolme-, tai jopa useampitumaisia koilosyyttejä. (Koivuniemi 1994: 69-70; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 208.)

Varsin tyypillisesti HPV-infektion yhteydessä tavataan myös dyskeratoottisia soluja. Niitä esiintyy pääsääntöisesti epiteeli- ja pintasoluissa, mutta joskus niitä havaitaan myös välikerroksessa ja parabasaalialueella. Dyskeratoottiset solut esiintyvät useimmiten levyinä tai pieninä rykelminä, mutta yksittäiset solutkaan eivät ole harvinaisia. Sytoplasma värjäytyy voimakkaan eosinofiilisesti, tumat ovat hyperkromaattisia ja useim-

miten pyknoottisia. (Koivuniemi 1994: 71.) Suurin osa LSIL-tasoisista muutoksista paranee itsestään vuosien kuluessa (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 211).

Lievässä dyskaryoosissa hyperkromasia on usein lievää, kromatiini on hienorakeista tai aavistuksen karkeaa, mutta tasaisesti jakautunutta. Tumien koko saattaa vaihdella ja muodossa voi esiintyä vaihtelua, esim. vähäistä kulmikkuutta ja tumakalvon poimuilua. (Koivuniemi 1994: 81; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 234; Nayar – Wilbur 2015: 105-107.) Lieväksi dyskaryoosiksi diagnosoitu solumuutos häviää usein itsestään. Tällaisissa tapauksissa solumuutos on usein johtunut erilaisista ärsykkeistä, esim. reaktiivisesta epiteelimuutoksesta, epäkypsästä metaplasiaasta tai virusinfektiosta. (Koivuniemi 1994: 81.)

7.4 HSIL

HPV-infektioiden aiheuttamat vahvemmat solumuutokset kuuluvat Bethesdan luokkaan HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion) (Koivuniemi 1994: 68). Koska Bethesdan järjestelmä yhdistää samaan luokkaan keskivaikeat ja vaikeat dysplastiset muutokset, on HSIL- luokassa suurtakin vaihtelua solujen sytologisessa ulkonäössä (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 236).

Keskivaikkeassa dyskaryoosissa solumuutoksia on havaittavissa keskikerroksen ja ulomman parabasaalikerroksen soluissa. Tuma/sytoplasma-suhde on lievään dyskaryoosiin verrattuna selvemmin häiriintynyttä, tuma-atypia on vahvempaa ja hyperkromasia voimakkaampaa. Kromatiini on kuitenkin hienorakeista ja tasaisesti jakautunutta. (Koivuniemi 1994: 81.)

Vahvassa dyskaryoosissa solumuutoksia on havaittavissa parabasaalisoluissa. Tuma/sytoplasma- suhde on suurentunut, tuman kromatiini on runsasta ja rakeist. (Koivuniemi 1994: 81; Nayar – Wilbur 2015: 147.) HSIL löydöksessä solut ovat pienempiä ja sytoplasma on epäkypsempää kuin LSIL löydöksen soluissa. Tuman hyperkromasiaan liittyy tuman koon ja muodon vaihtelua, eikä nukleolia yleensä ole havaittavissa. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 236; Nayar – Wilbur 2015: 147.) Sytoplasman ulkonäössä on paljon vaihtelevuutta. Se voi olla epäkypsää, näyttää pitsimäiseltä tai hienolta ja tiheästi metaplastiselta, tai se voi olla kypsää ja tiheästi keratinisoitunutta. (Nayar – Wilbur 2015: 147.)

Koska parabasaalisolut ovat kooltaan pieniä, ovat vastaavien dyskaryoottisten solujen tumat usein melko pieniä suhteellisesta suurentumisestaan huolimatta. Tällaisen muutoksen erottaminen esim. regeneratiivisesta tai atyyppisesta metaplasiaasta voi olla hankalaa ja vastaavasti epäkypsää regeneratiivista tai metaplastista solukkoa voi erehtyä tulkitsemaan vahvasti dysplastisena. (Koivuniemi 1994: 81; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 220-221.) Pitkän aikavälin seurantatutkimuksissa on tullut ilmi, että hoitamattomista HSIL-löydöksistä 30-50% kehittyi invasiiviseksi syöväksi 30 vuoden kuluessa (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 206).

7.5 Levyepiteelikarsinooma

Invasiivisessa karsinoomassa kasvaimen atyyppinen epiteelisolukko tunkeutuu epiteelin tyvikalvon läpi alla olevaan stroomakudokseen (Koivuniemi 1994: 85). Vaikka Bethesda 2014- järjestelmä ei jaottele levyepiteelisyöpiä, kirjallisuus erittelee kuitenkin keratinisoivan ja ei-keratinisoivan karsinooman (Koivuniemi 1994: 85; Nayar – Wilbur 2015: 179). Irtosolunäytteistä on erotettavissa kolme erilaista sytologista kuvaa, jotka ovat ominaisia kullekin karsinoomatyypille (Koivuniemi 1994: 87).

Keratinisioiva karsinooma saa alkunsa yleensä levyepiteelin muuntumisvyöhykkeen kypsässä metaplastisessa solukossa. Keratinisoivassa karsinoomassa on ominaista keratinisoituneet epiteelikeräset, keratiinihelmet, ja keratinisoituneiden solujen esiintyminen yksittäisinä. Keratinisaatiosta johtuen sytoplasma värjäytyy eosinofiilisesti. Tummat ovat usein hyperkromaattisia. (Koivuniemi 1994: 85.)

Ei-keratinisioiva karsinooma voidaan jakaa vielä pienisoluisen ja suurisoluisen karsinoomaan. Suurisoluisen ei-keratinisioiva karsinooma syntyy lieriöepiteelin alueella levyepiteelimetaplasian kautta. Pienisoluisen ei-keratinisioiva karsinooma syntyy suoraan atyyppisen reservisoluhyperplasian kautta. (Koivuniemi 1994: 85.) Hyperplasiassa solujen määrä lisääntyy (Mäkinen ym. 2012: 106).

Suurisoluisessa ei-keratinisioivassa karsinoomassa tuumoridiateesi on yleensä voimakasta, ts. näytteessä esiintyy ”taustaroskaa” ja vanhaa verta (Koivuniemi 1994: 89; Mäkinen ym. 2012: 1152). Solut ovat kooltaan suurempia ja solukoossa on suurta vaihtelua. Kromatiini on karkearakeista ja epätasaisesti jakautunut. Solut esiintyvät joko yksittäin tai syntiaalisina ryhminä, jolloin yksittäisen solun reunoja on vaikea tunnistaa. (Koivuniemi 1994: 89; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 237.) Sytoplasmaa yleensä

niukasti, se on kirkasta ja se värjäytyy syanofiilisesti. Sytoplasman degeneroitumisesta johtuen sytoplasmattomat tumat ja makronukleolit ovat yleisiä. (Koivuniemi 1994: 89.)

Pienisoluihin ei-keratinisoiva karsinoma muodostuu pienistä ja samanmuotoisista soluista, joissa on niukasti sytoplasmaa tuma/sytoplasma-suhteen häiriintymisestä johtuen. Kuten suurisoluisessakin tyypissä, tuumoridiateesi on runsasta ja solut esiintyvät yksittäin sekä syntiaalisina ryhminä. (Koivuniemi 1994: 89; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011, 237.)

Invasiivisen levyepiteelikarsinoman tärkeimmät kriteerit, jotka erottavat sen dysplasioista, ovat tuumoridiateesi, kromatiinin karkearakeisuus sekä kromatiinin epätasaisuudesta johtuvat kirkastuma-alueet tumassa. Suuret, epäsäännölliset ja multipelit nukleolit ovat myös vahva maligniteetin kriteeri. (Koivuniemi 1994: 89.)

8. Lieriöepiteelisolukon atyyppiset löydökset

Bethesda-järjestelmän mukaan lieriöepiteelisolujen muutokset jaetaan neljään eri luokkaan: 1) atyyppiset lieriösolut, joiden merkitys on epäselvä, 2) atyyppiset lieriösolut, jotka viittaavat neoplasiaan, 3) endoserviksin adenokarsinoma in situ ja 4) adenokarsinoma. Vastauksessa ilmoitetaan myös ovatko solumuutokset peräisin kohdunkaulan kanavasta eli endoserviksistä vai kohdun sisäpinnan limakalvolta eli endometriumilta. (Mäkinen ym. 2012: 1153.) AGC-luokkaan (Atypical Glandular Cells) luokitellaan kaikki (endoserviksin, endometriumin ja määrittämättömän alkuperän) lieriöepiteelisolukon atyyppiset löydökset, jotka eivät täytä kriteerejä adenocarsinomaan. AGC-luokan löydökset luokitellaan edelleen AGC-NOS (Atypical Glandular Cells, Not Otherwise Specied = merkitys epäselvä) ja AGC-FN (Atypical Glandular Cells, Favor Neoplastic = epäily neoplasiasta). (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 238; Nayar – Wilbur 2015: 194-195.) Lieriöepiteelisolukon muutokset ovat huomattavasti harvinaisempia kuin levyepiteelissä, jonka takia niiden tunnistaminen ja diagnosointi voidaan kokea haasteelliseksi (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 239).

AGC-FN sisältää sellaiset tapaukset, joissa sytologiset muutokset viittaavat adenocarsinoma in situun, mutta muutokset eivät ole riittävän voimakkaita varmaan AIS-diagnosiin. Tyypillisesti lieriösoluissa on havaittavissa tuman koon vaihtelua, hyperkromasiaa ja kromatiinin karkeutta. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 239; Nayar –

Wilbur 2015: 200.) Tuma/sytolasmasuhde on suurentunut ja sytoplasman granulaatioita on havaittavissa (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 239; Nayar – Wilbur 2015: 200).

8.1 Endoserviksin adenocarsinoma in situ

Kohdunkaulan adenokarsinoma alkaa joskus intraepiteelisellä vaiheella, jota kutsutaan adenocarsinoma in situ:ksi, (AIS) (Koivuniemi 1994: 91). In situ karsinoomaksi kutsutaan välittömästi invasiivista syöpää edeltää esiastetta (Koivuniemi 1994: 61). Tämä vaihe on yleensä täysin oireeton, ja saattaa kestää 5-6 vuotta, ennen kuin se muuttuu invasiiviseksi syöväksi (Koivuniemi 1994: 91).

AIS-tapauksissa on yleensä havaittavissa lieriösolujen kolmiulotteista ryhmittymistä. Usein on nähtävissä viuhkamaista muodostumista. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 239-240; Mäkinen ym. 2012: 1153.) Yksittäiset endoserviksin lieiriöepiteelisolujen tumat ovat muodoltaan pyöreitä, ovaaleja tai pitkulaisia. Kromatiini on kokkareista ja mitoottisia soluja on myös havaittavissa. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 239-240.) Adenocarsinoma in situ-tapauksissa ei ole todettavissa tuumoridiateesia, mikä selvästi erottaa sen adenokarsinoomasta (Koivuniemi 1994: 97).

8.2 Endoserviksin adenokarsinoma

Adenokarsinoma syntyy yleensä endoserviksin lieiriöepiteelistä ja ulottuu joskus laajalti myös ektoserviksin puolelle. Kasvain voi saada alkunsa myös syvältä endoserviksin limakalvopoimusta, polyypista tai endometriosisipesäkkeestä. (Koivuniemi 1994: 93.)

Tunnusomaista kohdunkaulan adenokarsinoomalle on solujen ja solurykelmien suuri lukumäärä irtosolunäytteessä. Solurykelmät voivat muodostua löyhistä solulevyistä tai kookkaista ja tiivistä solukasoista, mutta toisaalta adenokarsinoomasolut voivat esiintyä myös yksittäin. Sekä solu- että tumakoko on suurempi kuin vastaavassa normaalissa lieiriöepiteelisolussa. (Koivuniemi 1994: 95; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 240.)

Degeneraatio vaikuttaa selvästi adenokarsinoomasolujen ulkonäköön, jolloin sytoplasma häviää osaksi tai kokonaan, ja josta johtuen näytteessä on paljaita sytoplasmatomia tumia tai tumarykelmiä. Tumakasojen ruusukemaista järjestäytymistä tyhjän kes-

kustan ympärille kutsutaan termillä ”rosette”. Irtosolunäytteessä havaittavat degeneroituneet atyyppiset solut ja sytoplasmattomat tumat viittaavat usein siihen, että adenokarsinoma sijaitsee korkealla endoserviksissä. Hyvin säilyneet karsinomasolut taas antavat viitteitä siitä, että adenokarsinoma on lähtöisin serviksistä. (Koivuniemi 1994: 95-97.)

Endoservikaalisessa adenokarsinoomassa hyperkromasia on usein voimakasta. Kromatiinirakenne on kokkareista, ja nukleolit ovat suurentuneet. Tuma-/sytoplasma suhde on suurentunut. (Koivuniemi 1994: 97; Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 240.) Sytoplasmän asidofiilinen värjäytyminen on usein ominaista. Näytteessä on havaittavissa nekroottinen solutausta. Tuumoridiateesi koostuu fibriinipitoisesta eritteestä, jossa on leukosyyttejä, histiosyyttejä, hajonneita verisoluja ja pieniä, tumattomia nekroottisia soluja. (Koivuniemi 1994: 97.)

Hyvin erilaistuneen adenokarsinooman erottaminen benigneistä muutoksista saattaa aiheuttaa hankaluuksia diagnostiikassa. Hyvänlaatuisten löydösten tunnusmerkkejä ovat, että muutoksessa ei ole havaittavissa tuumoridiateesia sekä solujen hunajakennomainen rakenne, jolloin solujen keskinäinen koheesio ja polariteetti ovat säilyneet. Tästä syystä malignit solut esiintyvät näytteessä useammin yksitellen. (Koivuniemi 1994: 97-98.)

8.3 Endometriumien adenokarsinoma

Endometriumilta peräisin olevaa solukkoa esiintyy gynekologisessa irtosolunäytteessä tavanomaisesti vain kuukautisvuotojen yhteydessä (Koivuniemi 1994: 105). Endometriumsolujen erottaminen endoserviksin soluista voi olla haastellista. Hyviä tunnuspiirteitä niiden erottamiseen on endometriumien adenokarsinomasolujen niukka esiintyminen ja solurykelmien järjestäytyminen enemmän pyöreään kuin suorakulmaiseen muotoon. (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 240.)

Papa-näytteen diagnostinen osuvuus endometriumkarsinoomassa on parhaimmillaan vain noin 50-60%. Tämä johtuu siitä, että syöpä saattaa sijaita kaukana näytteenottokohdasta, solujen välinen hyvä koheesio vähentää solujen irtoilemista, ahtautunut endoserviks estää kohtuontelon eritteen poistumisen ja endometriumsoluja löytyy irtosolunäytteestä niukasti. (Koivuniemi 1994: 105.) Endometriumilta peräisin olevat polyyppit, krooninen endometriosis, kierukan käyttö, endometriumien hyperplasia ja endomet-

riumien adenokarsinooma aiheuttavat samantyyppisiä atyyppisiä muutoksia soluihin, jotka myös vaikuttavat diagnostiseen osuvuuteen (Nayar – Wilbur 2015: 208).

Endometriumin adenokarsinoomassa solut ovat tyypillisesti kerääntyneet noin 5-10 solun ryhmiin. Tumat ovat suurentuneet ja niissä on havaittavissa lievää hyperkromasiaa. Kromatiini on yleensä tasaisesti jakautunut. (Nayar – Wilbur: 2015: 207-208.) Sytoplasmassa on havaittavissa vakuolisaatiota ja se värjäytyy syanofiilisesti (Kurman – Ellenson – Ronnett 2011: 240; Nayar – Wilbur 2015: 207-208).

9. Virtuaalinen oppimateriaali

Tämän opinnäytetyön tuotos, virtuaalinen mallilasiarkisto, tuotetaan 3D HISTECH CaseCenter-ohjelmaan. Digitaalinen oppimateriaali on mikä tahansa digitaalisessa muodossa oleva opetusaineisto, jota on tarkoitus käyttää jonkun tietyn aihepiirin opiskelua varten (Meisalo – Sutinen – Tarhio 2003: 151). Verkko-oppimateriaaliksi voidaan luokitella kaikki sellainen oppimateriaaliksi tarkoitettu sisältö, joka on verkossa saatavilla (Ilomäki 2012; 5).

Virtuaalisessa muodossa oleva oppimateriaali on tyypillisimmillään itseopiskelumateriaalia. Itseopiskelumateriaali tulee suunnitella pedagogisesti ja ilmaisullisesti toimivaksi, havainnolliseksi ja mukaansa tempaavaksi. (Alamäki – Luukkonen 2002; 28.) Pitkien tekstien lukeminen näytöltä on hidasta ja hankalaa, jonka takia verkkoympäristössä tekstejä yleensä silmäillään sen sijaan, että niitä luettaisiin läpi sanasta sanaan. Kuvat, videot, podcastit ja blogit ovat osa arkipäiväämme, joten on luonnollista hyödyntää niitä myös opetuksessa. (Suominen – Nurmela 2011: 67-68.) Tekstejä käytettäessä on kiinnitettävä huomiota otsikointiin, sillä sen perusteella lukija tekee päätöksen, kiinnostako häntä lukea koko testi. Itse tekstin on hyvä olla lyhyt ja siinä tulisi pystyä kertomaan olennaiset, lukijaa kiinnostavat asiat. (Suominen – Nurmela 2011: 79.) Teknologia tarjoaa pääsyy laajempiin ja joustavampiin oppimisresursseihin kuin se, mitä perinteisissä luokka- tai luentotiloissa on tarjolla (Kuuskorpi 2015; 32). Digitaalisuus ei kuitenkaan lyhennä sitä aikaa, joka ihmiseltä menee esimerkiksi kuvan katsomiseen niin että sen ymmärtää (Alamäki – Luukkonen 2002: 147).

Virtuaalisen oppimateriaalin avulla osaamisen kehittämistä voidaan ajoittaa juuri siihen tilanteeseen kun tietoa ja uutta osaamista tarvitaan (Alamäki – Luukkonen 2002; 26).

Virtuaalisesta oppimateriaalista on mahdollista käydä tarkastamassa ja kertaamassa asioita, tai niitä voidaan käyttää toiminnan tukena ongelmanratkaisutilanteissa (Alamäki – Luukkonen 2002; 96).

Organisaation henkilöstökoulutus on kaikkein laajin digitaalisten keinojen sovellusalue. Sen avulla voidaan hoitaa sellaisia koulutus- ja kehitystarpeita, joita organisaation oma henkilöstö on opastanut ja opettanut uudet asiat jokaiselle uudelle työntekijälle erikseen. (Alamäki – Luukkonen 2002: 36.) Digitaaliset välineet toimivat organisaation toimintoja tiedollisesti ruokkivana järjestelmänä. Organisaation oma henkilöstö tarvitsee jatkuvasti uusia tietoja, joten osaamista ja oppimista voidaan tukea mainiosti digitaalisin keinoin. Tällaisissa tilanteissa digitaaliset välineet jakavat, tuottavat sekä siirtävät tietoa ja osaamista organisaatiossa. (Alamäki – Luukkonen 2002: 28.)

Virtuaalisten keinojen hyöty saadaan erityisesti siitä, jos koulutustarve on satunnaista, koulutettavien määrät vaihtelevat ja koulutettavat sijaitsevat fyysisesti eri paikoissa (Alamäki – Luukkonen 2002: 37). Verkossa tapahtuvan oppimisen etuna on ennen kaikkea sen joustavuus aikataulujen ja ajankäytön suhteen. Kun koulutuspäivät eivät vaadi etukäteen päätettyjä päivämääriä, eikä kaikkea materiaalia tarvitse opiskella, saati suorittaa, yhdellä kertaa, on sopivan ajankohdan löytyminen helpompaa. (Alamäki – Luukkonen 2002: 43.) Verkon kautta jaettu koulutus antaa liikkumavaraa ja joustavuutta jokaiselle luoda oma henkilökohtainen opiskeluaikataulu (Alamäki – Luukkonen 2002: 49).

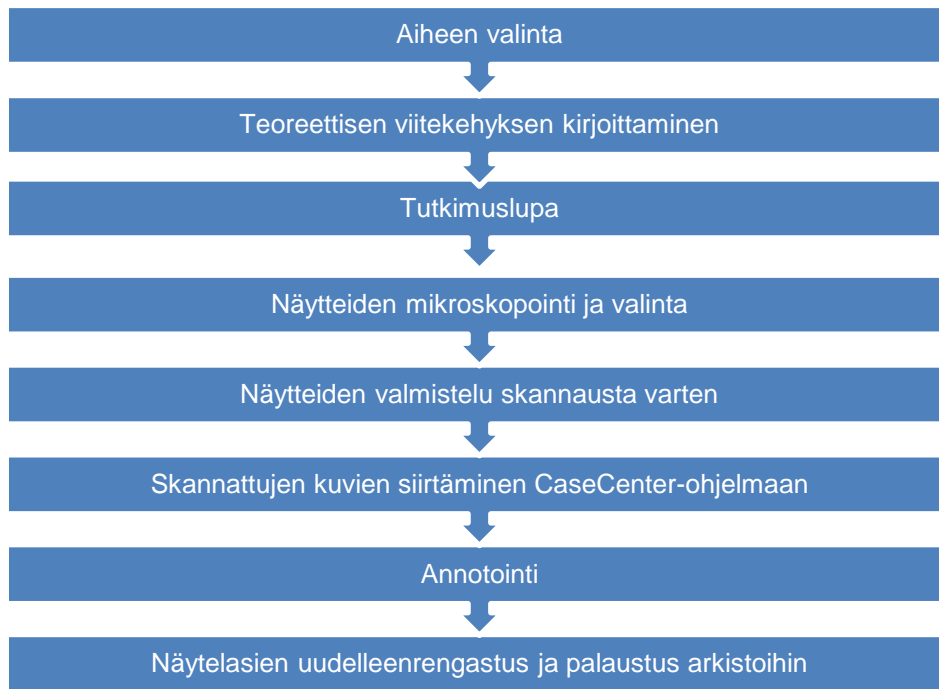
Virtuaalisen oppimateriaalin tuottaminen on aina investointi. Siitä aiheutuvat kustannukset tulee laskea useamman vuoden jaksolle, ottaen huomioon käyttäjämäärän ja siitä saatavan ajallisen hyödyn. Käyttäjäkohtaiset kustannukset saadaan sitä pienemmiksi, mitä enemmän käyttäjiä sillä on. (Alamäki – Luukkonen 2002: 46.)

Virtuaalisten opetusvälineiden käytön kannalta oppimisen psykologian keskeisin termi on opiskelumotivaatio (Meisalo – Sutinen – Tarhio 2003: 35.). Motivaatiolla on suuri merkitys siihen miten opimme, sillä opimme ja muistamme sen, mikä herättää mielenkiintomme ja kiinnittää huomiomme (Kuuskorpi 2015: 27). Oppimismotivaatio ja opiskelun mielekkyys syntyy oppimateriaalin kerrontatavasta, esitetyistä tilanteista ja tapauksista sekä opetuksellisesta rakenteesta. Millainen oppimateriaalin opetuksellinen rakenne on, riippuu paljon opetettavan tiedon tyypistä ja luotettavuudesta sekä opittavan asian laajuudesta ja syvyydestä. (Alamäki – Luukkonen 2002: 107.) Tästä huolimatta

virtuaalisen oppimateriaalin sisällöntuotannossa käytettävissä pedagogisissa menetelmissä on yhteisiä periaatteita, jotka tulisi ottaa huomioon. Oppijan on saatava olla aktiivisessa roolissa, jolloin hänellä on mahdollisuus tehdä päätelmiä ja valintoja sekä kokeilla erilaisia asioita. Opittavien asioiden liittäminen todellisiin tilanteisiin tai konkreettisiin esimerkkeihin antaa asioille merkityksen. Oppijalle tulisi esittää kysymyksiä, joihin hän hakee vastauksia ja selityksiä. Jotta oppijan omassa mielessä syntyisi audiovisuaalinen esitys, tulisi oppimistapahtuman tukea opittavan asian herättämiä tunteita, mielikuvia, asenteita ja arvoja. (Alamäki – Luukkonen 2002: 111.) On olemassa useita pedagogisia menetelmiä ja malleja, mutta kaikki eivät sovellu käytettäväksi itseopiskelumateriaalin kanssa (Alamäki – Luukkonen 2002: 111).

10. Virtuaalisen mallilasiarkiston toteutus

Opinnäytetyön aiheen vahvistuksen jälkeen olin yhteydessä opinnäytetyöprosessiani ohjaavaan opettajaan, sekä HUSLAB Kymenlaakson patologian laboratorion osastonhoitajaan. Tapaaminen patologian laboratoriossa tapahtui viikolla 15, jolloin kävimme osastonhoitajan ja esitarkastajan kanssa läpi opinnäytetyön alustavaa suunnitelmaa. Tapaamisessa tarkentui millaisia solumuutoksia mallilasiarkistoon on tarve saada. Tämän perusteella oli mahdollista alkaa työstämään opinnäytetyön teoreettista viitekehystä. Opinnäytetyön suunnitelma on hyväksytty kesäkuussa 2018 ohjaavan opettajan toimesta, jonka jälkeen haettiin tutkimuslupaa HUSLABilta. Tutkimuslupa saatiin elokuussa 2018, jonka jälkeen opinnäytetyön toteutus voitiin aloittaa. Oheinen kaavio (Kuvio1) havainnollistaa opinnäytetyöprosessin etenemisen.



Kuvio 1: Opinnäytetyön eteneminen

Mallilasiarkiston toteutus aloitettiin käymällä läpi esitarkastajan kanssa, millaisia gynekologisen irtosolunäytteen muutoksia digitaalisessa mallilasiarkistossa olisi hyvä olla. Sisältöalueet käytiin läpi patologin kanssa, joka ehdotti mallilasiarkistoon lisättäväksi myös deskvammoituvan endometriumin ja tuubametaplasian muutokset.

HUSLAB Kymenlaakson patologian 3D HISTECH Panoramic Desk-laitteella tehtiin koeskannaus gynekologisilla irtosolunäytelaseilla. Osa näytelasien alueista jäi kuitenkin epäteräviksi. Skanneri on käytössä histologisten näytteiden skannausta varten, joten asetuksia ja säätöjä muokkaamalla tehtiin vielä uusi koeskannaus. Laitteen kapasiteetti eri tasoissa olevien solujen skannaukseen ei siltikään ollut riittävä. Tämän vuoksi näytelasien skannaus päätettiin ostaa alihankintana ja siihen liittyvistä kuluista vastaa HUSLAB.

10.1 Aineisto

Aineisto koostuu oikeiden potilaiden gynekologisista irtosolunäytteistä, jotka ovat siveilynäytteen muodossa. Näytteet ovat värjätty Papanicolaoun menetelmän mukaan, kalvopäällystetty, esitarkastettu ja muutoskohdat rengastettu sekä patologi on antanut niistä lopullisen sytologisen diagnoosin. Digitaalisessa mallilasiarkistossa käytettävät näytelasit tulevat Meilahden patologian laboratorion mallilasiarkistosta sekä potilasnäytearkistosta ja Kymenlaakson patologian laboratorion mallilasiarkistosta sekä potilasnäytearkistosta. Saimme opinnäytetyönä suoritettavaa digitaalista mallilasiarkistoa varten käyttöön Meilahden patologian laboratorion vuonna 2016 kootun gynekologisten irtosolunäytteiden mallilasiarkiston. Tästä arkistosta on työhön valittu 12 näytelasia. Meilahden patologian laboratorion potilasnäytearkistosta on pyydetty opinnäytetyön toteuttamista varten yksi näytelasi. Kymenlaakson patologian laboratorion mallilasiarkistosta on työhön valittu 5 näytelasia. Kymenlaakson patologian laboratorion potilasnäytearkistosta on valittu työhön 22 näytelasia. Digitaalista mallilasiarkistoa varten on valittu yhteensä 40 näytelasia.

Näytelasien valinta on ollut opinnäytetyön toteutuksen aikaa vievin vaihe, sillä jokainen näytelasi on yksitellen tarkasteltu yhdessä esitarkastajan kanssa. Näytelasien valinta on suoritettu viikoilla 31-33. Digitaalista mallilasiarkistoa varten on haluttu löytää mahdollisimman edustavat ja hyvänlaatuiset näytelasit. Edustavien näytelasien kriteereinä on käytetty mm. näytteen tarpeeksi ohutta siveilyä, solujen tasaista värjäytyvyyttä, artefaktin vähyyttä ja muutossolujen riittävän suurta määrää. Oman hankaluutensa työhön toi se, että näytelasien värjäytyvyys on laboratorikohtaista. Meilahden patologian laboratoriossa värjättyjen näytelasien solut näyttäytyvät mikroskoopissa enemmän punertavina, kun taas Kymenlaakson patologian laboratoriossa suositaan enemmän sinertävää värjäytyvyyttä.

Näytteiden tarkastelussa käytetty mikroskooppi on tehdasköhleröity. Näytteen tarkastelu aloitettiin näytelasin ympyröidyistä kohdista. Muutosalueet käytiin läpi aloittaen vaginan sivuformiksista, kohdun suun muuntumisalueelta ja lopuksi kohdunkaulakanavasta. Näytelasin mikroskopointi aloitettiin käyttämällä 10x suurennosta. Muutoskohtia tarkasteltiin 40x suurennoksella.

Näytelasien tarkastelu päätettiin aloittaa Meilahden patologian mallilasiarkiston laseista. Tämä mallilasiarkisto on toteutettu opinnäytetyönä 2016 ja se sisältää 85 kpl malli-

laseja gynekologisen irtosolunäytteen levyepiteelimuutoksista. (Räbinä – Savikko 2016.) Mallilasiarkistosta on mikroskoipoitu yhdessä esitarkastajan kanssa kaikki 85 näytelasia, joista 12 näytelasia on valittu digitaalista mallilasiarkistoa varten. Meilahden patologian mallilasiarkistosta on valittu seuraavat muutokset: atrofia, regeneraatio, ASC-US (atyyppinen metaplasia), ASC-US (HPV-viitteellinen), ASC-H, LSIL (koilosyytit), HSIL (keskikerros), HSIL (syväkerros), levyepiteelikarsinooma, endoserviksin atypia (merkitys epäselvä) ja endoserviksin atypia (epäily neoplasiasta).

Seuraavaksi tarkastelimme laseja Kymenlaakson patologian laboratorion mallilasiarkistosta. Näytteitä mikroskoipoitiin yhteensä 40 kpl, joista 5 näytelasia valittiin digitaalista mallilasiarkistoa varten. Kymenlaakson patologian laboratorion mallilasiarkistosta on valittu seuraavat löydökset: *Actinomyces*, *Trichomonas*, Sieni (*Leptothrix*, *Candida glabrata*), Herpes ja LSIL (dyskaryoosi).

Puuttuvia löydöksiä lähdettiin etsimään Kymenlaakson patologian laboratorion QPATI-ohjelmalla. QPATI-haku tehtiin ohjelman vakioraporttihauulla, josta valittiin poiminta. Sopivia näytelaseja haettiin luokitusta vastaavilla hakusanoilla, jolloin rajaavimpana ehtona käytettiin diagnoosia. Hakuja tehtiin myös vapailla hakusanoilla, sillä esim. ”sytolyyysi” ei ole luokitus, jolloin rajaavimmaksi ehdoksi valittiin vapaa hakusana. Haimme näytelaseja pääsääntöisesti vuosilta 2016-2018. Jos hakukriteerejä vastaava näytettä ei löytynyt, tai näyte ei mikroskopiinnissa tuntunut riittävän laadukkaalta mallilasiarkistoa varten, pidennettiin aikarajaa ensin 5 vuotta ja tämän jälkeen tarvittaessa vielä 10 vuotta taaksepäin. Trichomaksen ja herpseksen osalta on digitaaliseen mallilasiarkistoon jouduttu valitsemaan lasit, jotka ovat vuosilta 2007 ja 2008, sillä nämä löydökset ovat gynekologisessa irtosolunäytteessä harvinaisempia. Toinen tärkeä valintakriteeri oli patologin varmistama diagnoosi irtosolunäytteestä. Mikroskoipoitavaksi valitut näytelaset haettiin potilasnäytearkistosta. Näytelasin paikalle laitettiin näytenumerolla varustettu tunniste, jolloin näytelasin palauttaminen omalle paikalleen helpottui. QPATI-hakutuloksen perusteella mikroskoipoitiin 1-6 lasia/muutos, joista yksi valittiin digitaalista mallilasiarkistoa varten. QPATI:a hyödyntäen valittiin Kymenlaakson patologian laboratorion potilasnäytearkistosta 22 näytelasia digitaalista mallilasiarkistoa varten. Valitut muutokset ovat: sytolyyysi, Bakterielli vaginoosi (clue-solut), sekafloora, *Trichomonas*, sieni (rihmasieni ja *Candida*-laji), inflammaatio, epäkypsä metaplasia (kaksi näytelasia), IUD:n aiheuttama muutos, deskvammoituva endometrium, tuubametaplasia, follikulaarinen servisiitti, HSIL, endoserviksin adenokarsinoma in situ (keskikerros), endomet-

riumien atypia (merkitys epäselvä), endometriumin atypia (epäily neoplasiasta) ja endometriumin adenokarsinooma.

Endoserviksin adenokarsinooma on harvinainen löydös, eikä sitä usein vastata irtosolunäytteestä. Tästä löydöksestä on pyydetty näytelasi Meilahden patologian laboratorion kautta.

Kun kaikki 40 näytelasia oli valittu, täytyi ne valmistella skannausta varten. 6 kpl näytelaseja päällystettiin uudelleen niissä esiintyvien ilmakuplien takia. Skannausta varten näytelaseilta piilotettiin henkilötiedot. Näytelasien hiospäähän, jossa henkilötiedot ovat, liimattiin tarra. Tarraan on merkitty skannausta varten luotu näytelasin juokseva numero sekä potilasnäytteen oma näytenumero. Jotta tarrat olisivat siistit ja yhteneväiset, suoritettiin kirjoitus tarrakirjoittimen avulla. Käytetyt tarrat ovat kalvopäällystettyjä, jolloin esim. muste ei pääse leviämään ja vahingoittamaan luettavuutta. Yleissääntönä pidetään, ettei esitarkastajan näytelasille tekemiä merkintöjä saa poistaa. Koska näytelaseit skannataan kauttaaltaan, eikä vain tiettyä kohtaa lasilla, päädyttiin kuitenkin merkintöjen poistoon. Tällöin kuvista saadaan edustavan näköisiä. Merkintöjen poistoa puoltaa myös se, että digitaalista mallilasiarkistoa voitaisiin hyödyntää myös opetuskäytössä, jolloin objektilasille valmiiksi merkityt muutoskohdat eivät ole tarkoituksenmukaisia. Näytelaseista otettiin valokuvat, jotta esitarkastajien tekemät merkinnät on helpompi löytää myöhemmin ja lisätä lasille, kun ne palautuvat takaisin laboratorioon skannauksesta. Valokuva on säilytetty esitarkastajan tietokoneella salasanasuojatussa kansiossa. Näytelaseilta poistettiin esitarkastajien tekemät ympyröinnit ja lasit pyyhittiin puhtaiksi alkoholilla.

Skannausta varten mallilaseista tehtiin myös Word-dokumentti (katso liite 3), johon on kirjattu löydös, potilasnäytenumero, skannauksessa käytettävä suurennos sekä näytteen kliiniset esitiedot. Esitiedot on poimittu Q-Pati-ohjelmistosta jokaiselle näytteelle erikseen. Poiminta tehtiin yhdessä esitarkastajan kanssa. Kliinisiä esitietoja ovat mm. potilaan ikä, oireet, aiemmat papa- ja histologiset vastaukset sekä potilaan muut oleelliset sairaudet (esim. syöpähoidot). Neoplastisista löydöksistä etsittiin myös näytteen histologinen vastaus.

10.2 Annotointi

Lasien skannaus tapahtui alihankintana. Skannatut kuvat vietiin CaseCenter-ohjelmaan, johon niille luotiin oma kansio, sytologian mallilasiarkisto. Kuvat olivat valmiiksi sellaisessa tallennusmuodossa, että näytelasit saatiin suoraan avattua CaseCenter-ohjelmalla. CaseCenter on serveripohjainen ohjelma, joka on suunniteltu vastaamaan digitaalisen patologian tarpeisiin. Se tarjoaa tallennustilaa sekä makroskooppisille kuville että digitaalisille näytelaseille. CaseCenterin käyttö vaatii lisenssin, jonka avulla sinne ladattuja kuvia on mahdollista muokata, merkata ja jakaa eteenpäin esimerkiksi konsultaatiota varten. (CaseCenter 2018.)

Digitaalisen malliarkiston käyttäjät pääsevät työtilaan omilla tunnuksillaan. Näytteitä pääsee katselemaan mikroskooppimaisesti. Mallilasiarkistossa on yhteensä 40 näytettä. Yhtä näytettä klikkaamalla saadaan esiin yksittäinen näyte lähempää tarkastelua varten.

Annotointi, eli merkitseminen, aloitettiin kuvien uudelleennimeämisellä, jotta kuvat saatiin haluttuun järjestykseen. Kuvat on nimetty niin, että ensimmäisenä on numero ja tämän jälkeen näytteessä oleva löydös. Kuvan tietoihin on mahdollista kirjoittaa lisätietoja. Tähän kohtaan on kirjoitettu näytteen kliiniset esitiedot, esim. ikä, oireet ja mahdolliset aiemmat muutokset. Potilaan ikä on näytteenottohetkellä kirjattu ikä.

Jokainen mallilasi on yksitellen annotoitu yhdessä esitarkastajan kanssa. Yksittäisen mallilasin tarkastelun alunäkymänä on koko ruudun kokoinen kuva näytelasista, jossa näkyy ympyröillä tai nuolilla merkityt kohdat. Annotaatioita klikkaamalla, kuva suurentuu automaattisesti merkityn solun tai soluryhmän kohdalle. Kuvaa on mahdollista liikutella pysty- ja poikkisuunnassa tietokoneen hiirellä. Mallilasia on mahdollista tarkastella maksimissaan 80-kertaisella suurennoksella. Suurennosta pystyy muuttamaan tietokoneen hiiren rullanäppäimellä tai ruudun yläreunassa olevalla skaalaimella. Tuplaklikkaamalla hiiren vasemmanpuoleista näppäintä kuva muuttuu alunäkymäksi, jossa näkyy koko ruudun kokoinen kuva näytteestä.

Annotointeja on pyritty tekemään vähintään 3 kappaletta yhtä näytelasia kohden. Mallilasin tarkastelu on tehty samalla tavalla kuin lasien oikeaoppinen mikroskopointi. Muutosalueet on käyty läpi aloittaen vaginan sivuformiksista, siirtyen kohdun suun muuntumisalueelle ja lopuksi tarkasteltiin aluetta, jossa näyte on otettu kohdunkaulankana-

vasta. Annotoinnit on tehty joko rengastamalla soluryhmä tai merkitsemällä yksittäinen solu nuolella. Jokainen annotointi on nimetty. Mahdollisuuksien mukaan nimeämisessä on pyritty lyhyesti myös kuvailemaan muutosta. Koska mallilasit on valittu löydösten perusteella, on annotoinnissa keskitytty vain yhteen löydöksen näytelasia kohden. Mallilasiarkisto on luotu mikrobiologisia ja atyyppisiä löydöksiä varten, jolloin esimerkiksi normaaleja levyepiteelisoluja ei ole merkitty. Annotoinnit on myös mahdollista piilottaa näkyvistä, jolloin mallilasiarkistoa pystyy hyödyntämään harjoitustarkoituksessa.

Skannauksen jälkeen näytelasit lähetettiin takaisin laboratorioon. Näytelaseilta poistettiin skannausta varten tehdyt tarrat. Näytelasin potilastiedot tummennettiin lyijykynällä tarvittaessa. Näytelasit mikroskoipoitiin uudelleen ja niihin merkittiin muutokset renkailla, jotka vahvistettiin mustalla tussilla. Meilahden patologian laboratorion arkistoihin näytelasit pakattiin lähettämistä varten. Kymenlaakson patologian laboratorion arkistoihin kuuluvat näytteet palautettiin omille paikoilleen lasiarkistoon.

11. Pohdinta

Tämän opinnäytetyön tuotoksena syntyi HUSLABin verkkoalustaan virtuaalinen mallilasiarkisto: sytologian mallilasiarkisto. Opinnäytetyö on toteutettu toiminnallisena opinnäytetyönä, jonka tuloksena virtuaalinen mallilasiarkisto syntyi. Opinnäytetyössäni mikroskopoin näytelaseja, valmistelin näytelasit skannausta varten, loin kansion mallilasiarkistolle, annotoin ja kuvasin löydöksiä lyhyesti sanallisesti.

Opinnäytetyön tekemisen prosessia on arvioitu SWOT-analyysillä (L 4). Opinnäytetyön tekemisen kannalta vahvuuksia ovat olleet bioanalyytikon koulutus, aiemmin hankittu kokemus laboratoriotyöskentelystä, oppilaitoksen tarjoamat opinnäytetyön työpajat sekä toimeksiantajan hyvä ohjaus läpi koko opinnäytetyöprosessin. Opinnäytetyön tekemisen kannalta heikkouksina oli patologian alan vähäinen tuntemus. Siirryin kuitenkin jo opinnäytetyötä aloittaessani patologian laboratorioon osa-aikaisesti töihin, jonka avulla sain lisättyä patologian laboratoriotyöskentelyn osaamistani. Opinnäytetyön mahdollisuuksiin kuuluu se, että HUSLABin laboratorioihin tarvittiin nykyaikainen oppimateriaali gynekologisia irtosolunäytteitä varten. Työn tuloksena syntynyt digitaalinen mallilasiarkisto on helppokäyttöinen ja tarkoituksenmukainen. Sitä on helppo tarvittaessa päivittää ja sitä on mahdollista laajentaa suuremmaksi oppimisympäristöksi. Suurin uhka opinnäytetyön tekemisessä oli aikataulun niukkuus, josta johtuen opinnäytetyön

tekoprosessi on ollut tiivis. Teoriaosuuden kirjoittaminen on laajuutensa takia vienyt odotettua enemmän aikaa. Työn toiminnallisen osuuden aikataulutukseen ovat vaikuttaneet mm. tutkimuslupien hakuprosessit ja alihankintana suoritettu näytelasien skannaus. Tutkimuslupan hakuprosessiin meni aikaa reilu kuukausi, joka viivästytti näytelasien mikroskopoinnin aloittamista. Alihankintana suoritettu näytelasien skannaus ja kuvien siirtyminen CaseCenter-ohjelmaan kesti myös odotettua kauemmin, joka taas viivästytti annotoinnin aloittamista. Opinnäytetyö onnistui kuitenkin suunnitelmien mukaisesti ja vastaa odotuksia.

11.1 Opinnäytetyön eettisyys

Opinnäytetyöprosessissa on noudatettu hyvän tutkimuskäytännön periaatteita, alan ammattieettisiä ohjeistuksia ja lainsäädäntöä. Olen perehtynyt tutkimuseettisen neuvottelulautakunnan (TENK) ohjeisiin ja hyvän tieteellisen kirjoittamisen periaatteisiin. Tässä opinnäytetyössä eettisyyttä pohditaan tutkimustyön eettisyyden ja bioanalyttikon eettisten ohjeiden avulla. Kehittämistyön eettisyys on otettu huomioon kaikissa opinnäytetyöprosessin vaiheissa. Bioanalyttikon eettiset ohjeet on laatinut Suomen bioanalyttikkoliitto ry. Ohjeet toimivat periaatteina bioanalyttikkojen työskentelylle. Opinnäytetyön raportti kuvaa opinnäytetyön prosessin edistymistä mahdollisimman tarkasti, jotta lukija pystyy seuraamaan tehtyjen päätösten loogisuutta.

Tutkimus- ja kehittämistyön eettisiin kysymyksiin sisältyy selvitys kehittämishankkeeseen liittyvistä oikeudellisista kysymyksistä sekä tarvittavista sopimuksista (Ojasalo ym. 2009: 48). Tämä opinnäytetyö ei tarvinnut eettisen toimikunnan lupaa, sillä tässä tutkimuksessa käytettävät näytteet ovat vanhoja potilasnäytteitä, joista on jo tehty Pt-Papamääritys. Tämän opinnäytetyön kohdalla oikeudellisiin kysymyksiin liittyy esim. tuotoksen omistusoikeudet, tekijänoikeudet sekä se, kenellä on oikeus muokata oppimateriaalia tulevaisuudessa. Kehittämistyölle on saatu tutkimuslupa HUSLABista oppilaitoksessa hyväksytyn opinnäytetyösuunnitelman jälkeen. Opinnäytetyönä syntyneen tuotoksen kaikki oikeudet ovat yksinomaan HUSLABilla. Metropolia ammattikorkeakoulu, opinnäytetyön toimeksiantaja ja opiskelija ovat solmineet keskenään kirjallisen sopimuksen opinnäytetyön toteuttamisesta ja sen tuotoksesta ennen projektin alkamista.

Opinnäytetyön tuotoksena on verkko-pohjainen oppimateriaali laboratoriohoitajille ja bioanalyttikoille. Tämän vuoksi kehittämistyön eettisten ohjeiden lisäksi on huomioitu

bioanalyytikon eettiset ohjeet. Bioanalyytikon eettiset ohjeet muodostuvat terveydenhuollon yhteisistä eettisistä periaatteista sekä kliinisen laboratoriotyön eettisistä periaatteista. (Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017.)

Bioanalyytikon eettistä toimintaa ohjaa ensisijaisesti kliinisen laboratoriotyön eettiset periaatteet. Bioanalyytikon tai laboratoriohoitajan ensisijainen tavoite on asiakkaan hyvinvoinnista huolehtiminen ja hänen oikeuksiensa kunnioittaminen. Lisäksi bioanalyytikon/laboratoriohoitajan velvollisuuksiin kuuluu oman ammattitaidon ylläpitäminen ja kehittäminen, työtään koskevien lakien, standardien, suositusten ja määräyksien noudattaminen sekä laboratoriotutkimusten laadusta ja luotettavuudesta vastaaminen kaikissa laboratoriotutkimusprosessin vaiheissa. (Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017.) Tämä opinnäytetyö ohjeistaa bioanalytikkoja ja laboratoriohoitajia tunnistamaan gynekologisen irtosolunäytteen soluja. Oppimateriaali tukee esitarkastajina toimivien bioanalytikoiden/laboratoriohoitajien ammattitaidon kehittymistä, jolloin saadaan luotettavia laboratoriovastauksia gynekologisesta irtosolunäytteestä. Näin pystytään edistämään potilaan hyvää hoitoa.

Terveydenhuoltoalalla toimivilla henkilöillä on salassapitovelvollisuus (Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017). Opinnäytetyön toiminnallisessa osuudessa olin tekemisissä potilasnäytteiden ja niihin liittyvien potilastietojen kanssa, jonka takia salassapitovelvollisuus on otettu huomioon. Salassapitovelvollisuudesta on allekirjoitettu sopimus työnantajan kanssa, ja se on voimassa myös opinnäytetyöprosessin osalta. Kliinisen laboratoriotyön eettisiin periaatteisiin kuuluu biologisen tutkimusmateriaalin käsittely niin, että luovuttajan yksityisyyttä ja oikeuksia kunnioitetaan (Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017). Opinnäytetyössä näytteet on käsitelty nimettöminä. Skannaukseen valitut lasit numeroitiin uudelleen skannausta varten, jolloin näytelasilla olevat potilastiedot jäivät piiloon. Valokuvat näytelasien uudelleenrengastamista varten on otettu niin, että siinä ei ole näkyvillä potilastietoja. Valokuvat on säilytetty patologian laboratorion tietokoneella, salasanasuojatussa kansiossa, eikä potilasturvallisuus näin ollen päässyt vaarantumaan. CaseCenter-ohjelmassa ei näy skannattujen mallilasien potilastietoja, jonka takia ne ovat ohjelmassa anonyymejä. Mallilasiarkiston näytteitä ei voi kuvien perusteella yhdistää kehenkään yksittäiseen henkilöön.

Kliinisen laboratoriotyön eettisten periaatteiden mukaan bioanalytikolla on velvollisuus kantaa vastuu omasta toiminnastaan sekä koulutuksen kehittämisestä, tiedostaa osaamisensa rajat ja antaa asiantuntija-apua sekä ohjeistaa muita ammattiryhmiä kysymyksissä, jotka liittyvät laboratoriotutkimuksiin (Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017).

Tämä verkko-pohjainen mallilasiarkisto auttaa osaltaan esitarkastajien koulutuksen kehittämisessä.

11.2 Opinnäytetyön luotettavuus

Opinnäytetyön luotettava voidaan pohtia sen tuotoksen, eli digitaalisen mallilasiarkiston, kannalta. Mallilasiarkistoon valitut näytelasit ovat luokiteltu Bethesda 2014-järjestelmän mukaan, joka on kansainvälisesti hyväksytty raportointijärjestelmä. Tässä työssä käytetyt irtosolunäytelasit ovat vanhoja potilasnäytteitä, jotka ovat esitarkastettu ja joiden löydös on patologin varmentama. Mallilasiarkistoon valitut näytteet on käsitelty ja värjätty hyväksytyn menetelmän mukaisesti. Osa HUSLAB patologian toimipisteistä on akkreditoitu, osassa akkreditointi on meneillään. Kaikki mallilasiarkistoon valitut näytteet on mikroskopoitu yhdessä esitarkastajan kanssa tuotoksen laadukkuuden takia.

Opinnäytetyön teoriaosuutta varten on kattavasti perehdytty alan kirjallisuuteen ja työhön valittujen lähteiden suhteen ollaan oltu kriittisiä. Opinnäytetyössä on pyritty käyttämään teorian tietoja, jotka ovat luotettavissa yhteyksissä julkaistuja, kuten esimerkiksi Duodecim. Myös materiaalien julkaisuvuosiin on kiinnitetty huomiota ja käytettäviksi lähteiksi on pyritty valitsemaan mahdollisimman tuoreita julkaisuja. Kirjallisten teosten ajankohtaisuus osoittautui kuitenkin hieman haasteelliseksi, sillä tuoreita teoksia on vain vähän saatavilla. Kohdunkaulan syövän diagnostiikka ja etiologia on kuitenkin pysynyt lähes muuttumattomana usean vuosikymmenen ajan. Solulöydösten tunnistamisen kriteereissä ja Bethesda-luokittelussa on käytetty vain tuoreimpia lähteitä. Plagioinnin, eli luvattoman lainaamisen, ehkäisemiseksi opinnäytetyö on tarkistettu plagioinnintunnistusjärjestelmällä ennen sen hyväksymistä. Opinnäytetyö julkaistaan Theseus-verkkokokoomassa.

Digitaalisen mallilasiarkiston näytteet on valittu skannattavaksi uusimman teknologian laboratoriossa, jotta kuvista tulisi mahdollisimman tarkat ja laadukkaat. Skannattujen kuvien laatu on erinomainen, vaikkei se täysin pysty vastaamaan todellista mikroskooppikuvaa. Mikroskoopissa olevalla hienosäätöruuvilla on mahdollista tarkentaa kuvanäkymää silloin, kun soluja on useassa eri tasossa. Skannattuihin kuviin ei luonnollisesti ole mahdollista käyttää hienosäätöruuvia. Näytelasit on skannattu usealta eri tasolta, jolloin saadaan paras mahdollinen lopputulos.

HUSLAB on ollut kehittämistyönä toteutetun opinnäytetyön tuotoksen, digitaalisen mallilasiarkiston, tilaaja, joten sieltä saatuja toiveita ja raameja työn toteutukselle on kuunneltu ja kunnioitettu. Työyhteisössä ohjaaja on vastannut työyhteisön välisestä viestinnästä opinnäytetyöhön liittyvissä asioissa, toiminut kannustajana ja vastannut näyteläisien skannauksen toteutumisesta sekä annotoinnin laadukkuudesta. Ammattikorkeakoulun puolesta ohjaava opettaja on huolehtinut siitä, että opinnäytetyö vastaa AMK-opinnäytetyön kriteerejä.

11.3 Oman oppimisen pohdintaa

Opinnäytetyöprosessi on kokonaisuudessaan ollut hyvin opettavainen. Opinnäytetyöprosessin aikaista oppimista on pohdittu bioanalytiikan koulutusohjelman opetussuunnitelman oppimistavoitteiden avulla. Metropolia ammattikorkeakoulun opetussuunnitelmassa kehittämistoiminnan osaamiseen kuuluu oman ammattialansa näyttöön perustuvan tiedon itsenäinen käyttö ja kriittinen arviointi. Tämän lisäksi opiskelija soveltaa ammatillista osaamistaan ja pystyy itsenäiseen päätöksentekoon. (Metropolia ammattikorkeakoulu 2018.) Tälle opinnäytetyöprosessille asetettuja tavoitteita olivat järjestelmällinen ja määrätietoinen työskentely sekä itsenäinen ja kriittinen ajattelu. Tämän lisäksi olennainen osa opinnäytetyöprosessia on oman ammattitaidon ja asiantuntijuuden kehittyminen. Mielestäni saavutin omalle oppimiselle asettamani tavoitteet. Tietoa ja taitoa gynekologisen irtosolunäytteen löydösten tunnistamisesta on mahdollista hyödyntää valmistumisen jälkeen työelämässä. Tämän lisäksi olen saanut valmiuksia tiedonhankintaan, lähdekritiikkiin ja ATK-taitoihin osallistumalla opinnäytetyön työpajoihin. ATK-taitoni ovat laajentuneet itselleni uusien ohjelmistojen (QPATI, CaseCenter) käytön myötä. Olen myös harjaantunut vuorovaikutus- ja yhteistyötaitoissa.

Opinnäytetyöprosessin aikana olen ollut erittäin motivoitunut ja kokenut aiheen mielekkääksi. Loppua kohden onkin ollut vaikea todeta työtä riittävän valmiiksi, sillä tämä prosessi on todella temmannut mukaansa.

11.4 Opinnäytetyön hyödynnettävyys ja kehittämismahdollisuudet

Digitaalisen mallilasiarkiston käyttäjäkunta on tarkoituksellisesti rajattu HUSLABin esitarkastajien ja patologioiden saataville. Digitaalisen mallilasiarkiston näytteiden tarkastelu vaatii CaseCenter-ohjelman tietokoneella. Mallilasiarkiston avulla on mahdollista har-

joittaa atyyppisten levy- ja lieriöepiteelisolujen sekä Bethesda 2014-järjestelmässä vastattavien muiden löydösten tunnistamista. Digitaalinen mallilasiarkisto tarjoaa oppimiselle joustavuutta ja valinnanvapautta, sillä sen sisältöä on mahdollista käyttää milloin vain ja missä järjestyksessä tahansa. Se soveltuu myös eritasoisille oppijoille, sillä ennestään tutut asiat voidaan hypätä yli ja keskittyä olennaiseen.

Digitaalinen mallilasiarkisto on nykyaikainen ratkaisu perinteiselle irtosolunäytteen mallilasiarkistolle. Tämän opinnäytetyön tuotos on nykyaikainen, helposti saatavilla oleva ja kestää aikaa, esimerkiksi näytelasin värjäys ei haalistu. Mallilaseja voidaan tarkastella tietokoneen näytöltä, jolloin tarkasteluun tarvittavalle laitteistolle on kevyet vaatimukset. Digitaalisen mallilasiarkiston näytteitä on mahdollista tarkastella, vaikka näytelasi olisi fyysisesti jossain muualla. Digitaalisessa mallilasiarkistossa samaa näytettä on mahdollista tarkastella samaan aikaan usealta eri tietokoneelta ja täysin eri paikoista. Tämä on etu, jota perinteisellä mikroskopointimenetelmällä on mahdoton toteuttaa.

Gynekologisen irtosolunäytteen digitaalinen mallilasiarkisto ei ole itseopiskelumateriaalia. Mallilasiarkistoa on tarkoitus hyödyntää mm. bioanalyttikko-opiskelijoiden harjoittelujaksolla yhdessä esitarkastajan kanssa. Mallilasiarkisto soveltuu myös patologiaan erikoistuvien lääkäreiden koulutuksessa, jotka voivat hyödyntää materiaalia yhdessä patologin kanssa. Esitarkastajana toimiville työntekijöille digitaalinen mallilasiarkisto voi olla omatoimisen työn tukena, varsinkin uusien esitarkastajien perehdyttämisen aikana.

Digitaalisessa mallilasiarkistossa on tällä hetkellä 40 skannattua mallilasia. Koska skannauksesta on syntynyt taloudellisia kustannuksia, on skannattavien näytelasien määrää pitänyt rajata. Tästä huolimatta on gynekologisen irtosolunäytteen digitaaliseen mallilasiarkistoon saatu kattava löydösvalikoima. Erona aikaisempiin, toiminnallisina opinnäytetöinä toteutettuihin, kehittämishankkeisiin on tässä digitaalisessa mallilasiarkistossa löydöksiä sekä levy- että lieriöepiteeliperäisistä muutoksista, jotka Bethesda 2014-järjestelmän mukaan vastataan. Gynekologisen irtosolunäytteen digitaalinen mallilasiarkisto ja tässä opinnäytetyössä esitelty gynekologisen irtosolunäytteen teoriatieto kattavat sekä levy- että lieriöepiteelisolut.

Digitaalista mallilasiarkistoa gynekologisen irtosolunäytteen löydöksistä on mahdollista tulevaisuudessa laajentaa lisäämällä sinne skannattuja kuvia mallilaseista. Tällä hetkellä digitaalisessa mallilasiarkistossa on kuvia pääsääntöisesti vain yksi tiettyä löydöstä kohden. Jotta mallilasiarkisto olisi monipuolisempi ja kattavampi, olisi siihen hyvä lisätä

enemmän näytelaseja. Mallilasien skannaus alihankintana on kuitenkin kustannuskäytös, mutta koska mallilasiarkisto on digitaalinen, on sen laajentaminen periaatteessa kiinni vain serverillä olevasta tallennustilasta.

Lähteet

Alamäki, Ai – Luukkonen Jussi 2002. eLearning: Osaamisen kehittämisen digitaaliset keinot. Helsinki. Edita Prima Oy.

Bales, E. Carol 2006. Techniques in Diagnostic Cytology. Teoksessa Koss, Leopold G. (toim.): Koss' Diagnostic Cytology and it's Histopathologic Bases. Pennsylvania. Lippincott Williams & Wilkins. 1570–1605.

CaseCenter. Product description. Saatavana osoitteessa:
<<https://www.3dhistech.com/CaseCenter>> Luettu 3.10.2018

Clement, Philip B. – Young, Robert H. 2008. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. Toinen painos. Kiina. Saunders Elsevier.

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

Dehqanzada, Zahra 2012. Kuvallinen opetusmateriaali gynekologisen irtosolunäytteen levyepiteelimuutoksista ja muutoksiin vaikuttavista tekijöistä. Opinnäytetyö. Metropolia ammattikorkeakoulu. Saatavana osoitteessa: <<http://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2012120418118>>

Duodecim terveyskirjasto 2017. Kohdunkaulan syöpä. Saatavana osoitteessa:
<http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00144> Luettu 12.6.2018.

Eskin, Carmen – Hellgrén, Heidi 2013. Gynekologisen sytologian harjoitustehtäviä digitaalisessa oppimisympäristössä. Opinnäytetyö. Metropolia Ammattikorkeakoulu. Saatavana osoitteessa: <<http://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-201305025858>>

Halmetoja, Heini – Kannela, Satu – Vatola, Riikka 2015. Gynekologisen irtosolunäytteen E-kuvasto. Opinnäytetyö. Turun Ammattikorkeakoulu. Saatavana osoitteessa:
<<http://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2015052610227>>

Hedman, Klaus – Ahola, Tero 2010. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet: Mikrobiologia. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim.

Heikkilä, Asta – Jokinen, Pirkko – Nurmela, Tiina 2008. Tutkiva kehittäminen: avaimia tutkimus- ja kehittämishankkeisiin terveysalalla. Helsinki. WSOY.

Ilomäki, Liisa 2012. Laatusuhteita e-oppimateriaaleihin. E-oppimateriaalit opetuksessa ja oppimisessa. Opetushallitus. Saatavana osoitteessa:
<http://www.oph.fi/download/144415_Laatusuhteita_e-oppimateriaaleihin_2.pdf> Luettu 19.7.2018

Itkonen, Johanna – Saarinen, Karoliina 2014. Digitaalinen oppimateriaali gynekologisten irtosolujen maligniin viittaavista atypioista. Opinnäytetyö. Tampereen Ammattikorkeakoulu. Saatavana osoitteessa: <<http://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2014111215531>>

Kaikki syövästä. Kohdunkaulan syöpä 2016. Saatavana osoitteessa:
<<https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/kohdunkaulan-syopa/>> Luettu 21.5.2018.

Koivuniemi, Ari 1994. Kliininen sytologia: Irtosolu-, harjairtosolu- ja ohutneulabiopsia-tutkimukset. Forssa. Kandidaattikustannus Oy.

Kurman, Robert j. – Ellenson, Lora Hedrick – Ronnett, Brigitte M. 2011. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Springer.

Kuuskorpi, Marko 2015. Digitaalinen oppiminen ja oppimisympäristöt. Tampere. Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy. Saatavana osoitteessa: <digi-ope.com/tablet/wp-content/uploads/2015/03/Digit_oppiminen_netti.pdf> Luettu 6.8.2018.

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2016. Saatavana osoitteessa: <<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50049#NaN>> Luettu 10.4.2018.

Lehtonen, Mari – Karttunen, Tuomo 2010. Mikä vaivaa? Tautiopin perusteet. Helsinki. Edita Prima Oy.

Meisalo, Veijo – Sutinen, Erkki – Tarhio, Jorma 2003. Modernit oppimisympäristöt. Tieto- ja viestintäteknikka opetuksen ja opiskelun tukena. Pieksämäki. Tietosanoma.

Metropolia-ammattikorkeakoulu 2018. Opetussuunnitelmat: Bioanalytiikka. Osaamisen arviointikehikko. Saatavana osoitteessa: <<http://opinto-opas-ops.metropolia.fi/index.php/fi/88094/fi/70303/SXJ18S1/year/2018>> Luettu 15.10.2018

Mäkinen, Markus - Carpén, Olli – Kosma, Veli-Matti – Lehto, Veli-Pekka – Paavonen, Timo - Stenbäck, Frej 2012. Patologia. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim.

Nieminen, Pekka – Timonen, Tuomo 2014. Gynekologisen irtosolunäytteen, papakokeen, tulevaisuus. Teoksessa: Aikakauskirja Duodecim, vuosi 2014, numero 22: 2391-2395.

Nayar, Ritu – Wilbur, David C. 2015. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Switzerland. Springer.

Ojasalo, K – Moilanen, T – Ritalahti J 2009. Kehittämistyön menetelmät. Uudenlaista osaamista liiketoimintaan. Helsinki. WSOYpro Oy.

Opetushallitus 2018. SWOT-analyysi. Verkkojulkaisu. Opetushallitus. Saatavana osoitteessa: <https://www.oph.fi/saadokset_ja_ohjeet/laadunhallinnan_tuki/wbl-toi/menetelmia_ja_tyovalineita/swot-analyysi> Luettu 4.6.2018

Räbinä, Laura – Savikko Virpi 2016. Gynekologisen sytologian mallilasikokoelma. Helsinki. Metropolia ammattikorkeakoulu. Saatavana osoitteessa: <<http://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-201605046151>>

Saslow, Debbie – Solomon, Diane – Lawson, Herschel W – Killackey, Maureen – Kulasingam, Shalini L – Cain, Joanna – Garcia, Francisco A.R. - Moriarty, Ann T. - Waxman, Alan G. - Wilbur, David C. - Wentzensen, Nicolas – Downs, Levi S. - Spitzer, Mark – Moscicki, Anna-Barbara – Franco, Eduardo L. - Stoler, Mark H. - Schiffman, Mark – Castle, Philip E. - Myers, Evan R 2012. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pa-

thology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Teoksessa: CA: A Cancer Journal for Clinician. Volume 62, issue 3. Sivut 147-172. Saatavana osoitteessa: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21139>> Luettu 7.5.2018.

Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017. Bioanalyytikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet. Saatavana osoitteessa: <<https://www.bioanalytikkoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+ohjeet+-suomi+2011.pdf>> Luettu 5.10.2018

Suominen, Riitta – Nurmela, Satu 2011. Verkko-opettaja. Helsinki. WSOYpro Oy.

Vesterinen, Ervo 2004. Papa-kokeen kertomaa: solumuutoksesta kohdunkaulan syöpään. Helsinki. Edita Prima Oy.

Tiitinen, Aila 2017. HPV (papilloomavirus) –testi. Lääkärikirja Duodecim. Saatavana osoitteessa: <https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01132> Luettu 18.6.2018

Papanicolaou-värjäyskaavio

Vaihe	Reagenssi	Aika
1	96% etanoli	10:00
2	70 % etanoli	05:00
3	50 % etanoli	02:00
4	Vesi	00:15
5	Tumaväri	02:00
6	Juokseva vesi	03:00
7	Differentiaatio	00:02
8	Juokseva vesi	03:00
9	Sinistys	00:30
10	Vesi	02:00
11	70 % etanoli	02:00
12	80 % etanoli	02:00
13	96 % etanoli	02:00
14	Syttoplasmaväri OG-6	02:30
15	96 % etanoli	02:00
16	96 % etanoli	02:00
17	Syttoplasmaväri EA	02:30
18	96 % etanoli	02:00
19	96 % etanoli	02:00
20	Absoluuttinen etanoli	02:00
21	Ksyleeni	

Bethesda-järjestelmä 2014 (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus 2016).

Luokitus	Vastaus
Näytetyyppi	Sivelyvalmiste, neste-Papa
Näytteen edustavuus	Riittävä
	Riittävä, lieriösolut puuttuvat
	Tulkinta epävarma (syy)
	Ei tulkittavissa (syy)
Yleinen luokitus	Ei epiteelisoluatypiaa
	Epiteelisoluatypiaa
	Muu muutos, ks. lausunto
Normaalista poikkeavat mikrobit	Bakteerivaginoosi, clue-soluja
	Sekafloora
	Sieni
	Actinomyces
	Trichomonas vaginalis
	Herpes
Reaktiiviset muutokset	Tulehdus
	Regeneraatio
	Sädetysmuutos
	Ehkäisykierukan aiheuttama muutos
Muut ei-neoplastiset muutokset	Endometiraalisia soluja yli 50-vuotiaalla
	Lieriösoluja kohdunpoiston jälkeen
	Atrofia
	Sytolyysi
Levyepiteeliatypia	ASC-US
	ASC-H (HSIL-muutosta ei voida sulkea pois)
	LSIL (lievä epiteelivaurio)
	HSIL (vahva epiteelivaurio)
	Levyepiteelikarsinoma
Lieriöepiteeli	AGC-NOS endoserviksin soluissa, merkitys

	epäselvä
	AGC-FN endoserviksin soluissa, epäily neoplasiasta
	Endometriumin soluissa, merkitys epäselvä
	Endometriumin soluissa, epäily neoplasias- ta
	Alkuperä ei määritettävissä, merkitys epä- selvä
	Alkuperä ei määritettävissä, epäily neopla- siasta
	Adenocarcinoma in situ
	Adenokarsinooma
Hormonivaikutus	Kypsyysindeksi
	Vastaa ikää ja esitietoja
	Ei vastaa ikää ja esitietoja (syy)
	Ei voida tulkita (syy)

Lasilista

	Tunnus	Suurennos	Kliiniset esitiedot
1. Atrofia	YG13-782 (Hels)	20x	Ikä: 80v, emättimen kirvelyä, cervikaalikanava ahdas
2. Sytolyysi	EC115-2018 (Koks)	20x	Ikä: 21v, aiemmin ollut klamydia
3. BV, clue-solut	EC374/18 (Koks)	20x	Ikä: 20v, epäsäännölliset kuukautiset
4. Sekaflora	EC411/18 (Koks)	20x	Ikä: 78v, alavatsakivut, kohtu poistettu
5. Actinomyces	EC3489/10 (Koks)	20x	Ikä: 42v, kierukka, aiemmin ollut kondylooma
6. Trichomonas sin.	EC1785/16 (Koks)	40x	Ikä: 43v
7. Trichomonas pun.	EC968/08 (Koks)	40x	Ikä: 21v, alavatsakivut
8. Sieni: Leptotrix, Torulopsis	EC3331/10 (Koks)	20x	Ikä: 69v
9. Sieni: rihmasieni, Candida-laji	EC1288/18 (Koks)	20x	Ikä: 24v
10. Herpes	EC1934/07 (Koks)	20x	Ikä: 20v, vulvassa märkäisiä haavaumia ja rakkuloita
11. Inflammaatio	EC789/18 (Koks)	20x	Ikä: 20v, yhdyntäkipuja
12. Epäkypsä metaplasia	EC1030/18 (Koks)	20x	Ikä: 27v
13. Epäkypsä metaplasia	EC814-2017 (Koks)	20x	Ikä: 48v
14. Regeneraatio	YG13-897 (Hels)	20x	Ikä: 22v, aiemmin papa lk ASC-US
15. Regeneraatio	YG13-573 (Hels)	20x	Ikä: 25v, raskaana H34, toistuvaa tiputteluvuotoa

16. IUD	EC1125/15 (Koks)	20x	Ikä: 31v, kierukka, jatkuvaa vuotoa
17. Deskvammoituva endometrium	PC1806/14 (Poks)	20x	Ikä: 47v, histologisesti aiemmin todettu dysplasia levis CIN I ja tehty Loop-konisaatio
18. Deskvammoituva endometrium	PC1664/15 (Poks)	20x	Ikä: 33v, histologisesti aiemmin todettu dysplasia moderata ja tehty konisaatio
19. Tuubametaplasia	PC1834/11 (Poks)	20x	Ikä: 41v, tiputteluvuotoa, aiemmin papa lk II
20. Follikulaarinen servisiitti	EC79/10 (Koks)	20x	Ikä: 36v, aiemmin ollut papa lk HSIL
21. Sädetysmuutos	EC38/13 (Koks)	20x	Ikä: 84v, cervix-ca, sädehoidossa
22. Sädetysmuutos	PJ4651/16 (Koks)	20x	Ikä: 36v, sädehoidossa rectumin karsinooman takia
23. ASC-US, atyyppinen metaplasia	YG13-45 (Hels)	20x	Ikä: 31v
24. ASC-US, HPV-viitteellinen	YG12-27777 (Hels)	20x	Ikä: 32v
25. ASC-H	YG13-1364 (Hels)	20x	Ikä: 38v, aiemmin papa lk II
26. LSIL, HPV, koilosyytit	YG13-346 (Hels)	20x	Ikä: 22v
27. LSIL, dyskaryoosi	EC2958/10 (Koks)	20x	Ikä: 23, e-pillarit, aiemmin papaluokka II
28. HSIL, keskikerros	YG13-1581 (Hels)	20x	Ikä: 32v
29. HSIL, keskikerros	EC2970/16 (Koks)	20x	Ikä: 29v, aiemmin papa lk HSIL
30. HSIL, syväkerros	YG13-1700 (Hels)	20x	Ikä: 30v, kuparikierukka
31. HSIL, syväkerros	YG13-528 (Hels)	20x	Ikä: 35v, aiemmin papa lk LSIL
32. Levyepiteelikarsinooma	YG13-89 (Hels)	20x	Ikä: 57v, pipellessä cervixin ca endometrioides
33. Atypia endoserviks, merkitys epäselvä	YG13-1717 (Hels)	40x	Ikä: 31v, endoserviksin adenokarsinooma 4v sitten, tehty trakelektomia, jonka jälkeen synnyttänyt. Vuo-

			si sitten aiemmassa näytteessä endoserviksin atypia.
34. Atypia endoserviks, epäily neoplasias- ta	YJH13-2522 (Hels)	40x	Ikä: 60v, hormonikorvaushoito
35. Endoserviksin adenokarsinooma in si- tu	PJ789/16 (Koks)	40x	Ikä: 54v, joukkoseulontanäyte
36. Endoserviksin adenokarsinooma in si- tu	PC1433/12 (Poks)	40x	Ikä: 37v, aiemmin ollut papaluokkia IV ja II
37. Endoserviksin adenokarsinooma	YJH16-59064 (Hels)	40x	Ikä: 41v, verestävä valkovuoto, verenvuoto yhdyn- nän yhteydessä
38. Atypia endometrium, merkitys epäsel- vä	EC1081/18 (Koks)	40x	Ikä: 81v, kuume ja ylävatsakipu, postmenopausaali- nen vuoto, cervix-kanava umpeutunut
39. Atypia endometrium, epäily neoplasi- asta	EC1100/17 (Koks)	40x	Ikä: 76v, postmenopausaalinen verenvuoto
40. Endometriumin adenokarsinooma	EC1956/16 (Koks)	40x	Ikä: 84v, rakkotuumorin PAD viitannut gynekologi- seen maligniteettiin

SWOT-analyysi

Mukailtu Opetushallituksen (2018) mukaan.

Vahvuudet	Heikkoudet
Bioanalytiikan koulutus Sytologian ja histologian kurssi Aiempi kokemus laboratoriotyöskente- lystä	Ei aiempaa kokemusta patologiasta Rajalliset voimavarat
Mahdollisuudet	Uhat
Tarve digitaaliselle mallilasiarkistolle Mallilasiarkiston käytettävyys Mallilasiarkisto on tarvittaessa helppo päivittää	Ajan niukkuus