



TAMPEREEN
AMMATTIKORKEAKOULU

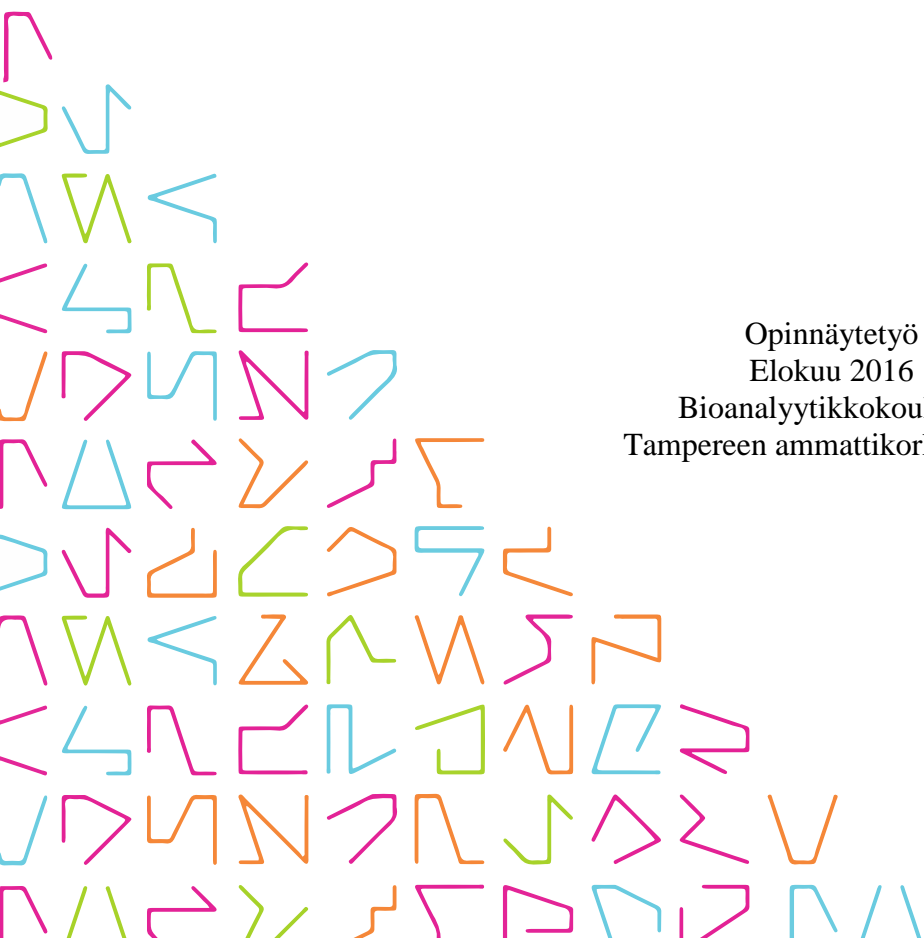
MONOSYYTTI & LYMFOSYYTTI

Opas tunnistamisen avuksi

Henna Lehdikko

Jenny Törnroos

Opinnäytetyö
Elokuu 2016
Bioanalytikkokoulutus
Tampereen ammattikorkeakoulu



TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytikkokoulutus
13BIO

LEHDIKKO HENNA & TÖRNROOS JENNY:

Monosyytti & lymfosyytti
Opas tunnistamisen avuksi

Opinnäytetyö 55 sivua, joista liitteitä 2 sivua
Elokuu 2016

Perusverenkuva (B-PVK) on yleisin Suomessa pyydetty laboratoriotutkimus. Perusverenkuva tarkempi tutkimus on täydellinen verenkuva (B-TVK), joka sisältää leukosyyttien erittelylaskennan. Yleensä leukosyyttien erittelylaskenta tehdään automaatiolla. Kun automaatiolla ei pystytä erittelemään leukosyyttejä, tunnistetaan ne manuaalisesti mikroskopoimalla.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä perehdytysopas ja soluposteri mono- ja lymfosyyttien tunnistamisen avuksi Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorioon sekä Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytikko-opiskelijoille. Opinnäytetyön tavoitteena oli edistää Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion työntekijöiden sekä Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytikkokoulutuksen opiskelijoiden kykyä tunnistaa eri kypsyyssasteiset, reaktiiviset sekä atyyppiset monosyytit ja lymfosyytit sekä erottaa ne muista veren soluista. Tutkimustehtäväksi valittiin: Millainen on hyvä oppimateriaali mono- ja lymfosyyttien tunnistamiseksi veren sivelyvalmisteesta? Millä morfologisilla tunnistuskriteereillä voidaan erottaa mono- ja lymfosyyttien eri muodot toisistaan? Millainen on hyvä veren soluja esittävä posterit?

Opinnäytetyö on muodoltaan toiminnallinen. Se voidaan erottaa raporttiosuudeksi ja toiminnalliseksi osuudeksi, joka koostuu tässä opinnäytetyössä mono- ja lymfosyyttejä käsittelevistä 19 sivuisesta perehdytysoppaasta sekä soluposterista. Raporttiosuuteen on paketoitu kaikki tarpeellinen taustatieto mono- ja lymfosyyteistä. Perehdytysopas sisältää pelkästään värilliset kuvat ja morfologiset kriteerit soluista. Soluposteri koostuu vain solukuvista. Opinnäytetyö tehtiin yhteistyössä Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion henkilökunnan kanssa ja kaikki opinnäytetyössämme käytetyt solukuvat sekä niiden luokittelu on tarkistettu heidän toimesta.

Asiasanat: monosyytti, lymfosyytti, leukosyytti, verisolu, hematologia, hematopoeesi, solumorfologia

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

LEHDIKKO HENNA & TÖRNROOS JENNY:
Monocyte & Lymphocyte
Assistive Guide for Recognition

Bachelor's thesis 55 pages, appendices 2 pages
August 2016

Complete blood count (CBC) is the most common blood test ordered by doctors in Finland. When a more comprehensive examination is required, white blood cell differential (Diff) is added to complete blood count. Differential is usually performed by automatic microscope but manual techniques are used when automation fails to do it.

The purpose of this study was to compile an introduction manual and a cell poster of monocytes and lymphocytes for the Haematology laboratory staff of Fimlab Medical Laboratories Ltd and Biomedical laboratory science students of Tampere University of Applied Sciences to help cell recognition. The main objective is to improve the skills of Fimlab Medical Laboratories Haematology laboratory staff, as well as Biomedical Laboratory Science students to recognize monocytes and lymphocytes of different maturation level and separate reactive and atypical forms from other blood cells. The study deals with the following questions: What kind of introduction manual is helpful in recognition of monocytes and lymphocytes? What are the morphological features that separate different forms of monocytes and lymphocytes from each other? What does a good blood cell poster look like?

This study has a functional approach and it consists of two different sections: theoretical part and output. The theoretical part and output consists of introduction manual and cell poster of monocytes and lymphocytes. The theoretical part includes background information of monocytes and lymphocytes. The introduction manual includes only illustrations and morphological criteria of the cells. The study was conducted in collaboration with hematology laboratory staff of Fimlab Medical Laboratories Ltd.

Key words: monocyte, lymphocyte, leukocyte, blood cell, hematology, hematopoiesis, cell morphology

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	6
2	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE.....	8
3	TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ	9
4	PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE	11
	4.1 Sivelyvalmisteen tekeminen	12
	4.2 Sivelyvalmisteen mikroskopointi ja vastaaminen.....	14
5	HEMATOPOEESIN SOLULINJAT	15
	5.1 Verisolujen tuotanto ja säätely.....	15
	5.2 Hematopoeettisten kantasolujen erilaistuminen	16
	5.3 Monopoeesi.....	16
	5.4 Lymfopoeesi	17
6	VIRTAUSSYTOTOMETRINEN IMMUNOFENOTYYPITYS.....	18
7	MONOSYYTIT.....	21
8	MONOSYYTTIEN MORFOLOGIA.....	23
	8.1 Monoblasti	23
	8.2 Promonosyytti	24
	8.3 Monosyytti	24
	8.4 Atyypinen monosyytti.....	25
9	IMMUNITEETIN KEHITTYMINEN	27
10	LYMFOSYYTIT	28
	10.1 Dendriittisolu	29
	10.2 B-lymfosyytti ja plasm solu	30
	10.3 T-lymfosyytti	31
	10.4 Muistisolu	32
	10.5 LGL-solut ja NK-solu	32
	10.6 Reaktiiviset lymfosyytit.....	33
11	LYMFOSYYTTIEN MORFOLOGIA.....	35
	11.1 Lymfoblasti	35
	11.2 Prolymfosyytti	36
	11.3 Pienet (aktivoitumattomat) ja isot lymfosyytit	37
	11.4 LGL-solu.....	39
	11.5 Aktivoituneet lymfosyytit	39

11.5.1 Reaktiivinen lymfosyytti.....	39
11.5.2 Plasmasolu	40
11.6 Atyypiset lymfosyytit	41
11.6.1 Sézaryn solu	42
11.6.2 Karvasolu	43
11.6.3 Burkitt-solu	43
11.6.4 Vakuolisolu	44
12 OPINNÄYTETYÖN PROSESSI JA TUOTOS.....	46
12.1 Hyvän julkaisun kriteerit	47
12.2 Perehdytysoppaan sekä soluposterin kuvaileminen ja käyttö	48
13 POHDINTA.....	49
LÄHTEET.....	51
LIITTEET	54
Liite 1. Perehdytysoppaan kansi ja esimerkkisivu	54

1 JOHDANTO

Perusverenkuva (B-PVK) on yksi eniten pyydetty laboratoriotutkimus sairaaloissa. Perusverenkuvaan sisältyy erytro-, leuko- ja trombosyyttien koneellinen laskeminen verestä. Erytrosyyttimäärityksiin kuuluvat muun muassa niiden määrän, koon ja laadun sekä hemoglobiinin mittaust. Leukosyyttipuolelta määritetään niiden kokonaismäärä, mutta niistä voidaan suorittaa myös erittelylaskenta. Erittelylaskenta kuuluu täydelliseen verenkuvaan (B-TVK). Se pitää sisällään neutrofiilien, eosinofiilien, basofiilien sekä lymfo- ja monosyyttien suhteellisten osuuksien ja absoluuttisten määrien määritykset. Solumäärän laskemisen lisäksi laite tuottaa erilaisia syto- ja histogrammeja havainnollistamaan esimerkiksi solujen ryhmittymistä. Näiden lisäksi kehittyneimmillä automaattisilla solulaskimilla voidaan määrittää kymmeniä muita solujen ominaisuuksia kuvaavia parametrejä. (Savolainen & Tienhaara 2015, 84–87.)

Verisolulaskinten antaessa hälytyksiä näyte mikroskopoidaan automaattimikroskoopin avulla. Fimlab Laboratoriot Oy:n täydellisen veren kuvan määrityksistä noin 9 % menee manuaaliseen tarkastukseen. (Mikkola 2015.) Automaattimikroskooppi tunnistaa soluja tietokone pohjaisen hahmontunnistusohjelman ja keinotekoisien hermoverkon avulla. Laite analysoi leukosyyteistä satoja erilaisia piirteitä, joiden avulla se tunnistaa ne. Näytteenä automaattimikroskopiassa on tavallinen objektilasille tehty veren May-Grünwald-Giemsavärjätty sivelyvalmiste, josta laite esiluokittelee solut tietokoneen näytölle. Asiantuntijan tehtävänä on lajitella laitteen tulkitsemat solut oikeisiin ryhmiin. Automaattimikroskopiaa käytetään laboratorioissa, joissa on paljon mikroskopoitavia näytteitä. (Savolainen & Tienhaara 2015, 88–90.)

Automaattiset solulaskimet eivät kuitenkaan korvaa asiantuntijan silmää solujen tunnistuksessa. Myös automaattilaitteiden antamat tulokset täytyy aina tarkastaa ja hyväksyä ennen eteenpäin lähettämistä. Nykyään automaation yleistymisen myötä solujen mikroskooppinen laskenta on käynyt harvinaiseksi. Sitä hyödynnetään lähinnä sellaisten näytteiden kohdalla, joista automaattimikroskooppi ei suoriudu. Tällaisia ovat etenkin pahanlaatuista veritautia sairastavan potilaan näytteet. Eniten manuaalimikroskopiaa käytetään leukosyyttien eritte-

lyssä. Manuaalimikroskopian ongelmana on kuitenkin sen työläys sekä toistettavuus. Tämän vuoksi on hyvin tärkeää, että manuaalista mikroskopointia suorittaa vain kokenut henkilökunta. (Savolainen & Tienhaara 2015, 88–89.)

Mono- ja lymfosyytit ovat elimistön puolustukselle tärkeitä soluja. Normaalin mono- ja lymfosyytin tunnistaminen on helppoa, mutta joissain tilanteissa tunnistus on haasteellista. Varsinkin reaktiiviset ja atyyppiset mono- ja lymfosyyttien muodot tuottavat vaikeuksia laboratorioissa. Esimerkiksi atyyppinen tai reaktiivinen lymfosyytti voi muistuttaa monosyyttiä. Atyyppinen monosyytti taas voi muistuttaa lymfosyyttiä. Tämän vuoksi mono- ja lymfosyytin tunnistaminen ja niiden erottaminen toisistaan tietyntilaisissa tapauksissa voi tuottaa vaikeuksia kokeneimmillekin laboratorion asiantuntijoille.

Tämä opinnäytetyö on jatkoa vuonna 2014 tehdylle opinnäytetyölle ”Valko- ja punasolufologian tunnistuskriteerit -ohjeisto Fimlab Laboratoriot Oy:lle”. Fimlab Laboratoriot Oy toivoi tarkempaa perehdytysopasta pelkästään mono- ja lymfosyyteistä. Opinnäytetyö on tarkoitettu laboratoriohenkilöstölle sekä bioanalyttikko-opiskelijoille, joilla oletetaan jo olevan hematologian perustiedot.

Opinnäytetyön raporttiosuus käsittelee aluksi perifeerisen veren sivelyvalmisteen teko- ja analysointiprosessia sekä veren solujen kehitystä kantasoluista kypsiksi soluiksi. Työ etenee mono- ja lymfosyyttien kehitysvaiheista niiden morfologisiin piirteisiin. Työ sivuaa myös immuniteetin kehittymistä. Olemme valinneet työhön mahdollisimman havainnollistavia ja monipuolisia eri kypsyyssasteisia mono- ja lymfosyyttikuvia. Opinnäytetyö koostuu kirjallisesta työstä, mono- ja lymfosyyttejä esittelevästä perehdytysoppaasta sekä soluposterista.

2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE

Opinnäytetyön tarkoituksena on tuottaa Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion sekä Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytikkokoulutuksen käyttöön monosyyttien ja lymfosyyttien kuvista muodostuva oppimateriaali sekä soluposteri. Oppimateriaali on tarkoitettu toteuttamaan sähköisenä tiedostona, josta toimeksiantaja voi tulostaa paperisen version laboratorion käyttöön.

Opinnäytetyön tavoitteena on edistää Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion työntekijöiden sekä Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytikkokoulutuksen opiskelijoiden kykyä tunnistaa eri kypsyyssasteiset, reaktiiviset sekä atyyppiset monosyytit ja lymfosyytit. Opinnäytetyön tavoitteena on myös selvittää haasteita aiheuttavien mono- ja lymfosyyttimuotojen morfologisia eroja.

Tutkimustehtävät:

- Millainen on hyvä oppimateriaali mono- ja lymfosyyttien tunnistamiseksi veren siivelyvalmisteesta?
- Millä morfologisilla tunnistuskriteereillä voidaan erottaa mono- ja lymfosyyttien eri muodot toisistaan?
- Millainen on hyvä veren soluja esittävä posterit?

3 TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ

Toiminnallinen opinnäytetyö voi olla esimerkiksi ohje, ohjeistus, perehdytysopas tai turvallisuusohjeistus. Koulutusalaista riippuen se voi olla myös toiminnan järjestämisestä tai toiminnan ohjeistamisesta. Käytännön tasolla toteutus voi olla palvelu (esimerkiksi näyttely, opetusdemonstraatio tai koulutuspaketti), tuote (esimerkiksi internet sivut, video, kirja, vihkonen tai opas) tai toimintatapa (esimerkiksi tapahtumatuotanto). Toiminnalliselle opinnäytetyölle on tärkeää, että siinä yhdistyvät käytännön toteutus ja sen raportointi. Tärkeää on myös, että siitä käy ilmi ammatillinen osaaminen ja että se palvelee vastaanottajaa. Tämä tulee ottaa huomioon myös opinnäytetyön toteutustavassa. (Vilka & Airaksinen 2004, 9; Roivas & Karjalainen 2013, 80.)

Opinnäytetyötuotoksen lisäksi tulee tehdä raportti, joka on osa tekstien jatkumoa. Molemmat ovat keskustelua muiden tekstien sekä kirjoittajan ja lukijan välillä. Opinnäytetyön raporttiosuudessa pohditaan omia näkemyksiä suhteessa muiden näkemyksiin. Lähteitä käyttämällä asetetaan oma teksti osaksi omaa ammattialaa. Omat väitteet perustellaan toisiin tutkimuksiin viittaamalla tai ilmaisemalla omien ajatusten yhtymäkohdat aiempaan tutkimustietoon. Lähteiden kanssa keskustelu laajentaa ja täydentää erilaisia näkemyksiä sekä auttaa niiden arvioinnissa ja tulkinassa. Raportista käy ilmi missä mielessä esitettyä tietoa tarkastellaan ja miksi tuotosta tehdessä on päädytty tietynlaisiin ratkaisuihin. (Vilka & Airaksinen 2004, 79.)

Raportin lisäksi toiminnalliseen opinnäytetyöhön kuuluu produkti eli tuotos. Tuotos on usein kirjallinen ja siltä vaaditaan erilaisia tekstillisiä ominaisuuksia kuin raportilta. Toisin kuin raportissa, jossa selostetaan prosessia ja oppimista, tuotoksessa puhutellaan sen kohde- ja käyttäjäryhmää. Esimerkiksi, jos tuotos on ohje yrityksen henkilöstölle, on se tekstiltään erilaista kuin tutkimusviestinnän keinoin kirjoitetussa raportissa. (Vilka & Airaksinen 2004, 65.)

Tämän toiminnallisen opinnäytetyön tuotoksena on soluposteri ja perehdytysopas avuksi mikroskoppoinnissa Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian yksikköön sekä Tampereen

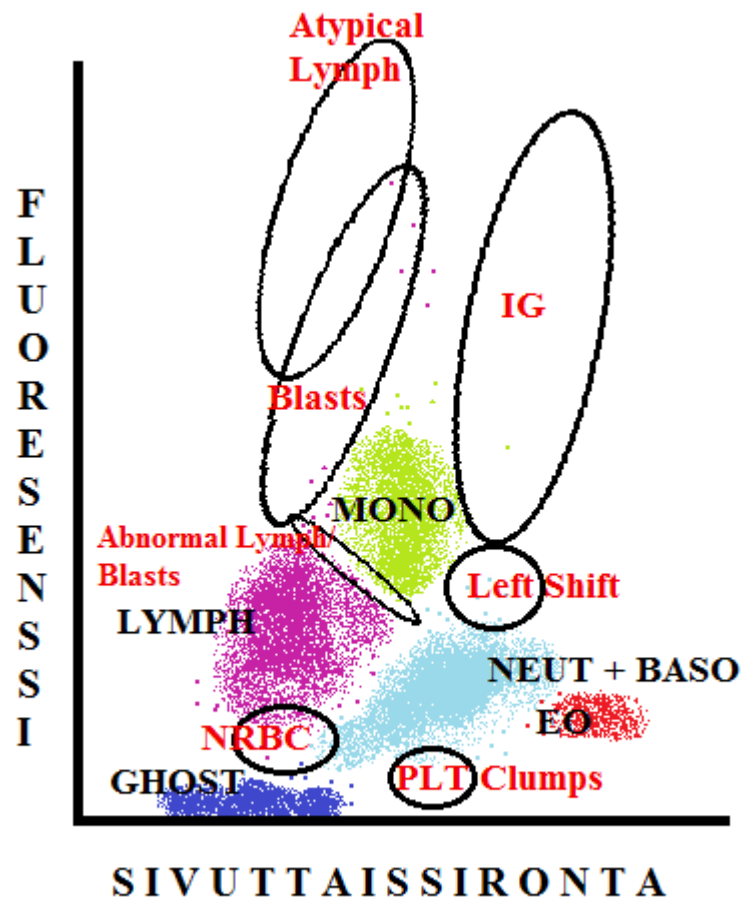
ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Opinnäytetyön tuotos räätälöidään kieleltään ja sisällöltään kohderyhmää palvelevaksi. Toimeksiantajana tälle opinnäytetyölle on Fimlab Laboratoriot Oy, joten tuotos suunnitellaan heidän tarpeitaan vastaavaksi. Opinnäytetyön tuotosta Fimlab Laboratoriot Oy hyödyntää henkilökunnan perehdytyksessä. Tuotosta hyödynnetään myös Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoiden hematologian opetuksessa. Näin ollen kohderyhmän voidaan olettaa hallitsevan vähintään perustiedot opinnäytetyön teoreettiseen viitekehukseen liittyen.

4 PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE

Nykyään B-Diffi eli valkosolujen erittelylaskenta suoritetaan pääasiassa 5-osaisella kone-diffiautomaattisella solulaskimella. Sysmex® ja Advia® ovat yleisimpiä Suomessa käytössä olevia automaattisia verenkuvaa-analysaattoreita. Niiden toiminta perustuu virtaussytopmetriaan ja fotometriaan. Automaattisten verenkuvaa-analysaattoreiden tulosten toistettavuus on selvästi parempi kuin manuaalimenetelmien, koska ne laskevat tuhansia soluja kerralla. Näytemääräksi riittää vain 100–200 µl kokoverta. Suuressa laitteessa näytteen syöttö on automaattinen ja laite ottaa näytteen putkesta korkin läpi. Analyysensä se voi suorittaa useita kymmeniä tai jopa satoja tunneissa. Jos laite havaitsee näytteessä jotain epänormaalia, se antaa hälytyksen. Solumorfologiahälytyksiä ovat esimerkiksi erytrosyyttien normaalista poikkeavat muotoon ja kokoon liittyvät tekijät. Leukosyyteistä hälytys voi tulla esimerkiksi epäkypsistä muodoista, kuten blasteista tai sauvatumaisista neutrofiileistä sekä atyyppisistä ja reaktiivisista lymfosyyteistä. Trombosyyteistä hälytyksen voi aiheuttaa suuret trombosyytit sekä trombosyyttikasat. (Savolainen & Tienhaara 2015, 87–89.)

B-Diffi-tutkimus tehdään mahdollisimman tuoreesta May-Grünwald-Giemsan värjätystä kokoveren sivelynäytteestä. Analysaattori voi antaa hälytyksiä esimerkiksi sauvatumaisista neutrofiileistä, epäkypsistä granulosityteistä, blastisoluista sekä atyyppisistä tai reaktiivisista lymfosyyteistä, jolloin laite voi pyytää suorittamaan erittelylaskennan mikroskoopilla. Joissain pienimmissä laboratorioissa, joissa ei ole automaattianalysaattoria, manuaalista erittelylaskentaa voidaan hyödyntää enemmän. (Savolainen & Tienhaara 2015, 89–96.)

B-Diffin tärkeimpiä käyttöaiheita ovat leukopenian tai leukosytoosin selvittely, veritautien diagnostiikka ja poissulku sekä hoitovasteen seuranta. Sitä käytetään harvoin päivystystutkimuksena, eikä sitä suositella käytettäväksi neutrofiilimäärän seurantaan, joka tulee tehdä automaattianalysaattorilla. (Savolainen & Tienhaara 2015, 96.)



KUVIO 1. SYSMEX® DIFF-kanava näyttää, missä kohdissa epänormaalit solupopulaatiot sijaitsevat. (Sysmex Europe 2012, 3, Muokattu)

4.1 Sivelyvalmisteen tekeminen

Sivelyvalmiste tehdään verinäytteestä, joka sivellään manuaalisesti aluslasille vetolasin avulla. Sivelyvalmiste voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa Sysmex XE-5000 solulaskimeen kuuluvalla SP-1000i värjäys- ja sivelyvalmisteyksiköllä. Vetolasien tulee olla puhtaita ja vetolasien reunojen hiottuja. Noin 3 mm halkaisijaltaan oleva pisara verta pipetoidaan heparinisoimattomalla hematokriittikapillaarilla toiseen päähän aluslasia. Pisanan koko on tärkeä, koska liian suuri pisara muodostaa liian pitkän ja paksun näytteen, kun taas liian pieni pisara muodostaa liian lyhyen ja ohuen näytteen. Pisara levitetään aluslasille vetolasin

avulla, pitämällä vetolasia noin 30–40°:n kulmassa. On tärkeää, että koko veripisara leviää lasille. Liian hidas veto levittää leukosyytit epätasaisesti. Levityksen jälkeen sivelyvalmiste kuivataan heti kylmäpuhalluksella tai heiluttamalla lasia ilmassa. Kun näytelasi on kuivattu, värjätään se verensoluautomaatin värjäysyksikössä. Verensoluautomaatilla tehdyn sivelyvalmisteen laite värjää automaattisesti. (Savolainen, Haapajärvi & Mikkonen 2012; Rodak & Carr 2013, 2; Savolainen & Tienhaara 2015, 89–96.)

Näytteenä käytetään joko ihopistoverinäytettä tai EDTA-antikoaguloitua laskimoverta. Vaikka solumorfologialtaan kapillaarinäyte on edustava, siinä trombosyytit aggregoituvat eli ”kasautuvat” helposti. Kapillaarinäytettä käytetäänkin vain lähinnä seulottaessa vakuoli-soituneita lymfosyyttejä epäiltäessä lysosomaalista kertymäsairautta. Myös EDTA-veri on morfologialtaan edustavaa, mutta varastoinnissa se heikkenee. Punasolujen artefaktamuutoksia voidaan havaita jo 2–3 tunnin huoneenlämpösäilytyksen jälkeen. Tämän vuoksi suositellaan, että sivelyvalmiste tehdään heti näytteenoton jälkeen, sallien kuitenkin 1–3 tunnin viive käytännön syistä johtuen. Hematokriitin ollessa normaalia korkeampi aluslasin ja vetolasin välistä kulmaa on pienennettävä, ettei näytteestä tule liian lyhyt ja paksu. Kulmaa tulee nostaa hematokriitin ollessa erityisen matala. (Siro 2012; Rodak & Carr 2013, 2; Savolainen & Tienhaara 2015, 89–96.)

TAULUKKO 1. Hyvin tehdyn sivelyvalmisteen piirteet. (Rodak & Carr 2013, 2.)

Näyte peittää noin 2/3–3/4 aluslasista
Näyte on loppupäästä lievästi pyöreä (ei luodin muotoinen)
Näytteen sivut näkyvät selkeästi
Näyte on tasainen, eikä siinä ole epäsäännöllisyyksiä, reikiä ja juovia
Valoa vasten tarkastellessa, näytteen loppupäässä näkyy spektrivärejä
Koko pisara on levinnyt lasille

4.2 Sivelyvalmisteen mikroskopointi ja vastaaminen

Leukosyyttien mikroskopointi ja erittelylaskenta tehdään yleensä CellaVision® DM1200-automaattimikroskoopilla, joka on tarkoitettu perifeerisen veren solujen morfologiseen luokitteluun. Laitteessa on tietokone ja sivelyvalmisteen mikroskopointiin tarvittava SSU-yksikkö (slide scanning unit). SSU koostuu robotista, sivelyvalmistelaseja siirtelevästä ja mikroskoopista fokuoivasta gripperistä, mikroskoopista, digitaalikamerasta, lasien syöttöön tarkoitettusta telineyksiköstä, immersioöljy-yksiköstä sekä kaapeloinnista immersioöljyn pipetoimiseksi lasille. CellaVision® etsii tarkasteltavan alueen liikkumalla paksun ja ohuen pään välillä ja ottaa solukuvat 100-, 500- ja 1000-kertaisilla suurennoksilla. Solujen luokittelu perustuu hahmontunnistukseen (muoto, väri, rakenne, granulat), minkä lisäksi se käyttää todennäköisyyslaskentaa ja aaltoliikkeiden kulkua rakenteiden sisällä. Päätöksenteossa se hyödyntää keinotekoisista hermoverkkoa. Normaalisti CellaVision® laskee 200 leukosyyttiä / lasi. Leukosyyttimäärän ollessa hyvin pieni, CellaVision® yrittää laskea 200 leukosyyttiä / lasi, mutta jos soluja ei ole riittävästi, se laskee 100 leukosyyttiä / lasi. Tällöin on syytä laskea potilaan molemmat lasit, jotta saadaan laskettua yhteensä 200 leukosyyttiä. (Rontu 2011.)

Manuaalinen mikroskooppinen erittelylaskenta tehdään, jos CellaVision® ei pysty tunnistamaan Sysmex®:n hälyttämiä poikkeavia soluja tai muita löydöksiä. Edellä mainittuja löydöksiä esiintyy varsinkin pahanlaatuisissa veritaudeissa. Mikroskooppiset menetelmät ovat eniten käytössä leukosyyttejä eriteltäessä. Sysmex®:llä saadaan selville normaali tai lähes normaali erittelyjakauma, se kykenee ainoastaan seulomaan leukosyyttien varhaismuotoja tai solumorfologian muutoksia. Veren sivelyvalmiste mikroskopoidaan aluksi pienellä suurennoksella yleissilmäyksen luomiseksi. Siinä katsotaan leukosyyttien jakaumaa, määrää, sivelyvalmisteen artefaktoja ja paikannetaan hyvä alue, josta laskeminen aloitetaan. Laskeminen suoritetaan suuremmalla suurennoksella (esimerkiksi 400-kertainen suurennos). Leukosyyttejä lasketaan ja eritellään 200 solua sivelyvalmisteen osasta, jossa erytrosyytit ovat vielä erillään toisistaan. (Savolainen & Tienhaara 2015, 89–96.) Sivelyvalmisteen tuloksen vastaavat laboratoriohoitajat, mutta erityistapauksessa voidaan konsultoida hematologia. Luotettava vastaus edellyttää vastauksen antajan asiantuntijuutta. (Soppa 2016.)

5 HEMATOPOEESIN SOLULINJAT

Veri koostuu veriplasmasta ja verisoluista. Verisoluja on erityyppisiä niin ulkonäöltään kuin biologiselta tarkoitukseltaankin. Verisolut jaetaan erytrosyytteihin, leukosyytteihin ja trombosyytteihin. Hemoglobiinia sisältävät erytrosyytit toimivat elimistössä kaasujen, kuten hapen ja hiilidioksidin, vaihtajina. Pienet, tumattomat trombosyytit puolestaan osallistuvat veren hyytymisjärjestelmään eli hemostaasiin. Leukosyyteistä granulosityytit ja monosyytit toimivat tulehduksissa fagosytoivina soluina ja ne voivat siirtyä verisuonista muihin kudoksiin. Leukosyytteihin kuuluvat lymfosyytit ovat immuunipuolustuksen soluja ja ne osallistuvat taisteluun elimistöön tunkeutuvia mikro-organismeja ja muita ulkoisia makromolekyylejä vastaan. Lymfosyytit jakautuvat B- ja T-lymfosyytteihin, joista B-lymfosyytit vastaavat humoraalisesta immuunipuolustuksesta ja T-solut soluvälitteisestä. Solujen toiminnallisesta ja rakenteellisesta erilaisuudesta huolimatta kaikki solut ovat lähöisin yhdestä hematopoeettisesta kantasolusta (HSC). Prosessia, jossa elimistö tuottaa kaikki veren solut hematopoeettisesta kantasolusta kutsutaan hematopoesiksi. (Koury, Mahmud & Rhodes 2009, 79; Siitonen & Koistinen 2015, 16–22; Smith 2012, 66–82.)

5.1 Verisolujen tuotanto ja säätely

Hematopoeesi on prosessi, joka vastaa veren solujen tarvittavan määrän ylläpidosta ja niiden tuottamisesta menetettyjen tilalle (Koury ym 2009, 79). Hematopoeesia tapahtuu luuytimessä luuydinonteloissa. Lapsilla hematopoeesia tapahtuu kaikkien luiden ytimissä, kun taas aikuisilla pelkästään elimistön litteissä luissa, kylkiluissa, nikamissa sekä reisiluiden ja olkavarren proksimaalipäissä. (Siitonen & Koistinen 2015, 16; Smith 2012, 66–70.)

Prosessi on riippuvainen luuytimessä olevasta jakautumiskykyisestä kantasolusta, joista verensolut syntyvät linjavalintojen, solunjakautumisen ja kypsymisen seurauksena (Siitonen & Koistinen 2015, 17–18; Williams 2015, 38). Kantasolujen uusiutumiskyky ja erilaisumislignan valinta ovat riippuvaisia sen geneettisestä ohjelmasta sekä luuytimen mikroympäristöstä, joka altistaa kantasolun erilaisille kasvu- ja erikoistumissignaaleille. Kantasolu-

tekijät (SCF, stem cell factor), kolonioita stimuloivat tekijät (CFS, colony stimulating factor), interleukiinit ja muut glykoproteiinit, kuten kemokiinit, ovat hematopoeettisia kasvutekijöitä. Osa niistä auttavat kantasolua pysymään elossa lepotvaiheisena, mutta suurin osa lisää kantasolun kasvua sekä edistävät kypsymistä ja kypsän solun toimintaa. Kasvutekijät vaikuttavat soluun sen pinnalla olevien spesifisten reseptorien kautta. Ne saavat aktivoitua solunsisäiset signaalitiet aktivoitumaan. (Siitonen & Koistinen 2015, 19–21; Smith 2012, 66–82.)

5.2 Hematopoeettisten kantasolujen erilaistuminen

Hematopoeesi voidaan jakaa kolmeen päävaiheeseen verisolujen kehityksen mukaan. Ensimmäisessä vaiheessa solut ovat monikykyisiä kantasoluja, toisessa vaiheessa suuntautuneita kantasoluja ja viimeisessä vaiheessa kypsiä verisoluja. Kypsät verisolut jaetaan myeloisiin ja lymfaattisiin soluihin. Myeloisen solusarjan kypsät solut ovat erikoistuneet myeloisesta kantasolusta (CMP, common myeloid progenitor) kun taas lymfaattisen sarjan solut ovat erikoistuneet lymfaattisesta kantasolusta (CLP, common lymphoid progenitor). Myeloinen kantasolulinja tuottaa granulosityttejä (neutrofiilit, basofiilit ja eosinofiilit), monosyyttejä, erytrosyyttejä ja trombosyyttejä. Lymfaattinen kantasolulinja tuottaa B- ja T-lymfosyyttejä sekä NK-soluja (natural killers l. tappajasolut). Immuunireaktioita aktivoivia dentriittisoluja tuottavat molemmat solulinjat. (Siitonen & Koistinen 2015, 17–18.)

5.3 Monopoeesi

Monopoeesi alkaa luuytimessä myeloisesta kantasolusta (CMP), josta se erikoistuu biopotentiaaliseksi progenitorisoluksi (GMP). GMP on kykenevä tuottamaan joko monosyyttejä tai neutrofiilejä. Kasvutekijät GM-CSF (granulocyte macrophage/monocyte colony-stimulating factor) ja interleukiinit saavat GMP:n erilaistumaan myeloiselle kantasolulinjalle, josta se taas erilaistuu monosyytti-/makrofagilinjalle CFU-GM (Colony-forming unit - granulocyte macrophage/monocyte) progenitorisoluksi. CFU-GM progenitorisolu jakautuu granulosityttilinjalle CFU-G ja monosyytti/makrofagilinjalle CFU-M. CFU-M progenito-

risolu kehittyä edelleen monoblasti- ja promonosyyttivaiheen kautta kypsäksi monosyytiksi interleukiinien ja kasvutekijöiden, kuten M-CSF (macrophage/monocyte colony-stimulating factor) vaikutuksesta. (Siitonen & Koistinen 2015, 17–25; Landis-Piwowar 2015, 113.)

5.4 Lymfopoeesi

Lymfopoeesi alkaa lymfaattisesta kantasolusta (CLP), josta se erilaistuu ja kypsyy luuytimen mikroympäristön ja sytokiinien vaikutuksesta T-lymfosyytti-, B-lymfosyytti-, NK-solu- ja dendriittisolulinjoille. Spesifiset transkriptiotekijät ohjaavat mille linjalle CLP-kantasolut suuntautuvat. Suuntautuminen T-lymfosyytti-, NK- ja dendriittisolulinjalle tapahtuu Notch-1 pintamolekyylin ja GATA-3 transkriptiotekijän vuorovaikutuksen seurauksena. Transkriptiotekijät EBF (early B cell factor, varhainen B-lymfosyyttifaktori), E2A (immunoglobulin enhancer binding factors, immunoglobuliinin sitoutumista edistävä tekijä) ja Pax-5 (paired box protein, proteiineja koodaava tekijä) ohjaavat CLP-kantasolun B-linjalle. (Clinical laboratory hematology 2015,124.) Suuntautumisen jälkeen lymfoblastivaiheiset B- ja T-lymfosyytit jatkavat kypsymistään eri kasvutekijöiden (CSF, SCF) ja interleukiinien stimuloimana prolymfosyyttivaiheen kautta kypsiksi lymfosyyteiksi. B-lymfosyyttien kypsyminen tapahtuu luuytimessä, kun taas prolymfosyyttivaiheiset T-lymfosyytit siirtyvät kateenkorvaan kypsymään. NK- ja dendriittisolut kehittyvät suoraan blastivaiheesta kypsäksi ilman välivaiheita. (Siitonen & Koistinen 2015, 18, 28, 29.)

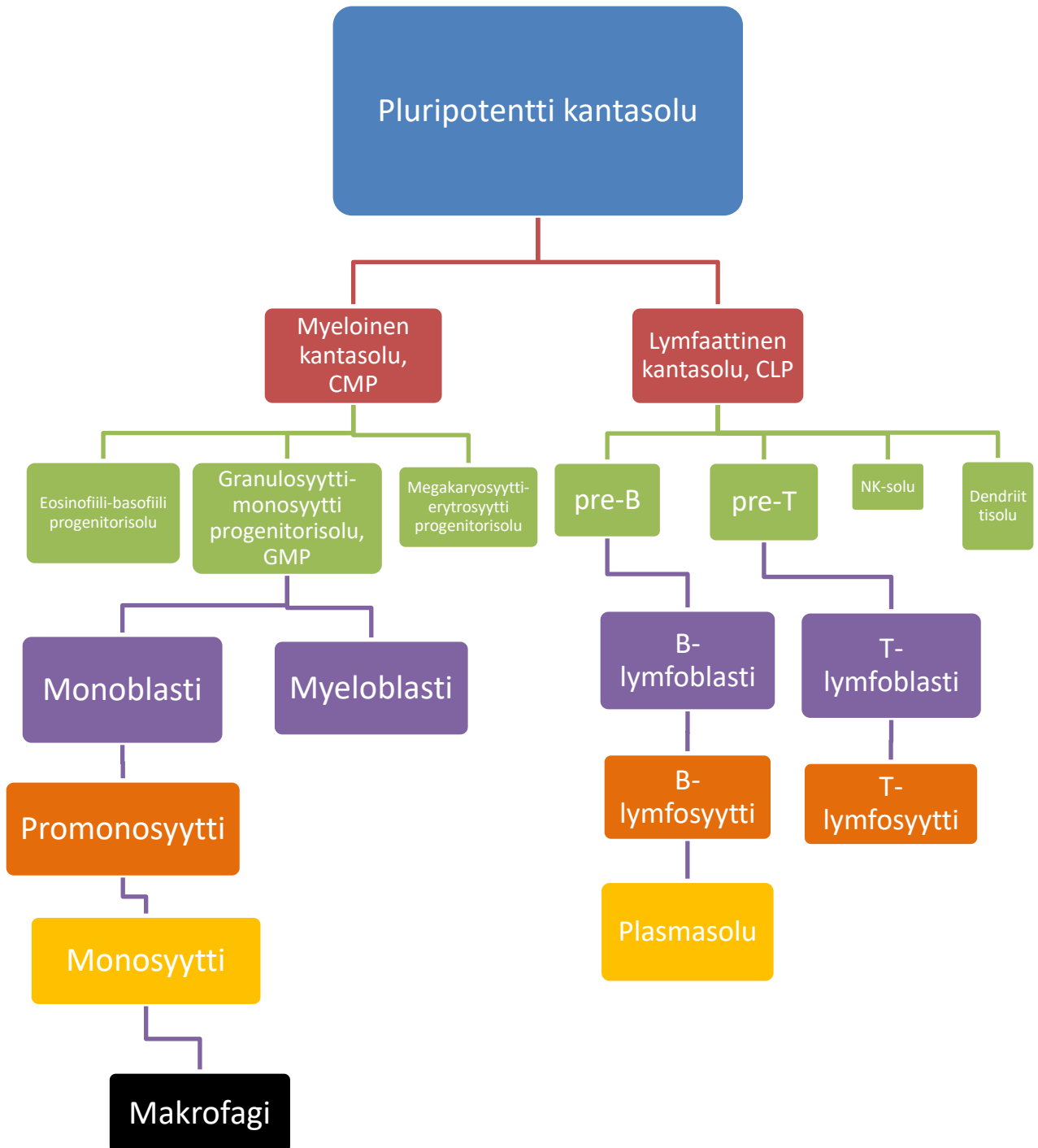
6 VIRTAUSSYTOTOMETRINEN IMMUNOFENOTYYPITYS

Immunofenotyyppitys on menetelmä, jolla määritetään solujen erilaistumislinja ja -aste solujen ilmentämien antigeenien perusteella. Perustana immunofenotyyppitykselle ovat CD-luokkiin (cluster of differentiation) jaetut spesifiset monoklonaaliset vasta-aineet. CD-luokkia on yli 350 ja ne voidaan jakaa ryhmiin sen perusteella, mitä soluja niihin kuuluvat vasta-aineet tunnistavat. Tunnistettavia kohteita ovat: myeloiset solut, B-lymfosyytit, T-lymfosyytit, trombosyytit, megakaryosyytit, NK-solut, aktivaatiogeenit, adheesiomolekyylit, sytokiinireseptorit ja endoteelisolujen pintamolekyylit. (Siitonen & Penttilä 2015, 140; Rodak, Fritsma & Doig 2007, 760.)

Kun halutaan todeta vasta-aineiden sitoutuminen soluun, käytetään mikroskopiaa tai virtaussytometriä (flow cytometry), joka perustuu lasersäteiden läpi kulkevien yksittäisten solujen tai partikkeleiden siroaman ja lähettämän valon rekisteröintiin. Menetelmänä mikroskopia on epätarkka ja lisäksi sen epäherkkyyden vuoksi leimautumisen voimakkuus ei ole kvantitoitavissa kuten virtaussytometriassa. Virtaussytometrian haittapuolena on puolestaan, ettei sillä voida varmentaa positiivisten solujen morfologiaa samoin kuin mikroskoipoimalla. (Siitonen & Penttilä 2015, 139–140.)

Pahanlaatuisten veritautien diagnostiikkaa on tarkentanut huomattavasti solujen rakenteiden tunnistaminen vasta-aineiden avulla. Immunofenotyyppityksellä pystytään selvittämään leukemiasolujen linja ja kypsyysaste. Pintamerkkiominaisuuksien tutkiminen tulee tarpeeseen tilanteissa, joissa solujen erilaistumissuunta ja -aste jäävät epävarmoiksi morfologian perusteella. Virtaussytometrisen immunofenotyyppityksen ja leukemiasolujen morfologisten ominaisuuksien täytyy nojata toisiinsa. Kun halutaan rajata soluryhmiä solujen sirontaominaisuuksien perusteella, on leukemiasolujen morfologisten ominaisuuksien tuntemisesta hyötyä. Rajaaminen on erityisen tärkeää, kun näytteessä on sekä normaaleja että leukeemisia soluja. Solut voidaan rajata pelkkien sirontaominaisuuksien tai antigeenisten ominaisuuksien ja sirontaominaisuuksien perusteella. Arvioitaessa solujen positiivisuutta tai negatiivisuutta värjäytymisen perusteella, on positiiviselle tulokselle edellytyksenä, että immunosy-

tokemiallisessa määrittämisessä 10 % tai virtausytometrisessä määrittämisessä 20 % leukemisistä soluista ilmentää tutkittavaa antigeeniä. (Siitonen & Penttilä 2015, 140–143.)



KUVIO 2. Monosyytin ja lymfosyytin kypsyminen hematopoeettisesta kantasolusta linjavalintojen ja erilaistumisien kautta. Kuvioista on jätetty pois muiden solulinjojen erilaistuminen. (Rodak & Carr 2013, 13, Muokattu)

7 MONOSYYTIT

Luuytimen soluista kypsiä monosyyttejä on noin 3 % (Siitonen & Koistinen 2015, 25–26). Monosyytit ovat elämälle välttämättömiä soluja, niiden fagosytoivien ominaisuuksien vuoksi. Monosyytit osallistuvat kuolleiden, vanhenevien ja mutatoituneiden solujen sekä vieraiden partikkeleiden poistoon. Ne myös säätelevät muiden solujen toimintaa, prosessoivat ja esittelevät antigeenejä immuunipuolustuksen reaktioissa. Monosyytit osallistuvat moniin inflammatorisiin reaktioihin sekä mikrobien ja tuumorisolujen hajotukseen. (Taylor & Weinberg 2009, 249.)

TAULUKKO 2. Monosyyttien erittelylaskennan viiteväliet iän mukaan. (Fimlab Laboratoriot Oy 2014, Muokattu)

Viiteväli	%-osuus	Absol. arvot ($\times 10^9/l$)
Aikuiset	3–11 %	0.2–0.8
Lapset		
<i>Vastasyntyneet</i>	0–6 %	
<i>1–2 vko</i>	0–9 %	
<i>3–4 vko</i>	0–7 %	
<i>1 kk–1 v</i>	0–5 %	
<i>2–4 v</i>	0–5 %	
<i>5–10 v</i>	0–4 %	
<i>yli 11 v</i>	0–5 %	

On harvinaista, että monosyyttien määrä nousee veressä yli $0.8 \times 10^9/l$. Kuitenkin monosytoosia tavataan esimerkiksi seuraavissa tautitiloissa: krooniset bakteeri-infektiot (muun muassa tuberkuloosi), sidekudossairaudet (SLE = Systeminen lupus erythematosus), parasiitti-

infektiot, krooninen neutropenia, Hodginin lymfooma, AML (= akuutti myeloinen leukemia) sekä KMML (= krooninen myelomonosyyttileukemia). Harvinaista monosytopeniaa esiintyy aplastista anemiaa tai karvasoluleukemiaa sairastavilla potilailla osana pansytopeniaa. (Hoffbrand & Moss 2011, 120–121.)

Monosyytit, makrofagit ja dentriittisolut ovat osa mononukleaarista fagosyyttijärjestelmää ts. retikuloendoteliaalista järjestelmää (RES). Solut, jotka muodostavat tämän järjestelmän ovat alkuperältään, morfologialtaan ja toiminnoiltaan samankaltaisia. Ne kehittyvät mononukleaariseen fagosytointiin omistautuneista progenitorisoluista luuytimessä, josta ne vapautuvat verenkiertoon. (Taylor & Weinberg 2009, 249.)

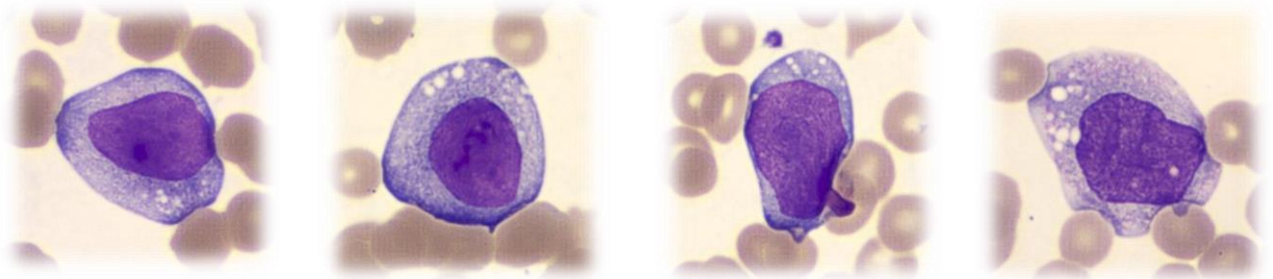
Vapauduttuaan verenkiertoon monosyytit siirtyvät kudoksiin noin kolmen vuorokauden kuluttua, jossa ne erilaistuvat makrofageiksi. Siirtyminen voi tapahtua sattuman tai kemotaktisen ärsytyksen kautta. Makrofagiksi muuttunut monosyytti tunnistaa kudoksissa vieraita patogeeneja. Makrofagi muokkaa kompleksin patogeenin antigeeneista ja solun HLA-molekyylillä. T-lymfosyytti tunnistaa kompleksin ja käynnistää immuunivasteen patogeenia vastaan. Makrofagit tuottavat myös monia kasvutekijöitä. Niitä on muun muassa ihossa, maksassa, pernassa, suolessa, keuhkoalveoleissa, peritoneaalikudoksessa ja synoviassa. Makrofagit elävät parhaimmillaan kuukausien ajan. (Taylor & Weinbeg 2009, 249; Siitonen & Koistinen 2015, 26.)

8 MONOSYYTTIEN MORFOLOGIA

Perifeerisessä veressä esiintyvät monosyytit ovat yleensä kypsiä muotoja. Kuitenkin monoblastileukemioissa voidaan havaita veressä monosyytin varhaisimmin tunnistettavia kypsyysmuotoja, jotka ovat monoblastit ja promonosyytit. Niitä on normaalissa luuytimessä vähän, mutta leukeemisissa sairauksissa paljon. Koska mono- ja myeloblasteja ei kyetä erottamaan luotettavasti valomikroskoopilla toisistaan, on käytettävä immunofenotyypitystä leukemiaa epäiltäessä. (Lammi 2010, 8; Landis-Piwowar 2015, 114–115.)

8.1 Monoblasti

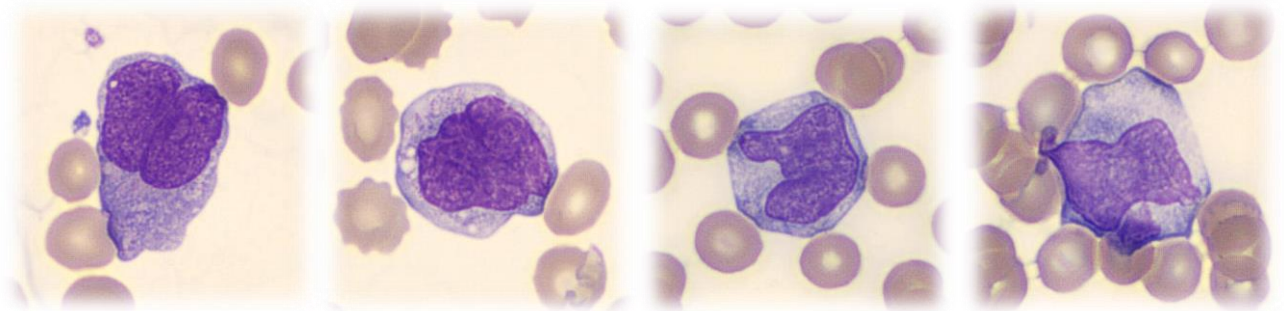
Monoblasti on varhaisin valomikroskoopilla tunnistettavissa oleva monosyytin muoto. Monoblastit ovat harvinainen löydös veressä. Monoblasti on kooltaan suuri, noin 20–30 µm ja sen tuma on muodoltaan joko ovaali tai pyöreä. Tuman ja sytoplaman suhde vaihtelee 3:1–1:1 välillä. Tuman väritys on haalean sinertävän violetti. Kromatiini on selkeä, hieno ja pitsimäinen. Nukleoleja on tunnistettavissa muutamia. Monoblastin sytoplasma on basofiilinen ja siniharmaa, eikä siinä yleensä ole granulaa. Satunnaisesti sytoplasmassa voi esiintyä joitain azurofiilisiä granuloita. (Anderson & Poulsen 2003, 97; Goasguen, Bennett, Bain, Vallespi, Brunning & Mufti 2009; Landis-Piwowar 2015, 114–115.)



KUVA 1. Monoblasteja (CellaVision®)

8.2 Promonosyytti

Promonosyytti on monoblastin kypsän monosyytin välissä oleva muoto. Promonosyytti on yleensä ensimmäinen kehitystaso, joka voidaan morfologisesti erottaa. Promonosyytti on kooltaan noin 20–30 µm:ä. Tuman muoto on ovaali tai epäsäännöllinen ja siinä voi olla painaumia. Tuman ja sytoplaman suhde vaihtelee 2:1–1:1 välillä. Tuma on väriltään haalean sinertävän violetti ja kromatiini on hieno ja verkkomainen. Kromatiini on karkempaa kuin monoblastissa, ja tumassa voidaan havaita nukleoleja. Lasimainen sytoplasma on väriltään siniharmaata ja se voi sisältää hienoja, pölymäisiä, sinertäviä granuloita sekä satunnaisesti vakuoleja. (Anderson & Poulsen 2003, 98; Goasguen ym. 2009; Landis-Piwowar 2015, 114–115.)

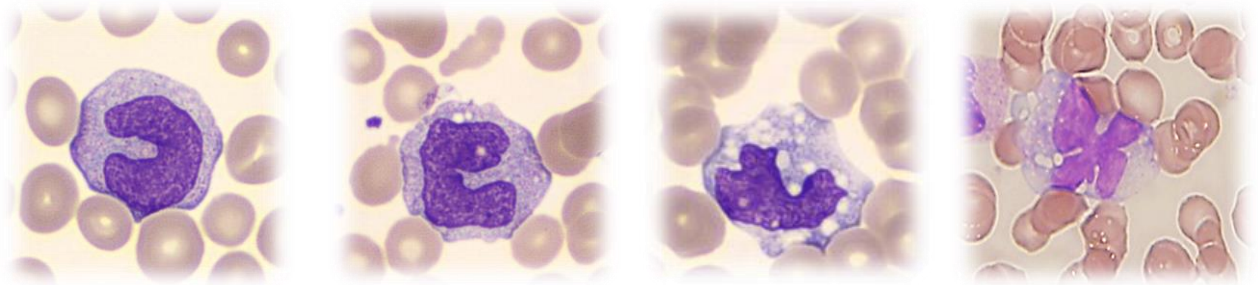


KUVA 2. Promonosyyttejä (CellaVision®)

8.3 Monosyytti

Kypsä monosyytti on kooltaan noin 20–25 µm, joten ne ovat suurimpia kypsiä soluja perifeerisessä veressä. Tuman muoto muistuttaa hevosenkenkää tai papua ja siinä voi esiintyä painaumia. Myös liuskottunutta muotoa voi esiintyä. Useat poimut tumassa saavat aikaan aivoja muistuttavan ulkonäön. Tuman ja sytoplaman suhde on noin 1:1. Tuma on väriltään tumman violetti, ja sen kromatiini on löysä, pitsimäinen ja hienon lineaarinen. Nukleoleja ei ole havaittavissa. Monosyytin lasimaisen näköinen sytoplasma on väriltään siniharmaata

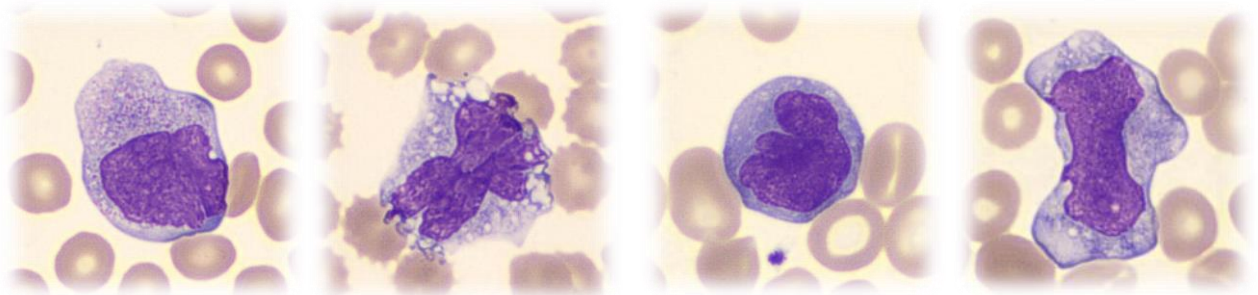
ja siinä voi esiintyä satunnaisia azurofiilisiä granuloita. Sytoplasmassa on usein havaittavissa valkoisia vakuoleja, jotka ovat solunesterakkuloita. Sytoplaskan morfologiset ominaisuudet ovat riippuvaisia monosyytin aktiivisuudesta. Monosyytti on joskus vaikea erottaa isosta lymfosyytistä, etenkin jos lymfosyytti on reaktiivinen ja niitä on paljon näytteessä. (Anderson & Poulsen 2003, 99; Goasguen ym. 2009; Landis-Piwowar 2015, 114–115.)



KUVA 3. Monosyyttejä. Oikealla monosyytin liuskottunut muoto. (CellaVision®, TAMK 2007.)

8.4 Atyyppinen monosyytti

Luuydintä kuormittavat tilat saavat sen tuottamaan monosyyttejä, joiden tumasytoplasmassuhde on kohonnut ja niiden kromatiinirakenne on hieno. Solussa voidaan havaita nukleoli ja lisääntynyt määrä vakuoleja. Granulaatio ja sytoplasmisen basofilia voivat kohota. Atyyppiset monosyytit ovat kooltaan suuria, niissä on epäsäännöllinen tuma sekä sytoplaskan määrä on kasvanut. (Palmer, Briggs, Mcfadden, Zini, Burthem, Rozenberg, Proytcheva, Machin 2015, 298.)



KUVA 4. Atyyppisiä monosyyttejä (CellaVision®)

TAULUKKO 3. Eri kliinisissä tiloissa esiintyvät monosyyttien solutyypit. (Anderson & Poulsen 2003, Muokattu)

Solutyyppi	Kliiniset tilat
Monoblasti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuutti myelomonosyyttileukemia ▪ Akuutti monoblastileukemia ▪ Akuutti monosyyttileukemia
Promonosyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuutti myelomonosyyttileukemia ▪ Akuutti monoblastileukemia ▪ Akuutti monosyyttileukemia ▪ Myelodysplastinen-/myeloproliferatiivinen tauti ▪ Krooninen myelomonosyyttileukemia
Monosyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normaali löydös terveillä <p>Määrä kasvanut seuraavissa kliinisissä tiloissa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Myelodysplastinen-/myeloproliferatiivinen tauti ▪ Krooninen myelomonosyyttileukemia ▪ Juveniili (nuoruusiän) myelomonosyyttileukemia ▪ Useat infektiot
Atyyppinen monosyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematologiset neoplasiat

9 IMMUNITEETIN KEHITTYMINEN

Immuunivaste on monimutkainen tapahtuma, jossa ovat osallisena B-lymfosyyttien, T-lymfosyyttien ja makrofagien lisäksi proteiineja (immunoglobuliinit ja komplementti) sekä lipidejä. Inflammaatio on immunivasteen epäspesifinen tulos. Immunivasteen spesifisyys vaatii antigeenispesifiset solureseptorit T- ja B-lymfosyyttien pinnalla. Keskenään identtisiä reseptoreita on jokaisen lymfosyytin pinnalla noin 20 000–100 000. Reseptorit ovat kuitenkin erilaisia eri lymfosyyttien välillä. (Mehta & Hoffbrand 2014, 21; Siitonen & Koistinen 2015, 27.)

T-lymfosyytin pinnalla olevassa T-solureseptorissa (TCR) ja B-lymfosyytin pintakalvolla olevassa immunoglobuliinireseptorissa (BCR) on vaihtelevia ja pysyviä osia. Reseptorimolekyylien vaihtelevuuden vuoksi lymfosyytti tunnistaa reseptioalueelle spesifisen antigeenin. Tämä geneettinen monimuotoisuutta tuova ominaisuus on yleinen T- ja B-lymfosyyteille. Se aiheuttaa uudelleenjärjestäytymistä vaihtelevien, liittävien, monimuotoisten ja pysyvien alueiden geneeissä luodakseen pintareseptoreita koodaavia genejä. Tämän vuoksi reseptorit ovat kykeneviä reagoimaan spesifisesti valtavan antigeenimäärän kanssa. Lymfosyytin aktivoituessa se tuottaa klonaalisen lymfosyyttijoukon. Tapahtuma sijoittuu pääosin imusolmukkeisiin, mutta osin myös suolistoon ja limakalvojen imukudokseen sekä pernaan. (Mehta & Hoffbrand 2014, 21; Siitonen & Koistinen 2015, 27.)

Spesifisen immuunivasteen kehittyminen edellyttää antigeenien ja T-lymfosyyttien, B-lymfosyyttien ja antigeenejä esittelevien solujen (APC, antigen presenting cell) välistä vuorovaikutusta. Kolmentyyppisistä T-lymfosyyteistä auttaja T-lymfosyytit ilmentävät CD4-antigeenia, joka lisää B-lymfosyyttien vasteita; supressorisolut ilmentävät CD8-antigeenia, joka puolestaan vaimentaa B-lymfosyyttien vasteita. Myös sytotoksiset T-lymfosyytit ilmentävät CD8-antigeenia. B-lymfosyytti voi reagoida myös suoraan antigeenin kanssa. Adheesiomolekyylit toimivat näiden solujen välisten interaktioiden välittäjinä. Reaktiot antigeenin ja sille sopivan reseptorin välillä johtavat B- tai T-lymfosyytin lisääntymiseen ja erilaistumiseen. (Mehta & Hoffbrand 2014, 21.)

10 LYMFOSYYTIT

Lymfosyytit ovat immunologisia soluja, joiden osuus veressä kiertävistä valkosoluista on noin 20–40 % (Siitonen & Koistinen 2015, 27). Kaikki lymfosyytit osallistuvat immuunivasteeseen auttamalla fagosyyttejä puolustamaan elimistöä infektioilta sekä muilta ulkoisilta patogeeneiltä. Lymfosyyteissä esiintyy enemmän morfologista variaatioita kuin muissa leukosyyteissä ja niiden elinikä voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin vuosiin. (Anderson & Poulsen 2003, 99; Williams & Finnegan 2015, 123.)

TAULUKKO 4. Lymfosyyttien erittelylaskennan viitevälit iän mukaan. (Fimlab Laboratoriot Oy 2014, Muokattu)

Viiteväli	%-osuus	Absol. arvot (x10⁹/l)
Aikuiset	23–53 %	1.2–3.5
Lapset		
<i>Vastasyntyneet</i>	20–36 %	
<i>1–2 vko</i>	40–50 %	
<i>3–4 vko</i>	40–70 %	
<i>1 kk–1 v</i>	45–75 %	
<i>2–4 v</i>	35–65 %	
<i>5–10 v</i>	30–50 %	
<i>yli 11 v</i>	25–45 %	

Lymfosytoosia esiintyy yleensä lapsilla infektioiden yhteydessä. Samat infektiot saattavat aiheuttaa aikuisilla neutrofiilivoittoisen reaktion. Lymfosytoosia aiheuttavia tiloja ovat akuutit infektiot (mononukleosi, sytomegalovirus, vihurirokko), krooniset infektiot (tu-

berkuloosi, toksoplasmoosi, kuppa), krooninen lymfaattinen leukemia (= KLL), akuutti lymfoblastileukemia (= ALL), Non-Hodgkinin lymfooma sekä kilpirauhasen liikatoiminta. Lymfosytopeniaa voi esiintyä luuytimen sairauksissa, kortikosteroidi- ja muissa immunosuppressiivisten hoitojen yhteydessä, Hodgkinin lymfoomassa, HIV-infektiossa sekä sädehoitopotilailla. (Hoffbrand & Moss 2011, 135–139.)

Lymfosyytit syntyvät luuytimessä. Ne erilaistuvat kolmeksi morfologioiltaan samanlaisiksi sekä toiminnoiltaan ja immunologisesti erilaisiksi soluiksi. Nämä solut ovat T-lymfosyytti, B-lymfosyytti ja NK-solu. T- ja B-lymfosyytit ovat pääasiallisia adaptiivisen immuunipuolustuksen soluja, kun taas NK-solut ovat synnynnäisen immuunipuolustuksen soluja. B-lymfosyytit ovat humoraalisen immuunivasteen tärkein vaikuttajasolu. T-lymfosyytit osallistuvat soluvälitteiseen immuunipuolustukseen. (Williams & Finnegan 2015, 123.)

10.1 Dendriittisol

Retikuloendoteliaaliseen järjestelmään kuuluvat dendriittisolut osallistuvat antigeenien esittelyyn. Dendriittisolut ovat ainoita soluja, jotka pystyvät herättämään imusolmukkeissa uinuvien T-lymfosyyttien primaarivasteen kuljettamalla sinne prosessoimansa antigeenin. Dendriittisoluja tuotetaan lymfaattisen ja myeloisen solulinjan kautta. Tiettyjen kasvutekijöiden avulla on mahdollista erilaistaa monosyyttejä dendriittisoluiksi, joten monosyyttien voidaan ajatella olevan dendriittisolujen esiasteita. Lymfaattisen solulinjan kautta muodostuneet dendriittisolut osallistuvat T-lymfosyyttien primaarivasteen herättämiseen. Lymfaattisen solulinjan tuottamat dendriittisolut uinuvat epäkypsinä kudoksissa, kuten ihossa, liimakalvoilla, imusolmukkeissa ja pernassa, jossa ne odottelevat patogeenin tunkeutumista. (Siitonen & Koistinen 2015, 26–27; Hoffbrand & Moss 2011, 121–122.)

10.2 B-lymfosyytti ja plasmassolu

B-lymfosyyttien osuus kaikista verenkierron lymfosyyteistä on noin 20 % (Hoffbrand & Moss 2011, 129). B-lymfosyyteillä on olemassa toiminnaltaan ja fenotyypillisiltä markkeereiltaan erilaisia alalajeja. B-lymfosyyttejä on kahta alalajia, B1 ja B2. B-lymfosyytit syntyvät ja kypsyvät luuytimessä. Vähemmistönä esiintyvät B1-lymfosyytit syntyvät jo sikiövaiheessa, eivätkä ne voi erikoistua muistisoluiiksi. B2-lymfosyytit tuotetaan syntymän jälkeen ja niitä on suurin osa B-lymfosyyteistä. (Williams & Finnegan 2015, 123.) Varhaiset CD10- ja CD9-antigeeneja (CD-antigeenit: immunofenotyyppityksessä käytettäviä solumarkkereita) ilmentävät pro-B-lymfosyytit muuntautuvat pre-B-lymfosyyteiksi immunoglobuliinin raskasta ketjua koodittavien geenien rekombinaation yhteydessä. Raskasta ketjua koodittavien geenien rekombinaation ja sitä seuraavan kevyttä ketjua koodittavien geenien rekombinaation jälkeen B-lymfosyytti on kypsynyt. Tässä vaiheessa B-lymfosyytti ei ole vielä kohdannut antigeenia ja alkaa ilmentää pinnallaan IgD- ja IgM-luokan immunoglobuliineja. Kypsä B-lymfosyytti alkaa ilmentää CD20-antigeenia CD10-antigeenin sijasta. Tämän jälkeen kypsä B-lymfosyytti siirtyy verenkierron välityksellä lymfaattisiin elimiin odottamaan antigeenin kohtaamista. (Siitonen & Koistinen 2015, 27–28; Hoffbrand & Moss 2011, 127–129.)

Kypsää B-solua, joka valmistaa immunoglobuliineja, kutsutaan plasmassoluksi. Plasmassolut syntyvät antigeenin aktivoitessa B-lymfosyytin ilman T-lymfosyytin apua. Plasmassolut ovat lyhytikäisiä ja käynnistävät vasta-ainetuotannon nopeasti. Tehokkaamman immunivasteen ja pitkäikäisten plasmassolujen syntymiseksi tarvitaan kuitenkin kontakti T-lymfosyytin kanssa. (Siitonen & Koistinen 2015, 28.) Plasmassolussa Golgin laitteen rER-alue (karkeapintainen endoplasmakalvosto, rough endoplasmic reticulum) ja sytoplasma esiintyvät runsaina vilkkaan immunoglobuliinituotannon vuoksi. (Williams & Finnegan 2015, 135.)

10.3 T-lymfosyytti

T-lymfosyyttien osuus veren lymfosyyttimäärästä on noin 80 % (Hoffbrand & Moss 2011, 129). T-lymfosyyttejä on ainakin kolme toiminnoiltaan tärkeää ala-lajia: auttaja-T-lymfosyytti (Th, CD4+), sytotoksinen T-lymfosyytti (CTL, CD8+) ja regulatorinen T-lymfosyytti (Treg, supressorisolu). Tehokas immuunivaste on riippuvainen B- ja T-lymfosyyttien sekä makrofagien välisestä vuorovaikutuksesta. T-lymfosyytit syntyvät luuytimessä, mutta kypsyvät kateenkorvassa. Kypsymättömän T-lymfosyytin siirtyessä kohti kateenkorvaa se alkaa ilmentää CD4- ja CD8-antigeneja. Kateenkorvassa kypsymättömälle T-lymfosyytille tehdään tutuksi elimistön omat antigeenit. Täten ne oppivat reagoimaan vain vieraisiin antigeneihin. T-lymfosyyteille kehittyy myös toleranssi MHC-molekyylejä (major histocompatibility complex) kohtaan. MHC-molekyylit ovat solun pinnalla olevia peptideiksi pilkottuja proteiineja sitovia rakenteita. Nämä peptideiksi hajotetut proteiinit ovat peräisin patogeeneistä. Ihmisen MHC-molekyylejä kutsutaan myös HLA-tekijöiksi. (Williams & Finnegan 2015, 123–129; Siitonen & Koistinen 2015, 29; Itälä-Remes & Volin, 2015, 454.)

T-lymfosyytit antavat suojaa sellaisia solunsisäisiä patogeenejä kohtaan, joilla on kyky välttää vasta-ainekontaktia. T-lymfosyytit erittävät sytokiinejä, jotka aktivoivat muita soluja, kuten makrofageja ja B-lymfosyyttejä. T-lymfosyytit kykenevät tunnistamaan vain lyhyitä proteiinantigeneistä koostuvia peptidiosia, jotka MHC-molekyylit ovat sitoneet elimistön omien solujen pinnalle. Näin ollen niitä sanotaan immuunipuolustukseltaan MHC-rajoittuneiksi. Osan T-lymfosyyteistä täytyy toimiakseen olla vuorovaikutuksessa muiden immuunipuolustukseen osallistuvien solujen kanssa, kuten makrofagien, dentriittisolujen ja B-lymfosyyttien, kun taas toiset T-lymfosyytit voivat olla suoraan vuorovaikutuksessa infektoituneiden solujen kanssa. Molemmissa tapauksissa TCR (T-lymfosyytin pinnalla oleva antigeenejä tunnistava reseptori) tunnistaa antigeenin, joka on kiinnittyneenä MHC-molekyyliin. (Williams & Finnegan 2015, 137.)

Kohdesolujen tunnistaminen ja sitominen vaativat TCR:n ja sen koreseptorin (CD4 tai CD8) kiinnittymistä joko antigeeniin tai MHC:hen. MHC-luokan I-molekyylit, joita löytyy kaikista elimistön soluista, muodostavat intrasellulaarisista patogeeneista kompleksin, jon-

ka CD8+ T-solut (CD8+ T-solut ovat MHC 1 rajoittuneita) tunnistavat. Luokan 2 MHC-molekyylit muodostavat fagosytoituista ekstrasellulaarisista patogeeneistä kompleksin, jonka CD4+ T-solut tunnistavat (CD4+ T-solut ovat MHC 2 rajoittuneita). (Williams & Finnegan 2015, 137.)

10.4 Muistisolu

T- ja B- lymfosyytit voivat vaihtoehtoisesti muodostua muistisoluiksi. Morfologialtaan ne ovat samanlaisia kuin pienet antigeeniään kohtaamattomat lymfosyytit. Ero naiivien B-lymfosyyttien ja muisti-B-lymfosyyttien välillä on se, että naiivit B-lymfosyytit osallistuvat primaariseen immuunivasteeseen, kun taas muisti-B-lymfosyytit osallistuvat sekundaariseen immuunivasteeseen. Näin ollen sekundaarinen vaste kehittyy paljon nopeammin kuin primaarivaste. Sekundaarivasteeseen liittyvät pääasiassa IgG-luokan vasta-aineet ja primaarivasteeseen liittyvät IgM-luokan vasta-aineet. (Williams & Finnegan 2015, 136.)

T-soluvälitteinen immuunipuolustus tuottaa muisti-T-lymfosyyttejä, jotka ovat spesifisiä tietyille antigeeneille. Muisti-T-lymfosyytit voivat säilyä verenkierrossa vuosien ajan. Antigeenialistuksen ja antigeenien tuhoamisen jälkeen muisti-T-lymfosyytit ovat ”unessa” kunnes kohtaavan saman antigeenin uudelleen. Muisti-T-lymfosyytit pystyvät tuottamaan mittavamman ja nopeamman vasteen antigeeniä kohtaan kuin naiivit T-lymfosyytit, jotka eivät ole aiemmin kohdanneet antigeeniä. (Williams & Finnegan 2015, 138.)

10.5 LGL-solut ja NK-solu

Sytotoksiset LGL-solut ovat suuria ja granulaarisia soluja, joista ne saavat nimensäkin (large granular lymphocytes). Niitä on veren lymfosyyteistä noin 3 %. LGL-solut ovat NK-solujen ja joidenkin sytotoksisten (esimerkiksi CD3+, CD8+) T-lymfosyyttien sekoitus. LGL-solujen sytotoksisuuden aiheuttaa niiden granulat, jotka sisältävät rakkuloita muodostavia ja proteiineja pilkkovia entsyymejä sekä apoptoosin käynnistäviä grantsyymejä. (Williams & Finnegan 2015, 134–135.)

NK-soluja on verenkierron ja maksan lymfosyyteistä noin 5–15 %. ja niiden elinikä vaihtelee muutamasta päivästä muutama viikkoon. NK-solut eivät ole B- tai T-lymfosyyttejä, vaikka ovatkin yleensä CD8 positiivisia. Ne kuuluvat suuriin granulaarisiin lymfosyytteihin (LGL), joilla on huomattavasti granulaa. NK-solut erikoistuvat CLP:n kautta. Ne ovat synnynäisen immuunipuolustuksen efektorisoluja, joiden päätehtävä on eliminoida infektioituneita soluja ja aktivoida makrofageja tuhoamaan niiden fagosytoimia mikrobeja. NK-soluilla on kyky spontaaniin sytotoksisuuteen useita kohdesoluja, pääasiassa virusten ja solunsisäisten mikrobien infektoimia soluja sekä tuumorisoluja, vastaan. Tämän vuoksi NK-solut voivat tappaa virusten infektoimat solut nopeampaa kuin antigeenispesifiset sytotoksiset-T-lymfosyytit. (Mehta & Hoffbrand 2014, 21; Williams & Finnegan 2015, 132–139.)

Efektoritoiminnoiltaan NK-solut ovat samankaltaisia kuin sytotoksiset T-lymfosyytit, mutta NK-solujen sytotoksisuus ei ole MHC rajoitettua (ne eivät vaadi vuorovaikutusta MHC-proteiinien kanssa kohdesoluja vastaan). NK-solu tunnistaa IgG-pintareseptoreillaan patogeenin komplementaarisen IgG-osan ja hyökkää sitä vastaan. Lisäksi niillä on useita reseptoreita, jotka tunnistavat infektoituneiden solujen muuttuneita pintaproteiineja. NK-soluilla on myös inhibiittori-reseptoreita, jotka tunnistavat terveiden solujen MHC-luokan 1 molekyyliä ja siten ne suojelevat terveitä soluja NK-solujen hyökkäykseltä. NK-solujen aktiivisuus on tarkoin säädeltyä ja niiden aktivoituminen tapahtuu useiden reseptorien välityksellä. (Mehta & Hoffbrand 2014, 21; Williams & Finnegan 2015, 132–139.)

10.6 Reaktiiviset lymfosyytit

Reaktiivisista lymfosyyteistä puhuttaessa voidaan käyttää nimityksiä stimuloituneet, muuntuneet, atyyppiset, aktivoituneet tai muuntuneet lymfosyytit. Koska sana atyyppinen viittaa epänormaaliin, jotkut sisätauteihin erikoistuneet lääkärit eli hematologit eivät halua käyttää sanaa kuvaamaan normaalia lymfosyyttiä sen eri vaiheissa antigeenistimulaation aikana. (Williams & Finnegan 2015, 135.)

Joitain reaktiivisia lymfosyyttejä voidaan havaita terveen henkilön veressä, mutta niitä löydetään kohonneina määrinä virusinfektioiden aikana. Tämän vuoksi reaktiivisia lymfosyyttejä voidaan kutsua myös nimellä virosyytti. (Williams & Finnegan 2015, 135.)

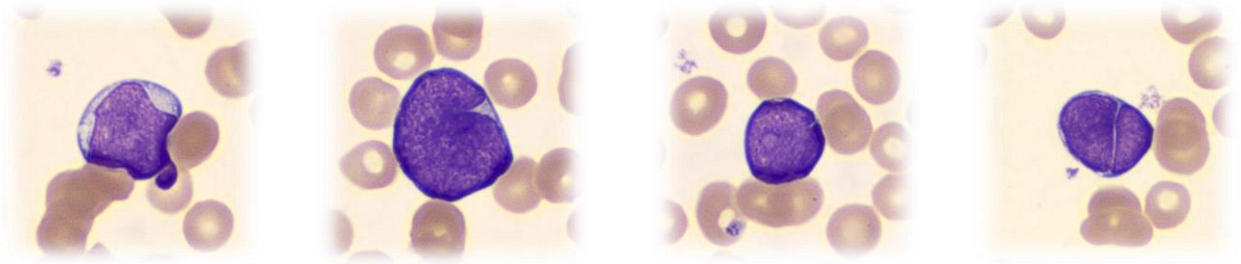
11 LYMFOSYYTTIEN MORFOLOGIA

Lymfosyyttien morfologia on vaihtelevaa. B- ja T-lymfosyyttejä ei voida erottaa morfologisesti valomikroskoopilla toisistaan. Jos on tarve erottaa edellä mainittuja soluja, on käytettävä monoklonaalisia vasta-aineita ja virtaussytometriaa spesifisten CD-molekyylien tunnistamiseksi. Muiden T- ja B-lymfosyyttejä erottavien fenotyypillisten tekijöiden tunnistaminen edellyttää sytokemiallisten värjäysmenetelmien käyttöä sekä perehtymistä geeneihin, jotka koodaavat TCR- ja BCR-reseptorien uudelleenjärjestäytymistä ohjaavien geenien lokuksia. (Lammi 2010, 7; Williams & Finnegan 2015, 132–133.)

Lymfosyyttien kypsymisessä on erotettavissa kolme morfologista tasoa: lymfoblasti, prolymfosyytti ja lymfosyytti. T-, B-lymfosyyttien ja NK-solujen erilaistumisen ja aktivoitumisen aikana tapahtuvat morfologiset muutokset ovat suurimmaksi osaksi samoja. Suurimmaksi osaksi veren lymfosyytit ovat pieniä, alle 10 µm. Myös suuremmat muodot ovat yleisiä. Osa näistä on suuria granulaarisia lymfosyyttejä (LGL, large granular lymphocyte), koska niiden sytoplasmassa on azurofiilista granulaa. (Paraskevas 2009, 300.)

11.1 Lymfoblasti

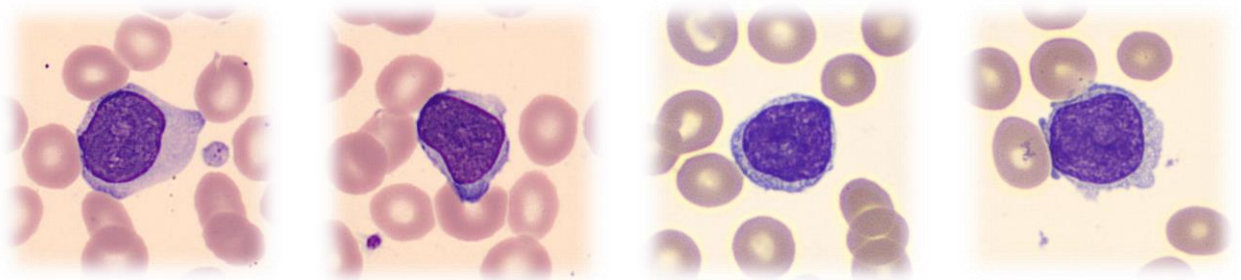
Lymfosyytin varhaisin muoto lymfoblasti on yleensä suuri, mutta myös pieniä muotoja on havaittavissa. Koko vaihtelee 10–22 µm:n välillä. Sen keskellä tai eksentrisesti sijaitseva tuma on muodoltaan ovaali tai pyöreä ja siinä voi esiintyä painauma ja halkeilua. Sytoplaskan määrä on yleensä vähäistä. Tuman ja sytoplaman suhde vaihtelee 7:1–4:1 välillä. Väriltään tuma on punertavan violetti. Kromatiinin rakenne vaihtelee hienosta ja pitsimäisestä kohtalaisen karkeaan. Nukleoleja voidaan havaita 1–2 kappaletta. Lymfoblastin sytoplasma on koostumukseltaan tasaista ja granulatonta, joskus voi myös esiintyä hentoa granulaa. Väri vaihtelee keski- ja tummansinisen välillä. Satunnaisesti sytoplasmassa voidaan havaita myös vakuoleja. (Anderson & Poulsen 2003, 101; Williams & Finnegan 2015, 133.)



KUVA 5. Lymfoblasteja (CellaVision®)

11.2 Prolymfosyytti

Lymfoblastin ja kypsän lymfosyytin välissä esiintyvä prolymfosyytti on vaikea tunnistaa normaalista luuydinnäytteestä. Perifeerisestä verestä prolymfosyyttiä tavataan, yleensä KLL:n yhteydessä, kun se on muuntumassa aggressiivisemmaksi. Kooltaan prolymfosyytti on hieman pienempi kuin lymfoblasti, 12–20 µm. Tuma on väriltään punertavan violetti. Tuma on muodoltaan pyöreä tai ovaali ja se sijaitsee keskellä solua. Tuman ja sytoplaman suhde vaihtelee 3:1–4:1 välillä. Kromatiini on kokkareista, mutta hienommin levinnyttä kuin lymfosyytillä. Tumasta on löydettävissä nukleoli, joka sijaitsee yleensä keskellä tumaa. Sytoplasmaa on kohtalaisesti ja väritykseltään se on vaalean sinistä. Granulaa ei yleensä esiinny. (Anderson & Poulsen 2003, 114; Williams & Finnegan 2015, 133.)

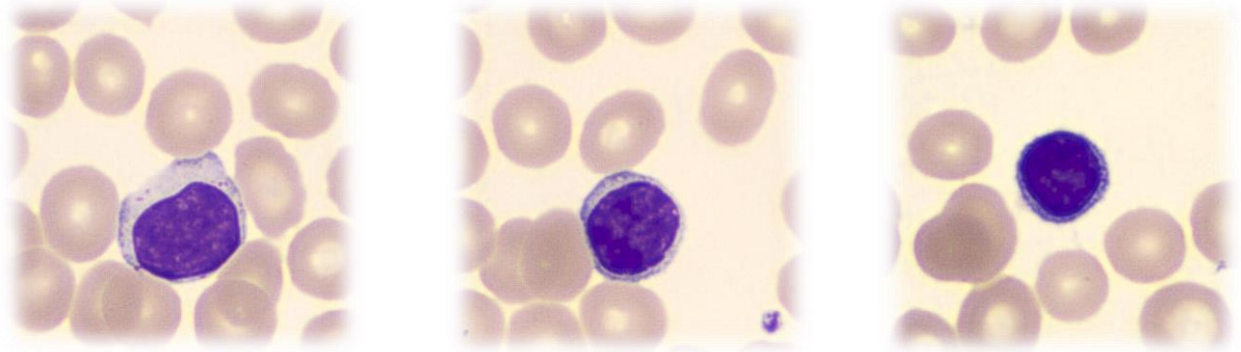


KUVA 6. Prolymfosyyttejä (CellaVision®)

11.3 Pienet (aktivoitumattomat) ja isot lymfosyytit

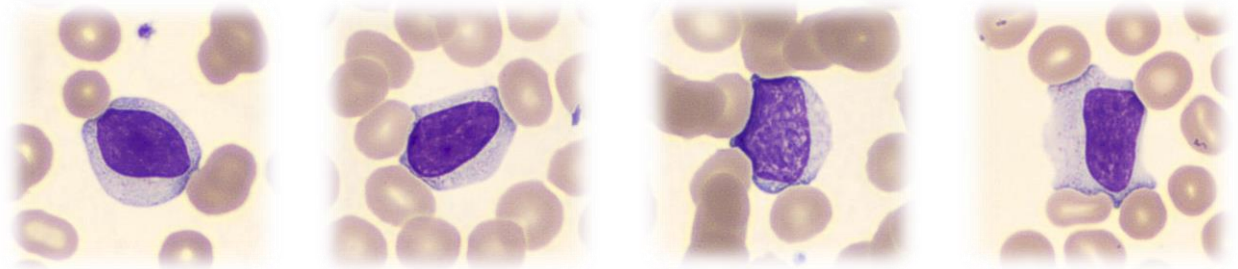
Lymfosyytit voidaan jakaa morfologisesti pieniin ja suuriin lymfosyytteihin. Pienet lymfosyytit ovat aktivoitumattomia B- ja T-lymfosyyttejä ja suuret aktivoituneita B- ja T-lymfosyyttejä. Perushematologisissa tutkimuksissa pieniä ja suuria ei erotella kuitenkaan toisistaan. (Leclair 2012, 134–137.)

Kypsän lymfosyytin koko vaihtelee 7–16 µm välillä. Koko vaihtelee pääasiassa sytoplasman määrän mukaan. Pienen lymfosyytin koko vaihtelee 7–10 µm välillä. Tuma on pienimmillään erytrosyytin kokoinen ja vie noin 90 % solun kokonaistilasta. Kromatiini on tiivistä ja se on väriltään tumman violettiä. Tumassa on yleensä aina nukleoleja, mutta ne ovat harvoin nähtävissä valomikroskoopilla. Jos ne ovat nähtävissä, ne näkyvät tumassa pieninä vaaleina alueina. Tuman ympärillä kulkee kapeana juovana taivaansininen sytoplasma. Muutamia azurofiilisiä granuloita voi olla havaittavissa sytoplasmassa. Morfoloogialtaan pieniin lymfosyytteihin kuuluvat lymfosyytit ovat immuunipuolustuksen naiiveja soluja, erilaistuneita efektorisoluja ja muisti- T- ja B-lymfosyyttejä. Toiminnallisesti pienet lymfosyytit ovat ”lepäviä” soluja eli ne eivät jakaudu aktiivisesti. Kohdatessaan antigeenin, pienet lymfosyytit saavat aikaan proliferatiivisen solusyklin. (Williams & Finnegan 2015, 133–134.)



KUVA 7. Pieniä lymfosyyttejä (CellaVision®)

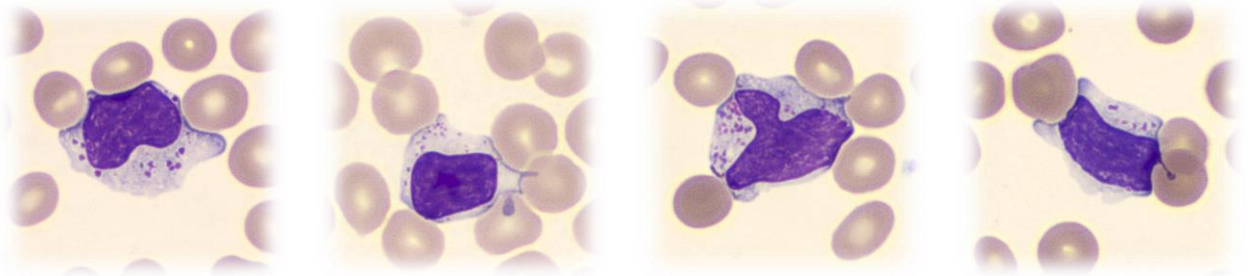
Suuret lymfosyytit ovat antigeeninsa kohdanneita B- ja T-lymfosyyttejä. Ne ovat ulkonäöltään heterogeenisiä ja kooltaan noin 11–16 µm. Sen syvän violetin sininen tuma on hieman pienen lymfosyytin tumaa suurempi ja sijaitsee solussa eksentrisesti. Muodoltaan se on pyöreä tai ovaali ja siinä voidaan myös havaita lievä painauma. Tuman kromatiini muistuttaa yleensä pienen lymfosyytin tasaista kromatiinia tai se voi olla hajonneempaa. Kokoero pieneen lymfosyytiin johtuu pääasiassa suuren lymfosyytin suuremmasta sytoplasmamäärästä. Tuma sytoplasmassuhde vaihtelee 4:1–2:1 välillä. Sytoplasma voi olla väriltään vaaleansinistä ja ulkoreunoilta basofiilista tai tummempaa kuin pienten lymfosyyttien sytoplasma. Sytoplasmassa ei yleensä esiinny granulaa, vain muutamia azurofiilisiä granuloita voi olla havaittavissa. Granulan ollessa runsasta, lymfosyyttiä kutsutaan suureksi granulaa-riseksi lymfosyytiksi (LGL). Suuren lymfosyytin azurofiiliset granulat eroavat myeloisten solujen granulasta peroksidaasinegatiivisuutensa vuoksi. Kuten pienet lymfosyytit, suuret lymfosyytit jakautuvat useisiin toiminnaltaan monimuotoisiin alalajeihin: reaktiiviset lymfosyytit, plasmasytoidit lymfosyytit, plasmasolut ja muistisolut. (Anderson & Poulsen 2003, 107; Williams & Finnegan 2015, 133–134.)



KUVA 8. Suuria lymfosyyttejä (CellaVision®)

11.4 LGL-solu

LGL-solut ovat suuria, 14–16 μm . Useilla, mutta ei kaikilla, NK-soluilla on samanlainen morfologia kuin LGL-soluilla, mutta kaikkien LGL-solujen morfologia ei ole samanlainen kuin NK-soluilla. LGL-soluilla on pyöreä ja/tai painautunut tuma ja runsas, vaaleansininen sytoplasma, jossa on karkeaa pinkkiä granulaa. (Anderson & Poulsen 2003, 106; Williams & Finnegan 2015, 134–135.)



KUVA 9. LGL-soluja (CellaVision®)

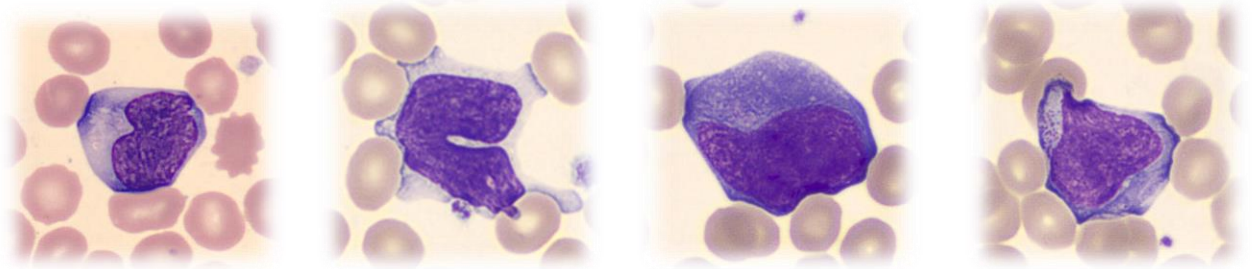
11.5 Aktivoituneet lymfosyytit

Aktivoituneet lymfosyytit ovat antigeeninsä kohdanneita ja niihin reagoineita B- ja T-lymfosyyttejä. Aktivoituneet lymfosyytit jaetaan reaktiivisiin lymfosyytteihin, jotka ovat pääasiassa T-lymfosyyttejä, sekä B-soluista muodostuneisiin plasmakloneihin. (Leclair 2012, 134–137.)

11.5.1 Reaktiivinen lymfosyytti

Reaktiivisissa tiloissa lymfosyyttien morfologia on moninaista. Tunnistamista voi vaikeuttaa lymfosyyttien muuttuminen suuriksi monosyyttejä tai plasmakloneiksi muistuttaviksi muodoiksi. Reaktiivisen lymfosyytin koko vaihtelee 10–25 μm välillä. Tuma on muodoltaan ovaali, lohkottunut, painautunut tai pidentynyt. Siinä voidaan havaita yksi tai useampi suuri

nukleoli. Kromatiini alkaa hajota ja se värjäytyy vaaleammaksi kuin levossa olevalla lymfocytyllä. Sytoplasma on runsas ja se värjäytyy vaaleansinisestä syvänsiniseen. Reunoilta sytoplasma on tummempi. Sytoplasmassa voi esiintyä jonkin verran azurofiilistä granulaa ja/tai vakuoleja. Lymfocytyin solukalvossa voi esiintyä painaumiä sitä tiiviisti ympäröivien erytrosyyttien vuoksi. Joskus morfologian perusteella on vaikeaa päätellä, onko kyseessä maligni vai reaktiivinen tilanne. (Anderson & Poulsen 2003, 103; Lammi 2010, 7; Williams & Finnegan 2015, 135.)



KUVA 10. Reaktiivisia lymfocytytejä (CellaVision®)

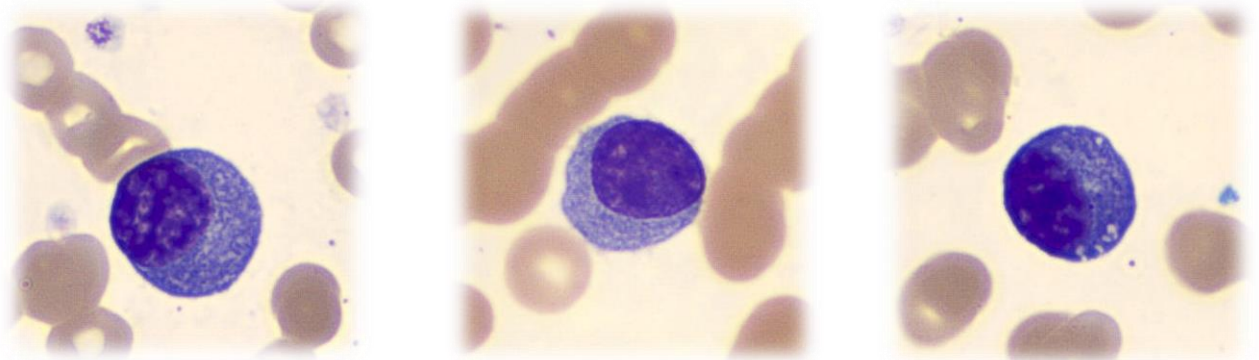
11.5.2 Plasmasolu

Plasmasolun kehitys sisältää kolme vaihetta: plasmablasti, proplasmasytyti ja plasmasolu. Tästä huolimatta plasmasoluja ei silti jaotella kehitysvaiheiden mukaan hematologian perusdiagnostiikassa, vaan puhutaan yleisesti plasmasoluista. Plasmasoluja tavataan muun muassa myeloomissa, joissa ne esiintyvät morfologialtaan hyvin atyyppisinä.. (Anderson & Poulsen 2003, 120.)

Plasmablasti on kooltaan 12–15 μm ja sen tuma on väriltään violetinpunainen. Tuma on muodoltaan pyöreä ja sen suhde sytoplasmaan on 5:1–4:1. Kromatiini on hienoa ja siinä on lineaarisia juovia. Nukleoleja on havaittavissa yksi tai kaksi. Sytoplasma on väriltään sinistä ja granulatonta. (Anderson & Poulsen 2003, 121.)

Proplasmasyytti on kooltaan 12–15 µm ja sillä on pyöreä, eksentrisesti solussa sijaitseva tuma. Se on väriltään violetinpunainen. Tuman ja sytoplasman suhde on 5:1–4:1. Kromatiini on kohtalaisen kokkareista ja nukleoleja on maksimissaan kaksi. Sytoplasma on väriltään tummansininen, ja tuman vieressä on erotettavissa vaalea alue. Granulaa ei ole. (Anderson & Poulsen 2003, 122.)

Kypsä plasmasolu on kooltaan 9–20 µm. Sen eksentrisesti sijoittunut tuma on tummanvioletti ja ovaalin muotoinen. Tuman kromatiini on karkeina säteittäisinä lohkoina, mikä saa aikaan vaikutelman kärrynpyörämäisestä kuviosta. Nukleoleja ei yleensä ole. Sytoplasma on runsasta ja väriltään syvän sinistä. Tuman vieressä voidaan erottaa Golgin laite selkeänä kirkkaana alueena. (Anderson & Poulsen 2003, 123; Williams & Finnegan 2015, 135.)

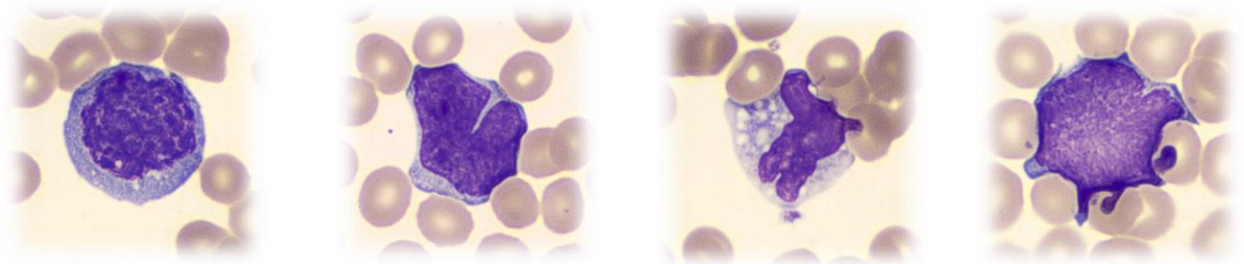


KUVA 11. Plasmasoluja (CellaVision®)

11.6 Atyypiset lymfosyytit

Atyypinen lymfosyytti tarkoittaa morfologisesti poikkeavaa lymfosyyttiä. Termejä atyyppinen lymfosyytti ja reaktiivinen lymfosyytti käytetään usein toistensa synonyymeinä. Atyypia viittaa kuitenkin enemmän patologiseen prosessiin, miksi sitä tulisikin käyttää vain sel-

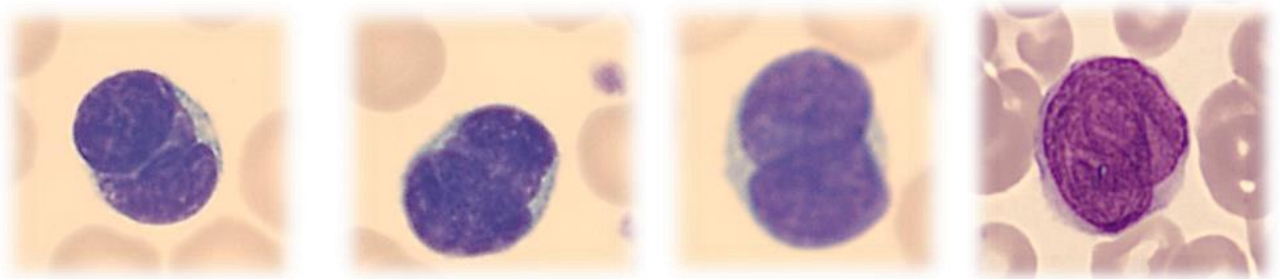
västi poikkeavista ja pahanlaatuisista soluista. Atypiaa voi olla monenlaista: tumarakenne, sytoplasma, solun koko muoto ja niin edelleen. Siitä huolimatta solun toiminta voi olla normaalia. Joissain taudeissa on havaittavissa niille tyypillisiä soluatypioita, mutta atypiaa voi esiintyä taudista riippumatta. Atyyppisiä lymfosyyttejä esiintyy muun muassa lymfoomissa, joissa ne ovat morfologialtaan vaihtelevanlaisia. (Lammi 2010, 8; Rounioja 2015.)



KUVA 12. Atyyppisiä lymfosyyttejä (CellaVision®)

11.6.1 Sézaryn solu

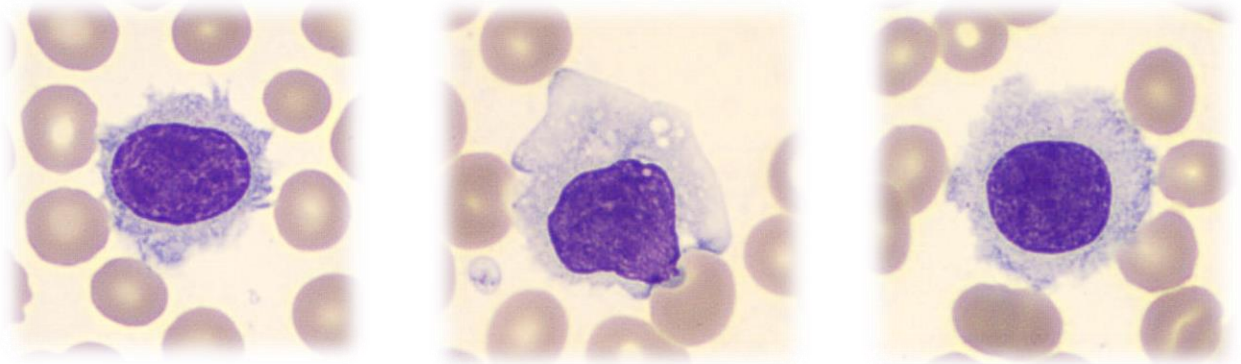
Sézaryn solun koko vaihtelee 8–30 μm välillä. Tummanvioletin tuman rakenne muistuttaa aivoja sen poimuttuneisuuden vuoksi. Kromatiini on kohtalaisen karkeaa ja juovaista, eikä nukleoleja ole nähtävissä. Sytoplasmaa on niukasti ja väritykseltään se vaihtelee vaaleansinisestä syvän siniseen. Vakuoleja voidaan havaita satunnaisesti. (Anderson & Poulsen 2003, 117.)



KUVA 13. Sézaryn soluja (Rounioja 2015; Virtanen & Lustig, 2014)

11.6.2 Karvasolu

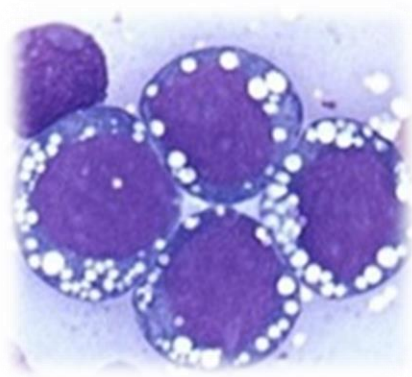
Karvasolu on kooltaan 15–20 μm . Sen tuma on yleensä pyöreä tai ovaali, mutta voi joskus esiintyä myös munuaisen tai tiimalasin muodossa. Kromatiini on löysää ja pitsimäistä. Tumassa voidaan nähdä yhdestä kahteen nukleolia, mutta aina nukleoleja ei havaita. Sytoplasmassa on vähän tai ei ollenkaan granulaa ja se on väriltään vaalean harmahtavan sinistä. Sytoplasmassa on useita epäsäännöllisiä ulkonemia, jotka saavat aikaan solukalvon karvaimaisen tai röyhelömäisen vaikutelman. (Anderson & Poulsen 2003,110; Siitonen 2012, 160.)



KUVA 14. Karvasoluja (CellaVision®)

11.6.3 Burkitt-solu

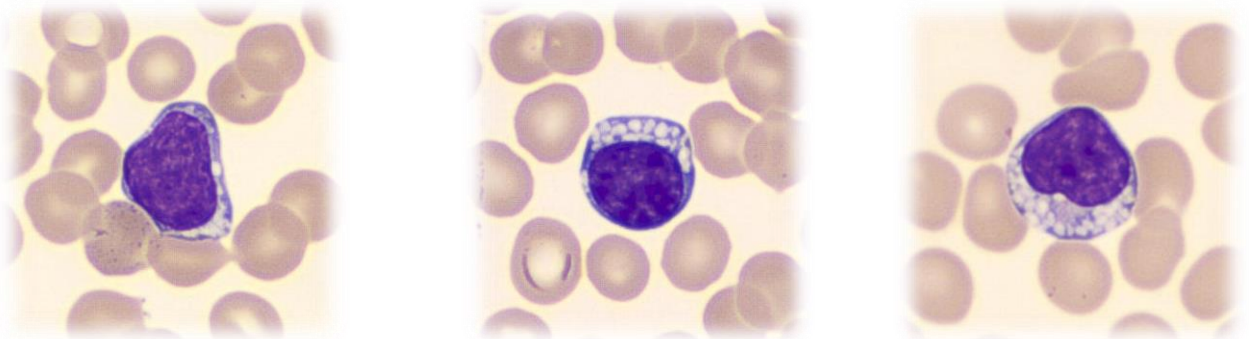
Burkitt-solu (entinen L3-blasti) on kooltaan 14–18 μm . Tuma on pyöreän tai ovaalin muotoinen ja väriltään violetti. Tuman kromatiini on kuvioltaan hienosti täplikäs ja homogeeninen. Tuman ja sytoplasmien suhde on 5:1–4:1. Nukleoleja on yleensä havaittavissa yksi tai kaksi. Sytoplasma on intensiivisen basofiilista ja huomattavan vakuolisoitunutta. (Anderson & Poulsen 2003, 113.)



KUVA 15. Burkitt-soluja (Rounioja 2016)

11.6.4 Vakuolisolu

Vakuolisolu on lymfosyytti, jossa esiintyy runsaasti vakuoleja. Vakuolisaatiota voi esiintyä myös neutrofiileissä ja hajoavissa soluissa. Vakuolit ovat yleisiä normaaleissa monosyyteissä. Vakuolit ovat solun sytoplasmassa esiintyviä laajentuneita lysosomeja, joihin on kertynyt hajoamatonta aineenvaihduntatuotetta. Mikroskoopilla katsottuna ne näyttävät valkoisilta, vaihtelevan kokoisilta ”kuplilta”. Lysosomaalisissa kertymäsairauksissa vakuolit syntyvät lymfosyytteihin lysosomien puuttellisen toiminnan vuoksi. (Anderson & Poulsen 2003, 87; Siro 2012.)



KUVA 16. Vakuolisoluja (CellaVision®)

TAULUKKO 5. Eri kliinisissä tiloissa esiintyvät monosyyttien solutyypit. (Anderson & Poulsen 2003, Muokattu)

Solutyyppi	Kliiniset tilat
Lymfoblasti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuutti lymfoblastileukemia ▪ Lymfoblastinen lymfooma
Prolymfosyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krooninen lymfaattinen leukemia ▪ Prolymfosyyttileukemia ▪ ALL
LGL-lymfosyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T-gamma lymfoproliferatiivinen tauti ▪ LGL-soluleukemia ▪ NK-soluleukemia ▪ Normaali löydös myös terveillä
Reaktiivinen lymfosyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektioosi mononukleosi ▪ Muut virusinfektiot, mukaan lukien sytomegalovirus, tokso-plasmoosi ja hepatiitti
Plasmablasti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmasoluleukemia ▪ Plasmasolulyelooma
Proplasmasyytti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmasoluleukemia ▪ Plasmasolulyelooma ▪ Waldenströmin makroglobulinemia ▪ Infektiovasteet
Kypsä plasmasolu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmasolu dyskrasiat (Dyskrasia = Määrittelemätön vakava poikkeavuus verisoluissa) ▪ Infektiovasteet
Sézaryn solu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kutaaninen T-solulyelooma (mycosis fungoides, Sézaryn syndrooma) ▪ T4 iholyeloomat
Karvasolu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karvasoluleukemia
Burkitt-solu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Burkittin lymfooma ▪ Akuutti lymfoblastinen leukemia
Vakuolisolu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lysosomaaliset kertymäsairaudet ▪ Vaikeat infektiot, palovammat, myrkytykset

12 OPINNÄYTETYÖN PROSESSI JA TUOTOS

Opinnäytetyöprosessi lähti käyntiin aiheen valinnalla. Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion tarjoama toimeksianto vaikutti mielenkiintoisimmalta aiheelta molempien opinnäytetyön tekijöiden kannalta. Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorio halusi jatkoa aiemmin tehdylle granulopoesi aiheiselle opinnäytetyölle. Lymfosyytti- ja etenkin monosyyttimorfologia oli koettu haastavaksi henkilökunnan toimesta, joten niistä haluttiin erillinen perehdytysopas sekä soluposteri hematologian laboratorion seinälle.

Toukokuussa 2015 lähdimme tekemään opinnäytetyön suunnitelmaa. Suunnitelman teon lomassa kävimme tapaamassa opinnäytetyön yhteyshenkilöitä Pirkko Siroa ja Kirsi Soppaa Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratoriossa. Kävimme heidän kanssaan läpi suunnitelmaa ja siihen liittyviä epäselvyyksiä ja toiveita. Kun olimme päässeet yhteisymmärrykseen suunnitelmasta, laadimme aikataulun opinnäytetyön työstämistä varten. Laatiimme suunnitelman esitimme toukokuussa 2015 opinnäytetyön suunnitelmaseminaarissa. Suunnitelma hyväksyttiin ja teimme työstä lupahakemuksen, jonka Fimlab Laboratoriot Oy:n koulutuspäällikkö Eija Salo-Lievonen hyväksyi 02.06.2015.

Opinnäytetyön teoreettisen viitekehyksen työstämisen aloitimme toukokuussa 2015 tiedonhalla sekä otsikoinnin hahmottamisella. Aloimme kirjoittaa teoriaosuutta, jossa käytimme monipuolista suomen- sekä englanninkielistä alan kirjallisuutta. Lähteinä hyödynsimme myös verkkojulkaisuja, lehtiä sekä Fimlab Laboratoriot Oy:n työohjeita. Epäselvissä asioissa kysyimme neuvoa opinnäytetyön yhdyshenkilöiltä sekä Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologilta.

Solukuvat opinnäytetyötä, perehdytysopasta sekä soluposteria varten kävimme hakemassa elokuussa 2015 Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratoriossa. Valitsimme sopivat solukuvat Pirkko Siron opastuksella tietokoneelta CellaVision® DM1200-automaattimikroskoopin kuvakansioista. Kaikkia solukuvia ei ollut CellaVision®:lla saatavilla, joten osan pyysimme Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologi Samuli Rouniojalta. Joi-tain kuvia otimme myös Tampereen ammattikorkeakoulun CellaVision®:n tiedostoista.

Syyskuussa 2015 itsenäisellä opinnäytetyölle tarkoitettulla viikolla kirjoitimme teorian mono- ja lymfosyyttien kehitysvaiheista sekä morfologiasta. Teoriaosuuden kirjoitimme valmiiksi huhti-toukokuussa 2016, jolloin lisäsimme työhön solukuvat ja hahmottelimme pe-rehdytysoppaan sekä soluposterin.

12.1 Hyvän julkaisun kriteerit

Julkaisun suunnittelu ja tuottaminen kaikkine vaiheineen on pitkä ja vaativa prosessi, josta syntyy usein myös kustannuksia. Tämän vuoksi julkaisun tekemiselle täytyy olla perustelut ja tavoitteet. Työn kannalta välttämätön tieto ja aineisto on hyvä koota ennen graafisen suunnittelun aloittamista. Graafista ulkoasua tehdessä on hyvä miettiä, millaiseen ulkoasuun työ puetaan, millainen on typografinen (graafinen ulkoasu) tyyli sekä millaisia ovat kuvavalinnat, tekstin kieli ja kohdeyleisö. (Loiri & Juholin 1998, 9–11.)

Hyvän typografian tavoitteena on helppo luettavuus. Typografia pitää sisällään muun muassa kirjainlajit, sivukoon, värit ja tehosteet. Typografialla varmistetaan, että julkaisusta muodostuu yhtenäinen, visuaalinen kokonaisuus. Tärkein typografian elementti on kirjaintyyli. Kirjaintyylin valinnassa on olennaista sen symboliikka ja kuinka helposti luettavia kirjaimet ovat. Tekstissä voidaan käyttää korostuksia tehostamaan haluttuja kohtia. Korostuksena voidaan käyttää esimerkiksi lihavoitua ja kursiivia. (Huovila 2006, 85–91.)

Kuvan tarkoituksena on selventää asioita ja auttaa kokonaisuuden hahmottamista. Kuva voi viestillään tavoittaa vastaanottajan paremmin, koska se ei vaadi vastaanottajalta yhtä paljon aktiivisuutta kuin sanallinen viestintä. Luonteeltaan kuva voi täydentää tai korostaa aihetta, jolloin se vahvistaa tekstin vaikutusta. Kuva voi toimia yksityiskohtana jossain kokonaisuudessa tai se voi olla myös koko julkaisun pääasia. Hyvä kuva voi lisätä julkaisun informaatioarvoa huomattavasti. Kuvavalinnan täytyy liittyä julkaisuun, ja asiayhteys määrää, minkälainen kuvan tulee olla. Kuvan värivalinnoilla on myös merkitystä. Tarkoituksesta riippuen voidaan käyttää joko värillistä tai mustavalkoista kuvaa. Kuvan rajauksella voidaan poistaa ylimääräistä materiaalia ja lisätä sen tehoa. Kuva voi teknisiltä vaatimuksiltaan olla esimerkiksi piirros, valokuva, printti tai digitaalinen kuvatallenne. Sommitellessa kuvia

tulee ottaa huomioon muun muassa otsikkotyypit, leipäteksti, kuvat ja värit, jotta niistä muodostuu esteettinen kokonaisuus. (Loiri & Juholin 1998, 52–62.) On hyvä kiinnittää huomiota kuvien laatuun ja väreihin. Tässä opinnäytetyössä kuvan merkitys on tärkeä solujen tunnistuksessa.

12.2 Perehdytysoppaan sekä soluposterin kuvaileminen ja käyttö

Monosyytti & lymfosyytti - Opas tunnistamisen avuksi -perhdytysopas toteutettiin Microsoft Officen Word-ohjelmalla. Fontiksi valittiin Cambria ja fonttikooksi 12. Otsikot korostettiin 24 pisteen fontilla ja lihavoinnilla. Solujen tunnistuskriteerit laitettiin taulukkomuotoon, jotta ne olisivat mahdollisimman selkeitä ja helposti luettavia. Tekstin ja kansilehden väreiksi valittiin sinisen sävyjä vastaamaan Fimlab Laboratoriot Oy:n logon värejä. Perehdytysopas sisältää 83 solukuvaa. Kuvat sommiteltiin otsikoiden alle ja reunat pehennettiin. Soluposteri toteutettiin Microsoft Officen PowerPoint-ohjelmalla. Ulkoasu pyrittiin tekemään mahdollisimman selkeäksi ja samantyyliseksi kuin aiemman soluposterit. Soluposterin fontiksi valittiin Calibri ja pääotsikot korostettiin lihavoimalla. Tekstin väriksi valittiin valkoinen, joka erottuu hyvin mustaa taustaa vasten. Mustaa taustaa vasten myös solukuvat, joita on kaikkiaan 68 kappaletta, erottuvat hyvin. Kuvat pyöristettiin, jotta ne muistuttaisivat mikroskooppinäköä. Kuvaryhmien välille laitettiin viivoja erottamaan ne toisistaan.

Perehdytysopasta ja soluposteria ei julkaista Theseuksessa. Raporttiosuus tulee kuitenkin Theseukseen luettavaksi. Raporttiosuuden liitteeksi liitettiin perehdytysoppaan kansilehti ja yksi esimerkkisivu tunnistuskriteereistä. Opinnäytetyö tehtiin valmiiksi toukokuussa 2016 ja palautus tapahtuu elokuuhun 2016 mennessä. Tuotos raporttiosuukseensa toimitettiin Fimlab Laboratoriot Oy:lle sähköpostilla, jotta henkilökunta voi ne tulostaa käyttöönsä. Soluposteri painatettiin opinnäytetyöntekijöiden toimesta Grano Oy:ssä Fimlab Laboratoriot Oy:n kustantamana.

13 POHDINTA

Tämä opinnäytetyö tehtiin Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion toimeksiantona. Opinnäytetyön raporttiosuus koostuu pääasiallisesti mono- ja lymfosyytteihin liittyvästä teoriasta. Toiminnallisena osuutena kokosimme perehdytysoppaan sekä soluposterin mono- ja lymfosyyteistä. Työ toteutettiin jatkoksi Sonja Lustigin ja Anna Virtasen vuonna 2014 tehdylle opinnäytetyölle ”Valko- ja punasolun morfologian tunnistuskriteerit - ohjeisto Fimlab Laboratoriot Oy:lle”. Opinnäytetyön tarkoituksena on toimia mikroskoopiapuna Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion henkilökunnalle sekä Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille. Työ toteutettiin yhteistyössä Fimlab Laboratoriot Oy:n kanssa ja yhteyshenkilöinä toimivat hematologian laboratorion laboratoriohoitajat Pirkko Siro ja Kirsi Soppa. Apuna solukuvien ja – morfologian jaotellussa toimi Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologi Samuli Rounioja. Otimme solukuvia myös Tampereen ammattikorkeakoululta Cellavision Competency Software® -ohjelmalta.

Tiedonhaku sujui pääasiassa hyvin. Lähteinä käytimme suurimmaksi osaksi englanninkielistä kirjallisuutta. Englannin kielen kääntäminen tuotti ajoittain haasteita, koska kaikkia alaan liittyviä sanoja ei löytynyt edes sanakirjasta. Käytimme myös suomenkielistä kirjallisuutta, internet-sivustoja sekä alan artikkeleita. Välillä eri tekstien välillä ilmeni ristiriitoja, joten lisähaastetta toi päättää minkä tekstin mukaan edetä. Tarpeen tullen kysyimme asiantuntijaneuvoa ohjaavalta opettajaltamme Leena Mattila-Oksaselta tai hematologi Samuli Rouniojalta.

Opinnäytetyöprosessi toteutettiin eettiset tekijät huomioiden. Eettisten tekijöiden huomioinnin ei ollut työssä haastavaa, koska potilaskontakteja ei ollut ollenkaan. Solukuvien kohdalla eettisyys huomioitiin varmistamalla, että henkilötiedot eivät käy missään vaiheessa ilmi. Solukuviksi valittiin morfologiset kriteerit täyttäviä kuvia. Niiden käyttöön on kysytty lupa Fimlab Laboratoriot Oy:ltä. Tekstilähteitä käytettiin myös eettisten sääntöjen mukaan ja tekijänoikeuksia noudattaen.

Yhteistyö toimeksiantajan kanssa sujui ongelmitta. Saimme melko vapaat kädet työn tekemiseen. Ohjeistuksena oli kuitenkin, että työ olisi samantyylinen kuin aiemmat solumorfolgiaa koskevat työt. Ongelmatilanteissa saimme apua yhteyshenkilöiltämme sekä ohjaavalta opettajaltamme.

Teimme opinnäytetyön kaikki vaiheet yhdessä. Koimme, että kirjoittaminen oli sujuvaa, koska ajatusmaailmamme kohtasivat. Epäselvissä tilanteissa pystyimme pohtimaan asioita yhdessä, mikä helpotti ratkaisujen tekoa. Opinnäytetyön tekeminen oli antoisaa ja opettavaista, koska olemme molemmat kiinnostuneita hematologiasta. Pääsimme syventämään aiempaa hematologian osaamista.

Opinnäytetyön jatkoksi voisi tehdä suomenkielisen tietokoneohjelmiston, jossa solukuvien tunnistamista voisi harjoitella annettujen tehtävien avulla. Ohjelmistossa voisi olla mono- ja lymfosyyttien lisäksi muutkin solusarjat, erytrosyytit mukaan lukien. Ohjelmisto olisi mielekäs tapa harjoitella solujen tunnistamista. Myös opiskelijat voisivat käyttää sitä kotioloissa hematologian kurssien ohella.

LÄHTEET

Anderson, S. C. & Poulsen, K. B. 2003. Atlas of hematology. USA: Lippincott Williams & Wilkins.

Cellavision® DM1200 -automaattimikroskoopin potilasarkisto. Fimlab Laboratoriot Oy.

Fimlab Laboratoriot Oy. 2013. Leukosyytit, Erittelylaskenta. Potilasohje. Käyttöönottopäivä 25.11.2014. Luettu 25.04.2016. http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tpl?sivu_id=194;setid=6770;id=12584

Goasguen, J. E., Bennett, J. M., Bain, B. J., Vallespi, T., Brunning, R. & Mufti, G. J. 2009. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. Decision making and problem solving. *Haematologica*. 94 (7): 994–997.

Hoffbrand, A. V. & Moss, P. A. H. 2011. Essential haematology. 6. painos. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.

Huovila, T. 2006. “Look”: Visuaalista viestisi. Hämeenlinna: Karisto Oy.

Itälä-Remes, M. & Volin, L. 2015. 4. painos. Kantasolujen siirto (luuytimensiirto). Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E-R. (toim.) Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 454.

Koury, M. J., Mahmud, N. & Rhodes, M. M. 2009. 12. painos. Origin and development of blood cells. Teoksessa Arber, D., Foerster, J., Glader, B., Greer, J., Means, R., Paraskevas, F. & Rodgers, G. (toim.) Wintrobe’s Clinical Hematology. Osa 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 79.

Lammi, P. 2010. Lymfosyytti, monosyytti vai mikä? *Moodi* 1/2010. 7–8.

Landis-Piwowar, K. 2015. Granulocytes and monocytes. Teoksessa McKenzie, S. B. & Williams, J. L. Clinical laboratory hematology. 3. painos. New Jersey: Pearson Education, Inc, 113–115.

Leclair, S. J. 2012. Leukopoiesis. Teoksessa Rodak, B. F., Fritsma, G.A. & Keohane, E. M. Hematology – Clinical principles and applications. 4. painos. Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Loiri, P. & Juholin, E. 1998. Huom!: Visuaalisen viestinnän käsikirja. 2. painos. Jyväskylä: Gummerrus kirjapaino Oy.

Mehta, A. & Hoffbrand, V. 2014. Haematology at a glance. 4. painos. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.

Mikkola, M. 2015. Henkilökohtainen tiedonanto. 06.10.2015. Fimlab Laboratoriot Oy.

Palmer, L., Briggs, C., Mcfadden, S., Zini, G., Burthem, J., Rozenberg, G., Proytcheva, M., Machin, S. J. 2015. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *International journal of laboratory hematology*. 37 (3): 287–303.

Paraskevas, F. 2009. 12. painos. Lymphocytes and lymphatic organs. Teoksessa Arber, D., Foerster, J., Glader, B., Greer, J., Means, R., Paraskevas, F. & Rodgers, G. (toim.) *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 300.

Rodak, B. F. & Carr, J. H. 2013. *Clinical hematology atlas*. 4. painos. Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Rodak, B. F., Fritsma, G. A. & Doig, K. 2007. *Hematology – Clinical principles and applications*. 3. painos. Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Roivas, M. & Karjalainen, A. L. 2013. *Sosiaali- ja terveysalan viestintä*. Porvoo: Bookwell Oy.

Rontu, R. 2011. Cellavision DM1200. Automaattimikroskooppi verisolujen morfologiseen luokitteluun. Työohje. Versio 1.1. Fimlab Laboratoriot Oy. Laadittu 15.2.2011. Hyväksytty 15.2.2011. Käyttöönottopäivä 15.2.2011.

Rounioja, S. 2015. Henkilökohtainen tiedonanto. 13.10.2015. Fimlab Laboratoriot Oy.

Savolainen, E-R., Haapajärvi, P. & Mikkonen, M. Nordlab. 2012. Veren sivelyvalmisteen tekeminen. [www-sivu]. Päivitetty 07.05.2012. Luettu 12.10.2015.
http://oyslab.fi/cgi-bin/ohjeet/Verensivelyvalmisteen_tekeminen.pdf

Savolainen, E-R. & Tienhaara, A. 2015. Verinäytteet ja morfologiset tutkimukset. Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E-R. (toim.) *Veritaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 89–96.

Siitonen, S. 2012. Leukosyyttien erittelylaskenta – valkosolujen kummajaisia. *Moodi* 4/2012. 58–163.

Siitonen, S. & Penttilä, T-L. 2015. Pahanlaatuisten veritautien immunofenotyypitys. Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E-R. (toim.) *Veritaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 139–143.

Siitonen, T. & Koistinen, P. 2015. 4. painos. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E-R. (toim.) *Veritaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 16–30.

Siro, P. 2012. Vakuolisoituneet Lymfosyytit. Työohje. Versio 1.0. Fimlab Laboratoriot

Oy. Laadittu 08.10.2012. Hyväksytty 10.10.2012. Käyttöönottopäivä 11.10.2012. Työohje. Tulostettu 29.04.2016.

Soppa, K. 2016. Henkilökohtainen tiedonanto. 13.05.2016. Fimlab Laboratoriot. Oy.

Smith, L. 2012. Hematopoiesis. Teoksessa Rodak, B. F., Fritsma, G.A. & Keohane, E. M. Hematology – Clinical principles and applications. 4. painos. Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc

Sysmex Europe. 2012. Overview of the benefits of switching from a 3-part differential to a 5-part differential haematology analyser. Sysmex seed haematology. Luettu 26.04.2016. http://www.sysmex.nl/fileadmin/media/f100/SEED/Sysmex_SEED_Switching_from_a_3-part_differential_to_a_5-part_differential_haematology_analyser.pdf

TAMK. 2007. Tampereen ammattikorkeakoulu. Hematologian luokan kuvakokoelma.

Taylor, G. A. & Weinberg, J. B. 2009. 12. painos. Mononuclear phagocytes. Teoksessa Arber, D., Foerster, J., Glader, B., Greer, J., Means, R., Paraskevas, F. & Rodgers, G. (toim.) Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 249.

Vilka, H. & Airaksinen, T. 2004. Toiminnallinen opinnäytetyö. Jyväskylä: Kustannusosa-
keyhtiö Tammi.

Virtanen, A. & Lustig, S. 2014. Valko- ja punasolumorfologian tunnistuskriteerit -ohjeisto Fimlab Laboratoriot Oy:lle. Bioanalytiikan koulutusohjelma. Tampereen ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyö.

Williams, J. L. 2015. Hematopoiesis. Teoksessa McKenzie, S. B. & Williams, J. L. Clinical laboratory hematology. 3. painos. New Jersey: Pearson Education, Inc, 38.

Williams, J. L. & Finnegan, K. 2015. Lymphocytes. Teoksessa McKenzie, S. B. & Williams, J. L. Clinical laboratory hematology. 3. painos. New Jersey: Pearson Education, Inc, 123–139.

LIITTEET

Liite 1. Perehdytysoppaan kansi ja esimerkkisivu

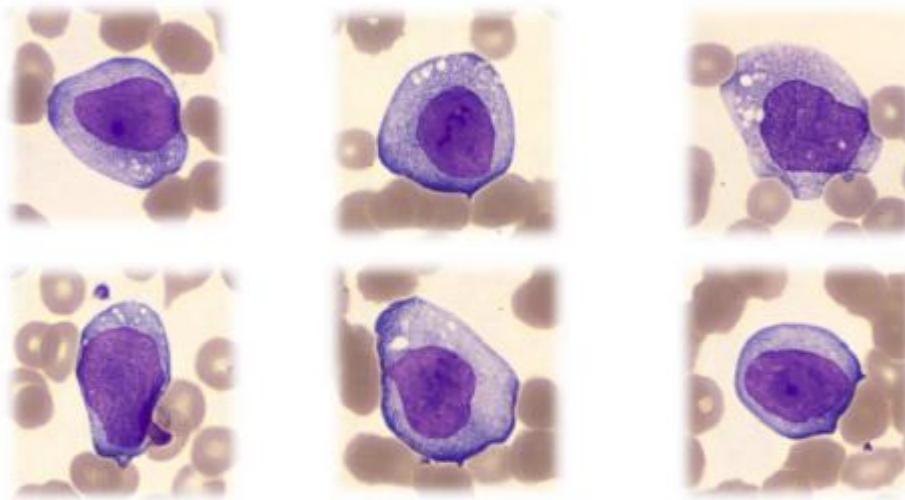
1 (2)



Henna Lehdikko & Jenny Törnroos
Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan koulutusohjelma

TAMK TAMPEREEN
AMMATTIKORKEAKOULU

Monoblasti



KOKO	14 - 20 µm
TUMA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Yleensä ovaali tai pyöreä ○ Väritys on haalean sinertävän violetti ○ Kromatiini on selkeä, hieno ja pitsimäinen
TUMA - SYTOPLASMASUHDE	3:1 - 1:1
SYTOPLASMA	Siniharmaa, granulaton
NUKLEOLIT	Muutamia
KLIININEN MERKITYS	<ul style="list-style-type: none"> ○ Akuutti myelomonosyyttileukemia ○ Akuutti monoblastileukemia ○ Akuutti monosyyttileukemia