



**VALKO- JA PUNASOLUMORFOLOGIAN
TUNNISTUSKRITEERIT -OHJEISTO
FIMLAB LABORATORIOT OY:LLE**

Sonja Lustig
Anna Virtanen

Opinnäytetyö
Lokakuu 2014
Bioanalytiikan koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan koulutusohjelma
11BIO

LUSTIG SONJA & VIRTANEN ANNA:

Valko- ja punasolumorfologian tunnistuskriteerit -ohjeisto Fimlab Laboratoriot Oy:lle

Opinnäytetyö 80 sivua, joista liitteitä 3 sivua
Lokakuu 2014

Sivelyvalmisteiden mikroskopointi on tärkeä osa veritautien diagnostiikkaa ja hoitovasteen seuranta. Sivelyvalmisteesta tutkitaan valko- ja punasolujen eri kypsyysvaiheita ja morfologiaa. Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorioon mikroskopoinnin avuksi uusi päivitetty ohjeisto valko- ja punasolumorfologian tunnistuskriteereistä. Verisolujen tunnistus perustuu solun eri morfologisiin ominaisuuksiin. Näiden eri ominaisuuksien perusteella päätellään verisolun kypsyysaste sekä arvioidaan solun morfologiaa.

Luotettavien laboratoriovastausten edellytyksenä on laadukas näyte ja ammattitaitoinen henkilökunta. Opinnäytetyön tavoitteena oli parantaa laboratoriovastausten laatua ja kehittää tunnistustaitoa hankalissa potilasnäytteissä. Ohjeisto toimii uusien työntekijöiden perehdyttämisen ja ammattitaidon ylläpitämisen apuna sekä opiskelijaohjauksessa. Lisäksi ohjeistoa käytetään apuna verensivelyvalmisteen löydösten vastaamisessa.

Opinnäytetyö toteutettiin toiminnallisena, mikä tarkoittaa, että opinnäytetyö koostuu raporttiosuudesta ja tuotoksesta. Opinnäytetyön raporttiosuudessa käsiteltiin hematopoeesia, veren sivelyvalmistetta ja eri solulinjojen morfologiaa. Tuotoksena syntyi ohjeisto, joka tehtiin toimeksiantajien toiveiden mukaisesti ja opinnäytetyön raporttiosuutta hyödyntäen. Ohjeistossa käsiteltiin yleisesti valko- ja punasolumorfologiaa kuvien ja tekstin avulla. Trombosyyttien morfologia rajattiin työn ulkopuolelle. Uudesta ohjeistosta tehtiin kattavampi kuin nykyisin käytössä oleva ohjeisto. Siihen liitettiin enemmän kuvia veren soluista ja se päivitettiin vastaamaan nykyisiä Fimlab Laboratoriot Oy:n mukaisia solumorfologian kriteerejä. Solujen kuvia otettiin Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin kuva-arkistoista ja osa kuvattiin itse Tampereen ammattikorkeakoulun digitaalisella mikroskooppikameralla. Kuvat olivat peräisin potilasnäytteistä, mutta näytteiden henkilötiedot eivät kuitenkaan tulleet esille missään vaiheessa opinnäytetyön tekoa.

Jatkotutkimusaiheena voisi olla esimerkiksi sähköisessä muodossa olevan ohjeiston ja perehdytysmateriaalin tekeminen. Sähköisessä muodossa olevia kuvia voisi tarvittaessa tarkastella lähemmin, jotta solujen erityiset ominaisuudet nähtäisiin tarkemmin. Lisäksi kuvia voisi tarpeen mukaan loitontaa ja lähentää, jolloin saataisiin laajempi kuva kokonaisuudesta. Sähköisessä muodossa olevaan ohjelmaan pystyisi myös liittämään enemmän erilaisia kuvia solumorfologian löydöksistä.

Asiasanat: hematologia, hematopoeesi, punasolu, solumorfologia, valkosolu

ABSTRACT

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

LUSTIG SONJA & VIRTANEN ANNA:
White and Red Cell Morphology Instructions for the Fimlab Medical Laboratories Ltd

Bachelor's thesis 80 pages, appendices 3 pages
October 2014

The microscopic examination of blood cells is an important part of the practice of hematology and blood disease diagnosis. The purpose of this study was to update the instructions for white and red blood cells morphology criteria. The instructions were made for biomedical laboratory scientists working in the field of clinical hematology at the Fimlab Medical Laboratories Ltd. The main objective of this study was to improve the quality of laboratory results.

This thesis was functional in nature and it consists of two different sections: theoretical part and output. The theoretical part included chapters on the hematopoiesis, the blood smear, and the morphology of the different cell lines. Platelet morphology was excluded from this study. The output was created to meet the needs of Fimlab Medical Laboratories Ltd.

The output provides the theoretical knowledge and photos of the morphological characteristics of blood cells. The cell images were taken from CellaVision® DM1200 digital cell morphology system and some of the images were taken with a digital microscope camera in Tampere University of Applied Sciences. When assembling the instructions we focused on a simple and easy structure.

Key words: blood cell morphology, hematology, hematopoiesis, red blood cell, white blood cell

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	8
2	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE.....	10
3	TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ	11
4	HEMATOPOEESIN SOLULINJAT	12
	4.1 Verisolujen tuotanto ja säätely.....	12
	4.2 Hematopoeettisten kantasolujen erilaistuminen	13
5	PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE.....	19
	5.1 Sivelyvalmisteen teko manuaalisesti	20
	5.2 Sivelyvalmisteen värjääminen	21
	5.3 Sivelyvalmisteen teko Sysmex SP-1000i TM – veto- ja värjäysautomaatilla	22
	5.4 Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi	23
	5.5 Sivelyvalmisteen mikroskopointi manuaalisesti.....	24
	5.6 Sivelyvalmisteen vastaaminen	26
6	MYELOISEN SOLULINJAN MORFOLOGIA.....	29
	6.1 Myeloblasti	29
	6.2 Promyelosyytti	29
	6.3 Myelosyytti ja metamyelosyytti.....	30
	6.4 Sauvatumainen neutrofiili.....	32
	6.5 Liuskatumainen neutrofiili.....	33
	6.6 Eosinofiili.....	33
	6.7 Basofiili.....	34
	6.8 Granulosyyttien poikkeavuudet	35
	6.9 Monoblasti ja promonosyytti	39
	6.10 Monosyytti	40
7	LYMFAATTISEN SOLULINJAN MORFOLOGIA	41
	7.1 Lymfoblasti	41
	7.2 Prolymfosyytti	41
	7.3 Lymfosyytit.....	42
	7.4 Lymfosyyttien poikkeavuudet	43
8	ERYTROINEN SOLULINJA JA PUNASOLUMORFOLOGIA	47
	8.1 Erytroblastit	47
	8.2 Retikulosyytti.....	49
	8.3 Erytrosyytti	50
	8.4 Punasolujen koko	50
	8.5 Punasolujen ryhmitys.....	52
	8.6 Punasolujen väri.....	53

8.7	Punasolujen muoto.....	57
8.8	Punasolujen inkluusiokappaleet.....	61
9	OPINNÄYTETYÖN PROSESSI JA TUOTOS.....	65
9.1	Opinnäytetyöprosessi.....	65
9.2	Ohjeiston kuvaileminen ja käyttö.....	67
10	POHDINTA.....	70
	LÄHTEET.....	74
	LIITTEET.....	78
	Liite 1. Keskeisimmät hematopoeettiset kasvutekijät.....	78
	Liite 2. Opinnäytetyön tuotoksen kansi ja esimerkkisivu.....	79

LYHENTEET JA TERMIT

agglutinaatio	punasolujen kasautuminen
agranulaarinen	vähägranulainen
AIHA	autoimmuunihemolyyttinen anemia
anemia	oire, joka johtuu punasolujen vähydestä tai alhaisesta hemoglobiinista
anisosytoosi	koon vaihtelu
antigeeni	molekyyli, joka aiheuttaa elimistössä immuunivasteen
artefakta	löydös, joka ei johdu tutkittavasta kohteesta
autovalidointi	automaattinen tutkimustulosten tarkastamismenetelmä
blasti	kaikkien valkosolujen varhaisin valomikroskooppisesti tunnistettava solumuoto
CLP	common lymphoid progenitor
CMP	common myeloid progenitor
DIC	disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, yleistynyt suonensisäinen hyytyminen
diffi	objekttilasille tehty ja MGG-värjätty veren sivelyvalmiste
diffaus/diffaaminen	valkosolujen erittelylaskenta
erytroblasti	varhainen punasolu
erytropoeesi	punasolumuodostus
erytrosyytti	punasolu
fagosytoosi	solusyönti
fragmentaatio	pilkkoutuminen
granula	solun sytoplasman sisäisiä jyväsiä, jotka värjäytyvät eri tavoin
hematologia	sisätautien erikoisala, joka tutkii veritauteja
inkluusiokappale	solun sisäinen kappale
kromatiini	tuman DNA:n ja proteiinien kompleksi, joka voidaan nähdä värjättynä valomikroskoopilla
leukemia	verisyöpä, joka johtuu luuytimen valkosolujen esiasteiden muuttumisesta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi
morfologia	solujen muoto-oppi
myelodysplastinen	luuytimen neoplastinen tila, jolle on ominaista taipumus kehittyä akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi

myeloproliferatiivinen	monikykyisten kantasolujen pahanlaatuinen verisairaus, esimerkiksi polysytemia vera, essentiaalinen trombosytemia, myelofibroosi
nukleoli	tumajyvänen, tuman vaaleampi alue
-penia	vähyys esim. leukopenia
perifeerinen veri	ääreisverenkierto
poikilosytoosi	muodon vaihtelu
polykromasia	retikulosyyttien esiintyminen sivelyvalmisteessa
primaarigranula	varhaissolujen granulaa, jota esiintyy esim. promyelosyyteillä ja myelosyyteillä
raharulla	punasolujen pinoutuminen ketjuiksi
sivelyvalmiste	perifeerisen veren objektilasille tehty sively, joka mikroskopoidaan
sekundaarigranula	spesifinen granula, jota esiintyy esimerkiksi metamyelosyytillä
spesifinen	ominainen
-sytoosi/-filia	paljon, esim. leukosytoosi, eosinofilia
sytoplasma	solulima
tuma	soluelin, jossa on eukaryoottisen solun geneettinen keskus
vakuoli	mikroskoopissa tyhjältä näyttävä solun reikä

1 JOHDANTO

Verenkuvatutkimus (B-PVK) ja leukosyyttien erittelylaskenta (B-Diffi) ovat yleisimpiä terveydenhuollossa käytettäviä laboratoriotutkimuksia. Suurimmissa laboratorioissa näytteet tutkitaan verenkuvaa-analysointilaitteilla. Laitteilla on kuitenkin rajallinen kyky tunnistaa verenkuvaa normaalisti kuulumattomia soluja, kuten blastisoluja tai reaktiivisia lymfosyyttejä. Laite antaa autovalidoinnin määrittämien kriteerien mukaisesti hälytyksen verenkuvan poikkeavuuksista tai tunnistamattomista soluista, jolloin näytteestä tehdään sivelyvalmiste ja solut tunnistetaan sekä lasketaan myös mikroskooppisesti. (Koski, Pelliniemi, Savolainen & Åkerman 2010, 87; Tienhaara 2014, 54.) Sivelyvalmisteiden mikroskopointi on tärkeä osa veritautien diagnostiikkaa ja hoitovasteen seuranta. Sivelyvalmisteesta tutkitaan verisolujen eri kypsyysvaiheita ja morfologiaa, joiden perusteella solut luokitellaan. Luotettavan tuloksen saamiseksi tarvitaan hyvin tehty ja värjätty veren sivelyvalmiste (Vajpayee, Graham & Bem 2007, 468).

Verisoluja tunnistetaan kliinisissä laboratorioissa hematologian työpisteessä. Hematologiassa työskentelee bioanalytikoita ja laboratoriohoitajia, joilta vaaditaan korkeatasoista veren solujen tunnistamistaitoa ja vastausten raportointia. Opinnäytetyön aiheena on puna- ja valkosolujen tunnistuskriteereistä koostuva ohjeisto, joka toimii Fimlab Laboratoriot Oy:n työntekijöiden apuna mikroskopointiaessa veren sivelyvalmisteita. Fimlab Laboratoriot Oy (Fimlab Medical Laboratories Ltd.) on Suomen suurin terveydenhuollon laboratorioalan yritys, joka tuottaa laboratoriopalveluja julkisen terveydenhuollon tarpeisiin. Fimlab Laboratoriot Oy:n omistaa Pirkanmaan, Kanta-Hämeen ja Keski-Suomen sairaanhoitopiirien kuntayhtymät. (Fimlab Laboratoriot Oy 2014a; Pirkanmaan sairaanhoitopiiri 2014.) Opinnäytetyön aihe saatiin Fimlab laboratoriot Oy:ssä kliinisellä hematologiassa työskenteleviltä laboratoriohoitajilta Pirkko Siroilta ja Kirsi Valtoselta (nykyisin Kirsi Soppa). Solumorfologian tunnistuskriteerit -ohjeisto tulee olemaan leukosyyttien erittelylaskennan (B-Diffi) työohjeen liite. Leukosyyttien erittelylaskennan indikaatioita ovat esimerkiksi erilaisten allergioiden, infekti- ja loistautien sekä hematologisten maligniteettien diagnostiikka ja hoidon seuranta (Koski 2013, 1). Lisäksi punasolumorfologian avulla voidaan tutkia verenkuvan muutoksia kuten erilaisia anemioita.

Opinnäytetyön tarkoituksena on päivittää vuonna 2005 tehty valko- ja punasolumorfologian tunnistuskriteerit -ohjeisto. Fimlab Laboratoriot Oy:n henkilökunta kokee, että päivitetylle työhjeelle on tarvetta. Opinnäytetyö koostuu raporttiosuudesta sekä erillisestä tuotoksesta. Ohjeiston tavoitteena on parantaa laboratoriovastausten laatua ja kehittää tunnistustaitoa potilasnäytteissä, joissa esiintyy vaikeasti tunnistettavia soluja. Valko- ja punasolujen kuvat ovat keskeinen osa opinnäytetyötä ja tulevaa ohjeistoa. Leukosyyttien kuvat saadaan Cellavision® DM1200 -automaattimikroskoopin kuvista ja punasolumorfologia kuvataan mikroskooppisesti Leican DFC450 ja Olympuksen DP20 -digitaalikameralla hematologian luokassa Tampereen ammattikorkeakoululla. Mikroskooppisella digitaalikameralla kuvatut solukuvat on kuvattu pääosin 40x objektiivilla ja 400-kertaisella suurennoksella.

Verisolujen mikroskooppinen tunnistus perustuu solujen eri ominaisuuksiin. Eri verisolujen morfologiset ominaisuudet johtuvat solun kypsyysasteesta, mutta verisolun morfologia voi muuttua myös tietyn taudin tai tilan takia. Verisolujen morfologiaa voidaan tutkia mikroskooppisesti ainoastaan veren sivelyvalmisteen avulla. Tämän vuoksi opinnäytetyön raporttiosuudessa käsitellään valko- ja punasolumorfologian lisäksi myös hematopoesia eli verisolujen tuotantoa sekä veren sivelyvalmisteen tekoa ja tarkastelua. Työssä käsitellään myös pääpiirteittäin sivelyvalmisteen tekoon ja solumorfologiaan liittyviä automaatteja, joita ovat Sysmex SP1000iTM -veto ja -värjäysautomaatti sekä Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi. Fimlab Laboratoriot Oy:ssä käytössä olevaa Sysmex XE-5000TM -verenkuva-analysaattoria ja sen toimintaperiaatetta ei käsitellä tässä työssä. Sivelyvalmisteen tarkastelussa voidaan arvioida valko- ja punasolumorfologian lisäksi myös trombosyyttien morfologiaa, mutta tässä työssä ei käsitellä trombosyyttejä. Lisäksi raporttiosuudessa pohditaan ratkaisuja ja valintoja, joita tuotoksen suunnittelussa ja teossa on tehty sekä arvioidaan opinnäytetyöprosessia.

2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE

Opinnäytetyön tarkoituksena on tehdä päivitetty ohjeisto valko- ja punasolumorfologian tunnistuskriteereistä Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian työpisteeseen. Ohjeisto on tarkoitettu potilasnäytteiden mikroskopoimisen ja vastaamisen tueksi. Fimlab Laboratoriot Oy:n työntekijöiden toivomuksena on yksinkertainen ja selkeä ohje, mutta kuitenkin siinä on oltava riittävästi tietoa soluista ja niiden poikkeavuuksista kuvineen. Tarkoituksena on myös, että opinnäytetyön ohjeistoa ja raporttiosuutta voisivat käyttää Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijat hematologian opinnoissaan. Ohjeistossa on eri verisolulinjojen ja solumorfologian tunnistuskriteerit ja kuvat sekä maininta taudeista ja tiloista, joissa morfologisia poikkeavuuksia esiintyy.

Opinnäytetyön tavoitteena on parantaa laboratoriovastausten laatua ja kehittää tunnistustaitoa potilasnäytteissä, joissa esiintyy vaikeasti tunnistettavia soluja. Hematologian akkreditoinnin seurauksena Fimlab Laboratoriot Oy:n henkilökunta on päättänyt, että nykyinen ohjeisto voisi olla laajempi ja sisältää myös kuvia erytrosyyteistä, joten ohjeisto halutaan päivittää. Päivitettyyn ohjeistoon pyritään liittämään kuvat yleisimmistä valko- ja punasoluista ja niiden morfologisista muutoksista sekä nykyistä tarkemmin selvitys tiloista, joissa kyseessä olevia muutoksia esiintyy. Tulevan ohjeiston teossa käytetään pohjana nykyistä käytössä olevaa ohjeistoa, mutta sen ulkoasu uudistetaan, kuvia lisätään ja tietoja päivitetään. Ohjeiston avulla työntekijät voivat kehittää omaa osaamistaan. Tunnistuskriteerit -ohjeistoa voidaan käyttää myös apuna uuden työntekijän perehdyttämisessä ja opiskelijaohjauksessa. Opinnäytetyön tekijöiden henkilökohtaisina tavoitteina on syventää hematologian tietoja ja taitoja sekä oppia tunnistamaan perifeerisen veren erilaiset valko- ja punasolut.

3 TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ

Toiminnallinen opinnäytetyö on monimuotoinen työ, joka koostuu kahdesta osasta. Opinnäytetyöhön kuuluu toiminnallinen osuus eli produkti sekä opinnäytetyöraportti, johon kuuluvat perustelut ratkaisuille ja valinnoille, joita tuotoksen suunnittelussa ja teossa on tehty sekä opinnäytetyöprosessin dokumentointi ja arviointi. Opinnäytetyöstä tehtävän tuotoksen on pohjaututtava ammattiteoriaan ja sen tuntemukselle, ja siten toiminnallisen opinnäytetyöraportin tulee aina sisältää myös niin sanottu teoreettinen viitekehysosuus. (Roivas & Karjalainen 2013, 80, 88; Vilka & Airaksinen 2004, 9,51.) Opinnäytetyötä tehdessä pyritään noudattamaan tutkivaa ja kehittävää asennetta. Työssä pyritään teoreettiseen lähestymistapaan, opinnäytetyöprosessissa tehtyjen valintojen ja ratkaisujen perustelemiseen sekä pohtivaan, kriittiseen suhtautumiseen omaan tekemiseen ja kirjoittamiseen.

Toiminnallisessa opinnäytetyössä tavoitellaan käytännön toiminnan ohjeistamista, opastamista, toiminnan järjestämistä ja järjeistämistä ammatillisessa kentässä. Työn tavoite on aina käytännöllinen, soveltava ja kehittävä. Tuotos voi olla esimerkiksi perehdyttämispas, ohjeisto tai portfolio. Toiminnallinen opinnäytetyö on tutkimuksellinen, vaikka ei tehtäisikään varsinaista tutkimusta. Opinnäytetyö perustuu tutkittuun tietoon, missä yhdistyy teoreettinen tieto ja ammatillinen käytäntö. (Roivas & Karjalainen 2013, 80, 88; Vilka & Airaksinen 2004, 9,51.)

Työn toiminnallinen osuus toteutetaan siten, että se palvelee kohderyhmää parhaalla mahdollisella tavalla. (Roiva & Karjalainen 2013, 80.) Tämän opinnäytetyön kohderyhmänä ovat Fimlab Laboratoriot Oy:n työntekijät ja Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijat, joilta voidaan olettaa perustietojen hallintaa. Opinnäytetyön tuotoksen sisältö ja kieli suunnitellaan kohderyhmälle tarkoitetuksi.

Tämä opinnäytetyö on toiminnallinen, sillä teoriaosuuden lisäksi siihen kuuluu tuotos. Tuotoksena tehdään ohjeisto, joka toimii sivelyvalmisteiden mikroskopoimisen tukena Fimlab Laboratoriot Oy:n kliinisen hematologian työpisteessä. Opinnäytetyön toimeksiantaja on Fimlab Laboratoriot Oy. Opinnäytetyön tuotos toteutetaan yhteistyössä laboratorion työntekijöiden kanssa heidän toiveidensa mukaisesti.

4 HEMATOPOEESIN SOLULINJAT

4.1 Verisolujen tuotanto ja säätely

Hematopoesilla tarkoitetaan verisolujen tuotantoa. Verisoluja muodostuu kantasoluista, jotka pystyvät säilyttämään oman määränsä sekä tuottamaan kaikkia jälkeläisiä. Hematopoeesi tapahtuu eri ikäkausina eri kudoksissa. Verisolujen tuotanto alkaa sikiökaudella kolmannella raskausviikolla, jolloin veren soluja tuotetaan sikiötä ympäröivässä ruskuaispussissa ja aortan seinämän masenkymaalisisessä kudoksessa. Hapenkuljetuksen vuoksi sikiön pitää muodostaa itse punasoluja, minkä vuoksi erytropoeesi on varhaisin hematopoesin osa. Sikiön ollessa noin kuukauden ikäinen on verisolujen tuotanto siirtynyt pääasiassa maksaan. Raskausviikolla 10 alkaa verisolujen muodostus myös luuytimessä ja lapsen syntyessä se on hematopoesin pääpaikka. Luuydin koostuu stroomasoluista (luuytimen fibroblastit, rasvasolut, osteoblastit, makrofagit, sinusoidien ja kapillaarien endoteelisolut), verisuonista ja soluväliaineesta. Se muodostaa mikroympäristön, joka on ihanteellinen kantasolujen kehitykselle. (Hoffbrand & Moss 2011, 3-4; Matinlauri & Vilpo 2010, 247; Siitonen & Koistinen 2007, 20.) Myös perna, kateenkorva ja imusolmukkeet osallistuvat kantasolujen tuotantoon noin 3-4 raskauskuukauden iässä. Kaikki hematopoesin osat ovat olemassa jo raskauskuukausilla 5-6. (Howard & Hamilton 2013, 2-3; Matinlauri & Vilpo 2010, 247; Hoffbrand & Moss 2011, 2; Vilpo 2010, 15.) Luuytimen hematopoesia kutsutaan medullaariseksi ja sen ulkopuolella tapahtuvaa ekstramedullaariseksi (Vilpo 2010, 15).

Syntymän jälkeen verisolut muodostuvat pääasiassa luuytimessä solunjakautumisen, linjavalinnan, erilaistumisen ja kypsymisen seurauksena. Hematopoesilla on neljä päävaihetta: monikykyiset kantasolut, suuntautuneet kantasolut, jakautuvat/kypsyvät solut ja kypsät solut. Solujen kypsyessä tuma pienenee, kromatiinirakenne tiivistyy, nukleolit häviävät ja sytoplasma kypsyy eri soluille ominaiseen tapaan. (Matinlauri & Vilpo 2010, 247-248.) Lapsilla veren soluja muodostuu kaikkien luiden, mutta etenkin pitkien luiden luuytimissä. Aikuisilla veren soluja muodostuu puolestaan litteiden luiden, kuten kylkiluiden, selkänikamien ja rintalastan luuytimissä, koska lapsuudessa vertamuodostavan kudoksen tilalle syntyy rasvakudosta. (Howard & Hamilton 2013, 2; Leppäluoto, Kettunen, Rintamäki, Vakkuri, Vierimaa & Lätti 2013, 126; Siitonen & Koistinen 2007, 17.)

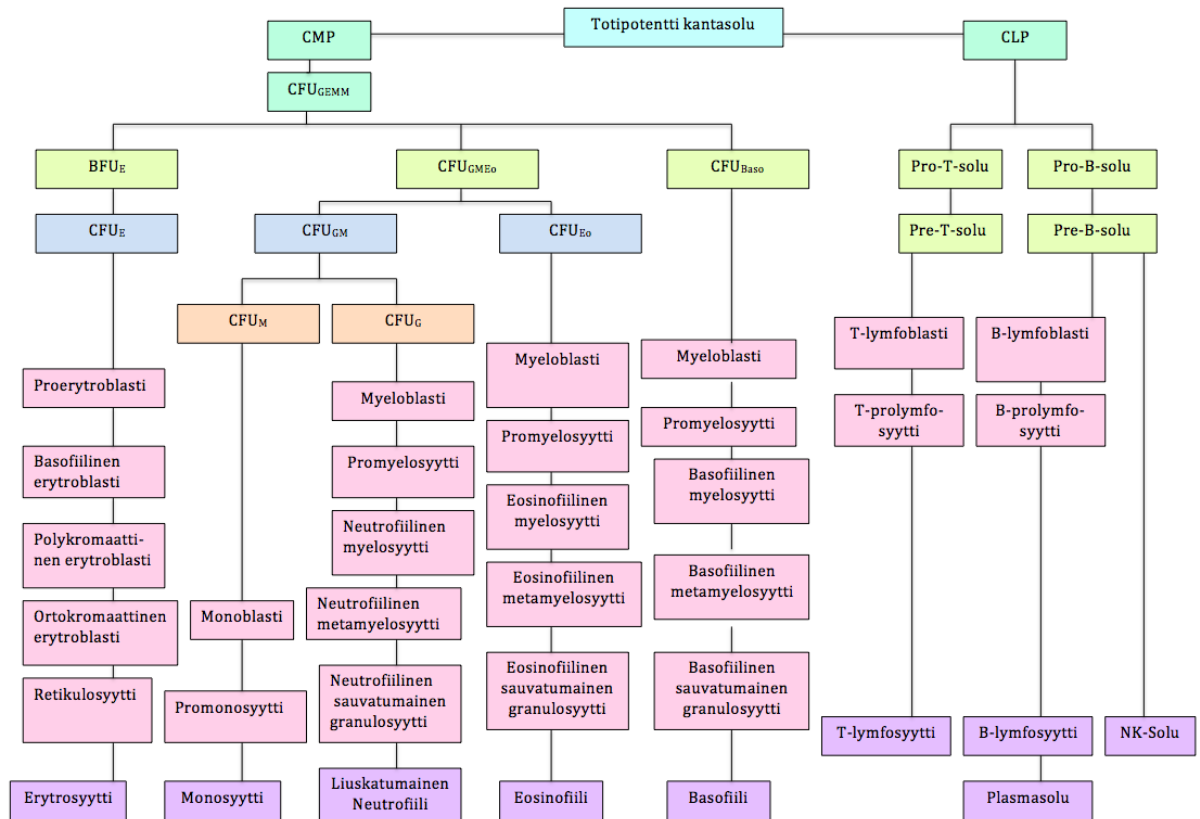
Kantasolujen erilaistumiseen merkittävästi vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa geeniluentaa säätelevät tekijät, kasvutekijät ja adheesiomolekyylit. Tärkein vaikuttava tekijä on hematopoeettiset kasvutekijät, joihin kuuluvat joukko interleukiineja ja glykoproteiinihormoneja. (Siitonen & Koistinen 2007, 17, 20; Vilpo 2010, 17.) Keskeisimmät hematopoeettiset kasvutekijät on mainittu liitteessä 1. Kasvutekijät säätelevät kantasolujen lisääntymistä ja erilaistumista sekä kypsien verisolujen toimintaa. Useat elimistön solut esimerkiksi luuytimen stroomasolut ja lymfosyytit kykenevät tuottamaan kasvutekijöitä. (Howard & Hamilton 2013, 2; Siitonen & Koistinen 2007, 20-22.) Kasvutekijät voivat vaikuttaa moniin solulinjoihin aiheuttaen solujen nopeaa lisääntymistä sekä edistää solujen erilaistumista ja kypsymistä. Lisäksi ne ehkäisevät apoptoosia ja vaikuttavat kypsien solujen toimintaan. (Hoffbrand & Moss 2011, 7; Howard & Hamilton 2013, 2.) Kasvutekijöille on kohdesolussa vastaavat reseptorit, joiden aktivoituminen johtaa solunsisäisten signaalien aktivoitumiseen (Siitonen & Koistinen 2007, 22; Vilpo 2010, 17). Hematopoesin häiriöistä voi aiheutua yhden tai useamman verisolulinjan solujen määrän ja kypsymisen poikkeavuuksia, jotka ovat tunnusomaisia erilaisille veritaudeille (Siitonen & Koistinen 2007, 17).

4.2 Hematopoeettisten kantasolujen erilaistuminen

Verisolujen synty alkaa hematopoeettisista kantasoluista eli totipotenteista kantasoluista, jotka pystyvät ylläpitämään oman määränsä sekä tuottamaan kaikkien verisolulinjojen soluja (Matinlauri & Vilpo 2010, 247). Kantasoluja ei voida erottaa mikroskooppisesti, mutta niiden olemassaolo voidaan päätellä kasvattamalla niitä viljelymaljoilla. Viljelymaljoista tutkitaan pesäkkeitä, joiden perusteella pystytään päättelemään kantasolun tyyppi. (Howard & Hamilton 2013, 2; Siitonen & Koistinen 2007, 18.) Kantasolu on pesäkkeen muodostava yksikkö eli CFU (colony forming unit). Pesäkkeitä muodostavia kantasoluja kutsutaan tämän vuoksi pesäketyyppin perusteella. Totipotentti kantasolu erilaistuu myeloisille soluille yhteiseksi CMP-soluksi (common myeloid progenitor) sekä lymfosyyteille yhteiseksi CLP-soluksi (common lymphoid progenitor). (Hatton, Hay, Hughes-Jones & Keeling 2013, 2; Howard & Hamilton 2013, 3.) Luuytimen kaikista verisoluista vain noin 0,1% on kantasoluja (Vilpo 2010, 17).

CMP-solu erilaistuu edelleen CFU_{GEMM} -soluksi, joka muodostaa yhdistelmäpesäkkeitä (Howard & Hamilton 2013, 3). Kirjaimet GEMM tulevat sanoista granulositytti, erytro-

sytytti, monosytytti ja megakaryosytytti, koska CFU_{GEMM} -solusta tuotetaan kaikkia näitä soluja. (Vilpo 2010, 16-17.) GFU_{GEMM} kantasolusta muodostuu BFU_E , CFU_{GMEo} ja CFU_{Baso} solut. BFU_E :stä muodostuu erytrosytyttejä, CFU_{GMEo} :sta monosytytit, neutrofiilit ja eosinofiilit sekä CFU_{Baso} -solusta basofiililejä (Hoffbrand & Moss 2011, 3).



KUVIO 1. Hematopoeettisen kantasolun jakautuminen, linjavalinta, erilaistuminen ja kypsyminen. Eri värit kuvaavat solujen kypsymissivaihteita. Trombosytyttien ja dendriittisolujen solulinjat ja erilaistuminen on jätetty kaaviosta pois. (Hatton ym. 2013, 2; Hoffbrand & Moss 2011, 3; Theml, Diem & Haferlach 2004, 2-3. Muokattu)

Granulopoesi

Granulopoesissa muodostuu granulosityttisarjan solut, joita ovat neutrofiilit, eosinofiilit ja basofiilit (Howard & Hamilton 2013, 6). Granulopoesin varhaisin valomikroskooppisesti tunnistettava solu on myeloisesta kantasolusta syntyvä myeloblasti. Normaalisti luuytimen soluista noin 5 % on myeloblasteja. (Hoffbrand & Moss 2011, 110.) Myeloblasti erilaistuu promyelosityttiksi ja edelleen myelosytyttiksi. Myelosytyttitasolla solut eivät enää jakaannu, vaan erilaistuvat edelleen kullekin granulositytille ominaiseen tapaan. Myelosytyttitasolla neutrofiili-, eosinofiili- ja basofiilisarjan solut voidaan erot-

taa toisistaan spesifisen sytoplasman granulan perusteella. (Hoffbrand & Moss 2011, 110-111; Siitonen & Koistinen 2007, 25.)

Neutrofiilien kypsyminen luuytimessä kestää noin 10-14 päivää. Myeloisesta esias-tesolusta CFU_{GMEo} muodostuu CFU_{GM} -progenitorisoluja. Näistä soluista syntyy neutrofiilille spesifinen CFU_G -solu sekä monosyyteille spesifinen CFU_M -solu. (Hofbrand & Moss 2011, 3.) Myelosyytti erilaistuu edelleen metamyelosyytiksi, jolloin tumaan muodostuu lovi. Sauvatumaisessa neutrofiilissä tuma on sauvamainen ja se alkaa vähitellen lohkoutua liuskatumaiseksi kypsäksi neutrofiiliksi, joka siirtyy verenkiertoon. (Siitonen & Koistinen 2007, 25). Normaalisti noin puolet ihmisen valkosoluista on neutrofiilejä (Howard & Hamilton 2013, 6).

Noin 90 % granulopoesissa syntyvistä soluista on varastoituneina luuytimessä. Jos granulosityttien tarve lisääntyy esimerkiksi infektioiden, vapauttaa elimistö soluja luuytimestä vereen. Neutrofiilit kiertävät veressä noin 4-8 tuntia, jonka jälkeen ne siirtyvät kudoksiin, joissa ne elävät noin viisi päivää. Granulosyyteistä neutrofiileillä on tärkein tehtävä siirtyä kudoksiin torjumaan infektoita. (Howard & Hamilton 2013, 6; Leppäluoto ym. 2013, 133; Vilpo 2010, 22.) Kudoksissa makrofagit voivat fagosytoida neutrofiilejä. (Siitonen & Koistinen 2007, 27).

Eosinofiilit syntyvät CFU_{Eo} -progenitorisoluista, jotka ovat erilaistuneet CFU_{GMEo} -soluista. Vasta myelosyyttitasolla ne erottuvat toisistaan ja muista neutrofiiliarjan soluista. Basofiilit saavat alkunsa CFU_{Baso} solusta. (Hoffbrand & Moss 2011, 3.) Verenkierron eosinofiilit ja basofiilit ovat vain muutaman tunnin, mutta kudoksissa ne elävät pidempään. Eosinofiilejä esiintyy etenkin allergisissa ja tulehduksellisissa reaktioissa sekä parasiitti-infektioissa. Basofiilejä esiintyy erityisesti allergisissa reaktioissa, jolloin ne vapauttavat veren hyytymistä estävää hepariinia ja verisuonia laajentavaa histamiinia. (Hoffbrand & Moss 2011, 3; Leppäluoto ym. 2013, 133; Vilpo 2010, 22.) Eosinofiilien erilaistumiseen ja toimintaan tärkein vaikuttava tekijä on interleukiini 5. Mast-soluiksi kutsutaan basofiilejä, jotka ovat siirtyneet kudoksiin. Mast-solut liittyvät välittömiin yliherkkyysoireisiin. (Howard & Hamilton 2013, 7.)

Monopoeesi

CFU_{GM}-progenitorisolusta syntyviä monosyytti- ja makrofagilinjan soluja kutsutaan CFU_M:ksi ja dendriittisolulinjalle erilaistuvia kantasoluja CFU_{DC}:ksi. Monoblasti on ensimmäinen morfologisesti tunnistettava solu. Tästä solusta kehittyy promonosyytti, joka erilaistuu edelleen kypsäksi monosyytiksi. Verenkierrrossa monosyytti kiertää noin 10-20 tuntia ja siirtyy sen jälkeen kudoksiin. Kudoksiin siirryttyään monosyyteistä muodostuu makrofageja, jotka tunnistavat ja tuhoavat patogeenejä. Makrofageilla on useita nimiä riippuen siitä, missä kudoksessa ne sijaitsevat. Esimerkiksi maksassa näitä soluja kutsutaan Kupfferin soluiksi ja munuaisissa intraglomerulaarisiksi mesangiaalisoluiksi. Näiden lisäksi makrofageja on myös muun muassa ihossa ja pernassa. Makrofagien elinikä kudoksissa voi olla jopa kuukausia. (Hoffbrand & Moss 2011, 114; Lepäluoto ym. 2013, 133; Vilpo 2010, 23; Siitonen & Koistinen 2007, 27.) Monosyytit voivat toimia myös solujen immuunivasteessa esittelemässä antigeenejä T-lymfosyyteille. Lisäksi ne erittävät erilaisia sytokiinejä tulehduksissa, immunitetissä ja hematopoesissa. (Howard & Hamilton 2013, 7; Vilpo 2010, 23.)

Dendriittisolut esittelevät antigeenejä. Ne voivat saada syntynsä joko luuytimen myeloidisista tai lymfaattisista kantasoluista. Koska monosyytit saadaan sopivien kasvutekijöiden avulla erilaistumaan dendriittisoluiksi, voidaan niitä pitää dendriittisolujen esiasteina. (Siitonen & Koistinen 2007, 27-28; Hoffbrand & Moss 2011, 3.)

Lymfopoeesi

Totipotentista kantasolusta muodostuu lymfosyyteille yhteinen progenitori-solu (CLP). Tästä solusta erilaistuu T-lymfosyytti, B-lymfosyytti sekä NK-solu (natural-killer). (Hoffbrand & Moss 201, 3.) B-lymfosyyteistä muodostuu plasmaseluja ja muistiseluja sekä T-lymfosyyteistä sytotoksisia CD8-soluja ja CD4-auttajasoluja. T-lymfosyyttejä ja B-lymfosyyttejä ei voida erottaa morfologisesti toisistaan mikroskoopissa, mutta niiden kypsymisessä ja toiminnassa on merkittäviä eroja. (Howard & Hamilton 2013, 8; Vilpo 2010, 24-25.) T- ja B-lymfosyytit voidaan erottaa varmasti toisistaan ainoastaan virtaus-sytometrialla (Siro & Soppa 2014). Lymfosyyttien varhaisimmat muodot, jotka voidaan tunnistaa morfologisesti veren sivelyvalmisteesta, ovat lymfoblastit ja prolymfosyytit (Hatton ym. 2013, 8; Rodak & Carr 2013. 87).

Syntymän jälkeen luuydin ja kateenkorva ovat primaarisia lymfaattisia elimiä, joissa kehittyy lymfosyyttejä. Sekundaarisia lymfaattisia elimiä ovat imusolmukkeet, perna sekä ruuansulatuskanavan ja hengitysteiden lymfaattiset kudokset. Näissä imukudoksissa käynnistyy immuunivaste. (Hoffbrand & Moss 2011, 127; Howard & Hamilton 2013, 8; Leppäluoto ym. 2013, 132.)

Lymfosyytit ovat immunologisia soluja, jotka auttavat puolustamaan kehoa tulehduksissa. Immuunivasteen tyyppi riippuu B- ja T-lymfosyyteistä. B-lymfosyytit kypsyvät luuytimessä ja kiertävät perifeerisessä veressä antigeenitunnistukseen asti, jonka jälkeen ne muuttuvat muistisoluiksi. Muistisolut ovat plasmasoluja, jotka tuottavat vasta-aineita ja tunnistavat spesifisiä antigeenejä. Muistisolujen tehtävä onkin huolehtia immunologisesta muistista ja täten säilyttää spesifisen vasta-aineen valmistuskaava. T-lymfosyytit kehittyvät kateenkorvassa ja vaikuttavat soluvälitteiseen immuunivasteeseen. Niiden tehtävä on tunnistaa syöpäsoluja ja virusten tartuttamia soluja. (Hoffbrand & Moss 2011, 127; Howard & Hamilton 2013, 8; Leppäluoto ym. 2013, 134; Vilpo 2010, 25.) Pieni osa kypsistä lymfosyyteistä on luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja), jotka kuuluvat synnynnäiseen immuunijärjestelmään soluvälitteisten sytotoksiinien kautta. Lymfosyytit elävät viikoista vuosiin riippuen siitä, ovatko ne veressä vai imukudoksissa. (Hatton ym. 2013, 7-8; Leppäluoto ym. 2013, 128.)

Erytropoeesi

Erytrosyyteille linjaspesifisestä CFU_{GEMM}-solusta muodostuu BFU_E-solu, josta kypsyvät CFU_E-solu. Varhaisin luuytimeistä tunnistettava solu on erytroblasti eli pronormoblasti, joka on muodostunut CFU_E-solusta. Punasolun seuraavia kehitystasaita ovat: basofiilinen erytroblasti, polyromaattinen erytroblasti ja ortokromaattinen erytroblasti. Erytroblastit ovat nimetty niiden värjäytyvyysominaisuuksien ja morfologian perusteella. Ortokromaattisesta erytroblastista kehittyy retikulosyyttivaiheen kautta kypsä punasolu. Punasolun kypsyminen kestää 18-21 päivää, jolloin solun morfologia muuttuu ja tuma katoaa pikkuhiljaa. Luuydin tuottaa päivittäin 10^{12} kypsää punasolua, mutta määrä voi moninkertaistua esimerkiksi anemian vuoksi. Punasolujen kypsyminen proerytroblastitasolta kypsäksi punasoluksi kestää 5-7 päivää. Kypsien punasolujen elinikä veressä on noin neljä kuukautta, jonka jälkeen perna poistaa suurimman osan soluista. (Hoffbrand & Moss 2011, 3,16; Howard & Hamilton 2013, 4; Leppäluoto ym. 2013, 129; Siitonen & Koistinen 2007, 24-25.)

Erytropoesia säädelään pääasiassa hormonaalisesti erythropoietiinin eli EPO:n avulla. Erytropoesi voidaan lisäksi jakaa kahteen vaiheeseen: ensimmäinen vaihe on erythropoietinistä riippumaton ja myöhäisempi vaihe erythropoietinista riippuvainen. (Dessypris & Sawyer 2009, 106). Sen määrää elimistössä säätelevät normaalisti munuaiset (90%) ja maksa (10%) (Hoffbrand & Moss 2011, 17). Kypsät punasolut kuljettavat valtimoveren mukana hengityskaasuja, happea ja hiilidioksidia (Howard & Hamilton 2013, 4). Happi kuljetetaan keuhkoista kudoksiin, joissa se vaihdetaan hiilidioksidiin. Ylimääräinen hiilidioksidi kulkeutuu laskimoveren mukana kudoksista keuhkoihin. Kaasujen vaihdon saavuttamiseksi punasolut sisältävät siihen erikoistunutta proteiinia, hemoglobiinia. (Hoffbrand & Moss 2011, 19; Leppäluoto ym. 2013, 128-129.)

5 PERIFEERISEN VEREN SIVELYVALMISTE

Verenkuvatutkimukset tehdään tavallisesti virtausperiaatteella toimivilla analysaattoreilla. Laitteet antavat hälytyksen, kun näytteessä esiintyy poikkeavia soluja yli asetettujen rajojen tai kun se ei muusta syystä tunnista soluja. Jos laite ei jostain syystä pysty tekemään näytteestä valkosolujen erittelylaskentaa, tehdään se manuaalisesti. Näytteen mikroskooppista tarkastelua varten tehdään veren sivelyvalmiste, jonka tarkastelussa suoritetaan leukosyyttien erittelylaskenta sekä arvioidaan verisolujen morfologiaa ja trombosyyttejä. (Matinlauri & Vilpo 2010, 250.) Perifeerisen veren sivelyvalmisteen morfologinen tutkimus tulee aiheelliseksi, kun epäillään veritautia tai muuta kuin ilmeistä raudanpuuteanemiaa. Myös leukosytoosin, leukopenian, polysyttemian tai taudin hoitovasteen selvittelyssä on syytä tarkastella verenkuvaa mikroskooppisesti. (Matinlauri & Vilpo 2010, 252.)

Veren sivelyvalmiste voidaan tehdä manuaalisesti tai automaateilla. Automaatit voivat olla itsenäisiä laitteita tai osa automaattista verisolulaskinta (Bain & Lewis 2012, 57). Sivelyvalmisteen leukosyytit voidaan tutkia manuaalisesti mikroskopoimalla tai automaattimikroskoopilla (Siitonen 2012, 158). Veren sivelyvalmisteiden veto- ja värjäysautomaatit ovat yleistyneet paljon, mutta sivelyvalmisteiden manuaalinen valmistaminen ja mikroskopoiminen eivät ole kadonneet laboratorioista. Manuaalista mikroskopointia käytetään esimerkiksi ongelmatilanteissa, kun verisoluanalysointorit eivät tunnista soluja. (Mellanoura 2008, 12.) Manuaalisen sivelyvalmisteen tärkeys näkyy erityisesti sairauksissa, joissa verenkuvatutkimusten arvot ovat melko normaaleja, mutta verisolujen morfologia on epänormaali. Lisäksi poikkeava punasolumorfologia on parasta tutkia suoraan sivelyvalmisteesta. (Perkins 2009, 7.)

Sivelyvalmisteen morfologinen tutkimus riippuu suuresti hyvin tehdystä ja laadukkaasta sivelyvalmisteesta. Sivelyvalmisteen teossa ja tutkimisessa parhaaseen mahdolliseen lopputulokseen päästään, kun olosuhteet optimoidaan. Tekijän on siis kiinnitettävä huomiota sivelyvalmisteen tekoon ja värjäykseen.

5.1 Sivelyvalmisteen teko manuaalisesti

Veren sivelyvalmisteiden tekoon käytetään tuoretta ja hyvin sekoitettua laskimoverta tai ihopistosverta. Tavallisesti näyte otetaan antikoaguloituun eli veren hyytymistä estävään näyteputkeen, mutta tarvittaessa tutkimus voidaan tehdä ilman antikoagulanttia. Verenkuvatutkimuksiin antikoagulanttina käytetään EDTA:ta (etyleenidiamiiniitetraetikkahappoa), koska se estää veren hyytymistä sitoen veren kalsiumia. (Bain & Lewis 2012, 57; Savolainen 2007, 86; Siitonen 2012, 158.) Sivelyvalmiste tulee tehdä mahdollisimman pian, viimeistään kolmen tunnin kuluttua näytteenotosta, koska EDTA-veren solumorfologia kärsii säilytyksessä. (Mellanoura 2008, 12; Siitonen & Jansson 2007, 101.) Heparinisoitu veri ei sovellu verenkuvatutkimuksiin, koska sen värjäysominaisuudet ovat erilaiset kuin EDTA-verellä (Bain & Lewis 2012, 57). Lisäksi hepariini aiheuttaa valkosolujen aggregaatiota eli kasautumista (Savolainen 2007, 87).

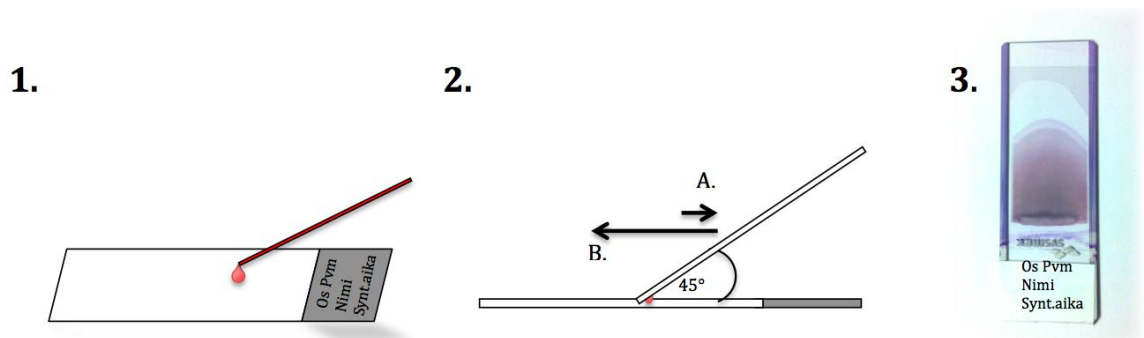
Sivelyvalmisteen tekoon tarvitaan puhtaita objektilaseja, jotka ovat tavallisesti kooltaan 75-25 mm ja paksuudeltaan 1 mm. Lisäksi tarvitaan vetolasi, jonka kulmat ovat hiotut ja pyöristetyt. Vetolasin on oltava puhdas, kuiva ja naarmuton. Samaa vetolasia voi käyttää useammankin kerran, kunhan lasi pysyy puhtaana ja ehjänä. Vetolasin rikkoumat tekevät valmisteesta epätasaisen ja aiheuttavat naarmuja. (Bain & Lewis 2012, 57-58; Mellanoura 2008, 13.)

Sivelyvalmisteen tekeminen aloitetaan pudottamalla huolellisesti sekoitetusta EDTA-verestä pieni pisara (5-10 µl) keskelle lasin toista päätä. Pisanan koko on merkittävä, koska liian suuresta pisarasta saattaa tulla paksu tai pitkä ja liian pienestä pisarasta lyhyt tai ohut sively. Vetolasi asetetaan noin 30-45° kulmaan veripisanan eteen ja liu'utetaan lasia taaksepäin, kunnes lasin reuna osuu pisaraan. Kun pisara on levinnyt vetolasin reunaan, vedetään tasaisesti ja kevyesti vastakkaiseen suuntaan. Pisanan pudottamisen jälkeen veto tehdään viipymättä, sillä muuten suuret verisolut kuten monosyytit kulkeutuvat sivelyn häntäpäähän epätasaisesti. Pisara ja vetokulma ovat olleet oikean kokoisia, kun sivelyvalmisteesta tulee noin 3 cm pitkä. Sivelyvalmisteen tulisi loppua noin 1 cm ennen lasin päätä. (Bain & Lewis 2012, 58; Mellanoura 2008, 13; Rodak & Carr 2013, 2; Siitonen 2012, 158.)

Oikeanlainen paksuus saadaan sivelyvalmisteeseen, kun painetaan ja vedetään oikealla nopeudella. Sivelyvalmisteesta tulee helposti liian paksu, jos se on vedetty liian nopeas-

ti. Oikea vetokulma on myös oleellista. Vetolasin kulmaa muuttamalla voidaan vaikuttaa sivelyvalmisteen pitoisuuteen. Aneemisesta näytteestä saadaan oikean paksuinen, kun suurennetaan vetokulmaa. Näytteissä, joissa hematokriitti ja hemoglobiini ovat korkeat, vetolasin kulmaa puolestaan pienennetään, koska veri on niin sanotusti paksua. Hyvässä sivelyvalmistuksessa punasolut ovat hieman limittäin kauttaaltaan ja leukosyytit hyvin erotettavissa. (Bain & Lewis 2012, 58; Mellanoura 2008, 13; Rodak & Carr 2013, 2.)

Hyvä sivelyvalmiste on tasainen, naarmuton, ehyt ja pyöreäpäinen. Paksuudeltaan sopivassa sivelyvalmistuksessa näkyy valoa vasten katsottuna spektri ohuemmassa päässä. Sivelyvalmiste kuivataan välittömästi ilmassa heiluttamalla tai huoneenlämpöisen puhaltimen alla. Lopuksi sivelyvalmiste identifioidaan. (Valtonen 2013.)



KUVA 1. Sivelyvalmisteen teko (Lustig & Virtanen 2014)

5.2 Sivelyvalmisteen värjäminen

Yleisin käytössä oleva veren solujen värjäystekniikka on May-Grünwald-Giemsa eli MGG-värjäys, jolla saadaan aikaan solujen värjäytyminen solun sytokemiallisten ominaisuuksien mukaan. (Mahlmäki 2004, 276-277; Rodak & Carr 2013, 5). Sivelyvalmisteen kiinnittämiseen käytetään metanolia, jotta solujen morfologia säilyy. Fimlab Laboratoriot Oy:ssä on käytössä May-Grünwald-Giemsa-värit, jotka itsessään sisältävät metanolia, joten sivelyvalmisteen kiinnittämistä erikseen metanolilla ei tarvita. Pelkän metanolin käyttäminen sivelyvalmisteen kiinnittämisessä voi aiheuttaa artefaktia punasoluihin. (Siro & Soppa 2014.) MGG-värjäys kuuluu Romanowskyn värjäysmenetelmään (Perkins 2009, 8). Erilaisten solun rakenteiden värjäytyminen on riippuvainen pH:sta. Värien pitää siis olla tuoreita ja vesien puhtaita, jotta niiden pH pysyy vakiona. Värjäykseen tarvitaan May-Grünwald reagenssi, joka sisältää eosiini Y:tä ja mety-

leenisineä. Toinen tarvittava reagenssi on Giemsa, joka sisältää eosini Y:tä, atsuuri B:tä ja metyleenisineä. (Mahlamäki 2004, 276-277; Rodak & Carr 2013, 5.) Perinteisen MGG-värjäyksen avulla voidaan mikroskoopissa nähdä verisolujen hematopoeettinen linja ja kypsyyssaste (Matinlauri & Vilpo 2010, 252).

Hapan eosini värjää solun emäksisiä rakenteita esimerkiksi eosinofiilien granuloita punertaviksi eli eosinofiiliseksi. Emäksinen metyleenisini värjää puolestaan happamia rakenteita muun muassa leukosyyttien tumia sinertäviksi eli basofiiliseksi. (Siitonen 2012, 159; Vajpayee ym. 2007, 469; Perkins 2009, 8-9.) Näiden kahden värin sekoituksella värjäytyvät solun muut rakenteet, jolloin niistä tulee neutrofiilisiä eli violetteja (Vajpayee ym. 2007, 469). Fimlab Laboratoriot Oy:ssä käytetään Mirastainer® II-värjäysautomaattia, kun sivelyvalmisteet värjätään manuaalisesti (Valtonen 2013.)

5.3 Sivelyvalmisteen teko Sysmex SP-1000iTM – veto- ja värjäysautomaatilla

Veren sivelyvalmisteen veto- ja värjäysautomaatti voidaan kytkeä osaksi verenkuvanalaysaattoria, jolloin sivelyvalmisteet valmistuvat automaattisesti näytteistä, jotka vaativat mikroskopointia (Koski ym. 2010, 86). Fimlab Laboratoriot Oy:ssä sivelyvalmisteet tehdään ja värjätään ensisijaisesti automaattilinjastolla Sysmex XE-5000TM -verenkuvanalaysaattorin yhteydessä olevalla Sysmex SP-1000iTM –veto ja värjäysautomaatilla (Valtonen 2013).

Sysmex SP-1000iTM –veto ja värjäysautomaatti on täysin automatisoitu ja standardisoitu laite, joka tekee ja värjää sivelyvalmisteet. Automaatiikan ansiosta laite tekee laadukkaita sivelyvalmisteita. Lisäksi prosessi on hyvin toistettava, työturvallinen ja nopea (jopa 120 sivelyvalmistetta tunnissa). (Sysmex 2014a.) Laite jakaa näytteet eri luokkiin niiden hematokriitin perusteella. Fimlab Laboratoriot Oy:ssä automaatti muuttaa vetolasin vetonopeutta näytteen hematokriitin mukaan. Laite ei tiputa objektilasille näytteestä pisaraa vaan sekoittaa näytteen ja levittää näytemäärän tasaisesti koko objektilasin leveydelle. Tämän jälkeen vetolasi liukuu vereen kiinni ja tekee vedon. Vetolasi on monikäyttöinen, joten laite puhdistaa lasin vedon jälkeen ultraäänellä. Lopuksi laite kuivaa sivelyvalmisteen ja siirtää näytteen laitteelle ohjelmoituun MGG-värjäykseen. (Sysmex Europe GMBH 2007, 3.) Laite tekee sivelyvalmisteisiin viivakoodit, joiden avulla ne voi-

daan käsitellä Cellavisionin automatisoidulla digitaalisella mikroskoopilla (Sysmex 2014b).



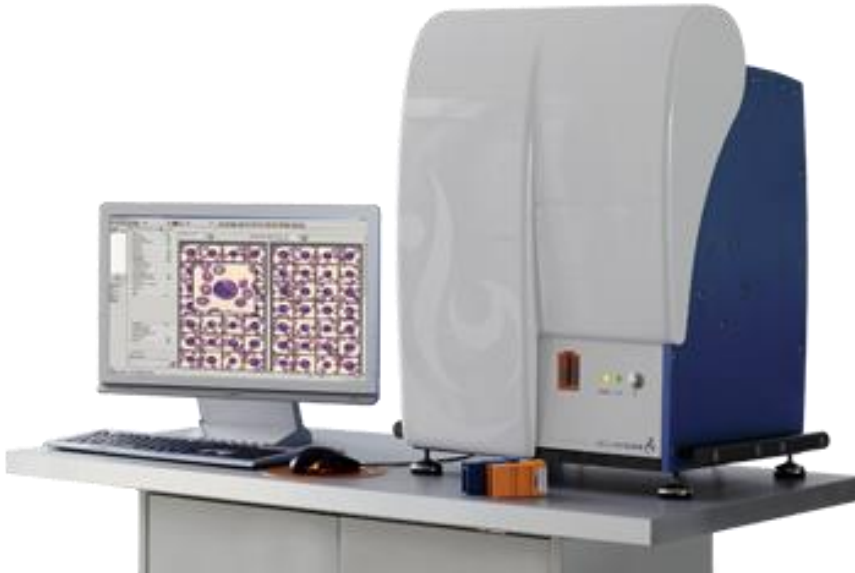
KUVA 2. Sysmex SP-1000i™-veto ja värjäysautomaatti (Sysmex 2014b)

5.4 Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi

Fimlab Laboratoriot Oy:ssä on käytössä Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi, joka tekee leukosyyttien erittelylaskennan Sysmex SP-1000i™-veto ja värjäysautomaatilla tehdyistä sivelyvalmisteista (Valtonen 2013). Automaattimikroskoopit vaativat sivelyvalmisteilta virheetöntä laatua, koska niiden toiminta perustuu tietokonepohjaiseen hahmotunnistukseen. Sivelyvalmisteen pituuden ja paksuuden täytyy olla sopiva sekä värisävyn oikea. (Helminen-Pacius 2010, 217.) Tästä johtuen automaattimikroskoopilla käytetään Sysmex SP-1000i™-veto- ja värjäysautomaatilla tehtyjä sivelyvalmisteita.

Solujen tunnistus tapahtuu keinotekoisien hermoverkon eli ANN:n (artificial neural network) avulla, joka analysoi esimerkiksi leukosyyttien muotoa, väriä ja granuloita. Näin se saa selville solun tyypin ja luokittelee leukosyytit eri ryhmiin. Lisäksi laite antaa kärkeän analyysin muun muassa punasolun morfologiasta, erythroblasteista ja trombosyyteistä. (Helminen-Pacius 2010, 2015-2016.) Cellavision® DM1200:ssa on 10x ja 100x objektiivit, joissa on 0,5- ja 1-kertainen suurennos. Laite erittelee 10x kuivaobjektiivilla luokiteltavat valkosoluryhmät ja kuvaa ne 100x suurennoksella (100x*1x-objektiivi). Punasolun morfologian laite kuvaa 50x suurennoksella (100x*0,5x-objektiivi). Kuvat ja tulokset soluista tallentuvat tietokoneohjelmaan. Laboratoriohoitajan tehtävä on tarkis-

taa solukuvat tietokoneelta ja luokitella ne tarpeen mukaan uudelleen. Lopuksi tulokset hyväksytään ja lähetetään laboratorion atk-järjestelmään. (Rontu 2011.)



KUVA 3. Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi (Sysmex 2014a)

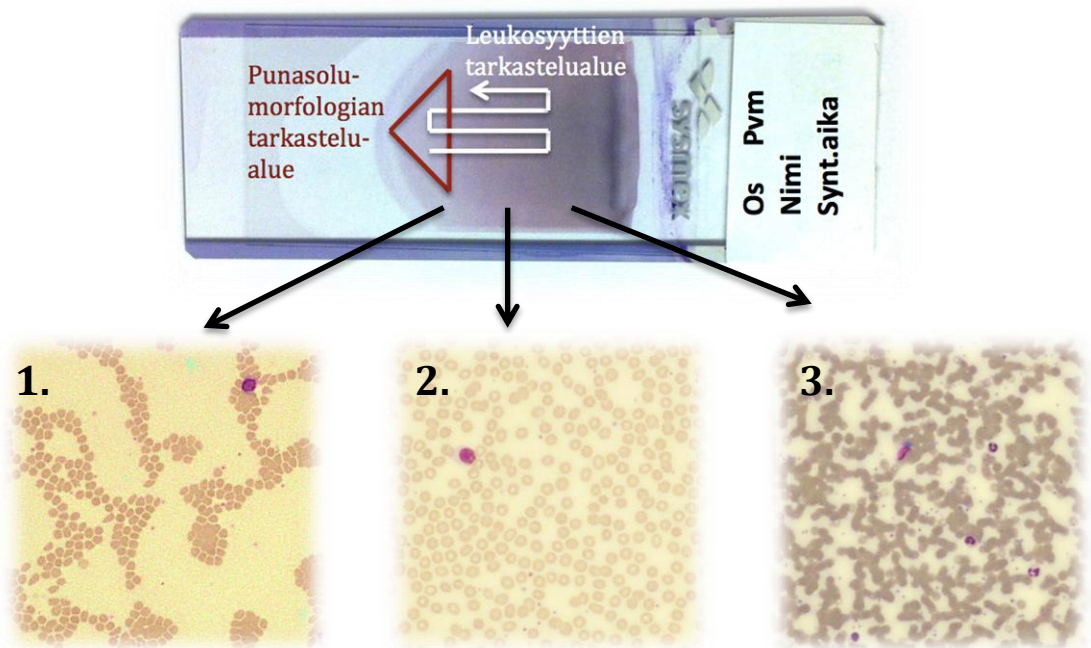
Automaattimikroskoopilla on kuitenkin rajallinen kyky tunnistaa patologisia soluja, koska laite tutkii ainoastaan diffialueen eikä tee koko sivelyn kattavaa skriinausta. Näissä tapauksissa sivelyvalmiste mikroskopoidaan myös manuaalisesti. (Helminen-Pacius 2010, 2016). Pienemmissä laboratorioissa ei ole käytössä automaattisia mikroskooppeja lainkaan, vaan kaikki sivelyvalmisteet mikroskopoidaan manuaalisesti (Mellanoura 2008, 12-14).

5.5 Sivelyvalmisteen mikroskopointi manuaalisesti

Fimlab Laboratoriot Oy:ssä käsin vedetyt ja laadultaan huonot sivelyvalmisteet sekä epäselvät näytteet mikroskopoidaan aina manuaalisesti. Lisäksi näytteet, joissa verenkuvanalysointitulosten mukaan leukosyyttiarvo on korkea (yli $50 \times 10^9/l$) ja jakauman lymfosyyttiarvo on yli 70 %, mikroskopoidaan manuaalisesti. (Valtonen 2013.)

Sivelyvalmisteen tutkiminen aloitetaan etsimällä näkökenttä mikroskoopin 10x objektiivilla. Ensin selataan koko valmiste päästä päähän, jotta saadaan näytteestä yleiskuva. (Rodak & Carr 2013, 5.) Sivelyvalmisteen alkuosa on paksu ja häntä lyhyt, joten ihan-

teellisin tarkastelualue on suunnilleen sivelyvalmisteen keskellä oleva ohuempi alue (Siitonen 2012, 158). Ihanteellisella tarkastelualueella punasolut eivät ole päällekkäin, vaan jakautuneet tasaisesti (Rodak & Carr 2013, 7). Solulaskenta tehdään mikroskoopin 40x objektiivilla. Verisolut jakautuvat sivelyvalmisteele epätasaisesti ja sen vuoksi mikroskopointi tulee suorittaa valmisteen päästä päähän ja laskea vähintään 200 valkosolua. Mikroskopointi aloitetaan ohuesta päästä ja laskettaessa edetään kohti paksua päätä niin kauan kun leukosyytit ovat ehjiä ja tunnistettavia. Punasolun morfologian oikea tarkastelualue on sivelyvalmisteen keski- ja häntäosan välissä, jossa punasolut ovat vierekkäin ja niiden keskikalpeus erottuu. (Valtonen 2013.)



KUVA 4. Sivelyvalmisteen mikroskopointi ja oikeat tarkastelualueet. Liian ohut (1.), sopivan paksuinen (2) ja liian paksu (3.) tarkastelualue 100x suurennoksella. (Lustig & Virtanen 2014)

Sivelyvalmisteen häntäosassa solut voivat olla litistyneitä, hajonneita tai huonosti värjääntyneitä, kun puolestaan paksussa päässä solut ovat kutistuneet tummiksi, jolloin tunnistaminen ei onnistu luotettavasti. Tunnistukseen vaikuttaa myös sivelyvalmisteen laatu ja mikroskoopin kunto. Solujen tulisi näyttää selkeiltä ja teräviltä, jotta niiden tunnistaminen olisi mahdollisimman luotettavaa. Sivelyvalmistetta tutkittaessa tarkastellaan solun muoto, koko, väri, sytoplasman määrä, inkluusiokappaleet ja muut poikkeavuudet. (Lammi 2010, 7.) Lisäksi kiinnitetään huomiota soluorganelleihin eli soluelimiin, joista solun morfologian kannalta tärkeimpiä ovat tuma, nukleolit ja Golgin

laite. Niitä voidaan nähdä tietyissä solun kehitysvaiheissa, joten ne toimivat joissain tapauksissa tunnistuskriteereinä. Tuma on solun sisällä oleva DNA:ta sisältävä geneettinen keskus. Tavallisesti se on muodoltaan pyöreä tai ovaali, mutta muoto vaihtelee paljonkin eri soluilla. Myös tuman kromatiinirakenne vaihtelee eri soluilla ja on sen vuoksi yksi tunnistuskriteereistä. Tuman sisällä olevat nukleolit eli tumajyvässet ovat muodoltaan epäsäännöllisiä tai pyöreitä ja kooltaan 2-4 µm. Nukleolit koostuvat RNA:sta ja niiden tehtävä on valmistaa ribosomaalista RNA:ta. Kalvorakenteinen Golgin laite on tavallisesti tuman vieressä ja sen tehtävä on muokata makromolekyylejä, esimerkiksi proteiineja. Sen koko on vaihteleva, mutta muodoltaan se muistuttaa hevosenkenkää. Joidenkin solujen sytoplasmassa on niille spesifistä granulaa eli jyväsiä, joiden perusteella solu voidaan tunnistaa. (Rodak & Carr 2013, 17.)

5.6 Sivelyvalmisteen vastaaneminen

Leukosyyttien luokittelu

Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi luokittelee solut 11 eri luokkaan: tunnistamattomat solut, sauvatumaiset neutrofiilit, liuskatumaiset neutrofiilit, eosinofiilit, basofiilit, lymfosyytit, monosyytit, metamyelosyytit, myelosyytit, promyelosyytit ja blastit. Käytännössä laboratoriohoitaja kuitenkin tarkistaa automaattimikroskoopin luokittelemat solut ja luokittelee soluja tarvittaessa uudelleen. Myös solut, joita mikroskooppi ei ole tunnistanut, tulee luokitella johonkin soluryhmään kuuluvaksi. (Siro & Soppa 2014.)

Blastin solulinjaa ei voida luotettavasti tunnistaa sen ominaisuuksien perusteella. Solulinjan määrittämiseksi tehdään immunofenotyypitys virtausytometrialla. (Tienhaara 2014, 55.) Tämän vuoksi blasteja ei erotella sivelyvalmisteesta, vaan kaikki blastit vastataan pelkästään blasteina. Fimlab Laboratoriot Oy:ssä eosinofiilin ja basofiilin varhaiset muodot lasketaan kypsiin soluihin, mutta vastattaessa lausuntokohtaan lisätään huomautus, että osa basofiileistä tai eosinofiileistä on epäkypsiä. Myös promonosyytit lasketaan nykyään monosyytteihin ja prolymfosyytit lymfosyytteihin. Niiden osuus vastataan lausuntokohtaan huomautuksena. Määräksi vastataan hieman (alle 15 %), kohtalaisesti (15-55%) tai runsaasti (yli 55%). (Siro & Soppa 2014.) Varhaisia soluja ei normaalissa verenkuvassa esiinny lainkaan (Valtonen 2013).

Lopullinen erittelylaskennan tulos annetaan prosentteina 100 leukosyyttiä kohden ja morfologiset muutokset vastataan erikseen vakiolausekkeina. Erittelylaskennan viitearvot on esitetty taulukossa 1. Lymfosyyttien poikkeavuuksiin luokitellaan reaktiiviset ja atyyppiset lymfosyytit, plasmasolut, LGL-solut, karvasolut sekä Sezaryn solut. (Siro & Soppa 2014.) Vakuolisoituneet lymfosyytit huomioidaan, jos niitä on havaittavissa. Niiden tutkimiseen on oma työohje, jonka mukaan sivelyvalmisteet tehdään suoraan sormenpäästä otetusta kapillaariverestä. Vastaus annetaan muodossa 0 eli negatiivinen tai 1 eli positiivinen. (Siro 2012.)

TAULUKKO 1. Valkosolujen erittelylaskennan viitevälit iän mukaan (Fimlab Laboratoriot Oy 2013, Muokattu)

	Neutrofiilit (sauvat) %	Neutrofiilit (liuskat) %	Eosinofiilit %	Basofiilit %	Monosyytit %	Lymfosyytit %
Aikuiset	37-75 (sauvat ja liuskat yhteensä)		1-6	0-1	3-11	23-53
Vastasyntyneet	6-12	38-66	2-10	0-1	0-6	20-36
1-2 vko	6-7	34-39	3-10	0-1	0-9	40-50
3-4 vko	2-6	20-40	3-10	0-1	0-7	40-70
1 kk -1 v	3-4	17-37	3-10	0-1	0-5	45-75
2-4 v	1-5	29-49	0-3	0-1	0-5	35-65
5-10 v	1-5	35-65	0-3	0-1	0-4	30-50
Yli 11 v	1-5	40-70	0-3	0-1	0-5	25-45

Punasolumorfologian arviointi

Fimlab Laboratoriot Oy:ssä punasolumorfologian arvioinnissa normaaleja punasoluja ei tarvitse erikseen kommentoida. Cellavision® DM1200-automaattimikroskooppi antaa karkean analyysin punasolumorfologiasta. Epäiltäessä merkittäviä punasolumuutoksia, on kuitenkin tehtävä manuaalinen mikroskopointi. Erityisen tärkeää on vastata fragmentaatio, agglutinaatio ja polykromasian aste. (Valtonen 2013.) Erythroblasteja vastataan olevan hieman, kohtalaisesti tai runsaasti riippuen niiden määrästä (Kemppi 2005, 9).

Punasolujen ryhmytyksen arviointiin kuuluu raharulla ja agglutinaatio. Raharullaa Fimlab Laboratoriot Oy:ssä ei nykyään vastata ollenkaan, koska se ei ole diagnoosin kannalta oleellista. Ryhmytyksen osalta vastataan ainoastaan agglutinaation määrää. (Siro & Soppa 2014.) Jos lähes kaikki näkökentän punasoluista on vapaina, mutta siellä täällä

näkyvät lyhyitä punasolujen muodostamia pieniä agglutinaatiokasoja, vastataan määräksi hieman. Jos kasoja näkyy koko näkökentän alueella, mutta valtaosa soluista on vapaita, on agglutinaation määrä kohtalaista. Kun suurin osa punasoluista on kiinnittyneenä agglutinaatiokasoihin, vastataan agglutinaation määrä runsaana. (Kemppi 2005, 3.)

Punasolujen kokoa arvioidaan mikro- ja makrosyyttien määrän sekä koonvaihtelun eli anisosytoosin perusteella. Fimlab Laboratoriot Oy:ssä mikro- ja makrosytoosia ei kuitenkaan vastata ollenkaan ja anisosytoosi vastataan vain, jos sitä on kohtalaisesti tai runsaasti. (Siro & Soppa 2014.) Kohtalainen löydös tarkoittaa, että punasolujen koko vaihtelee melko paljon ja löydöksessä voidaan selvästi erottaa vähintään kaksi erikoisten punasolujen muodostamaa populaatiota. Jos punasolujen koko vaihtelee mikrosyytistä makrosyyttiin ja vallitsevan populaation tunnistaminen on vaikeaa, vastataan löydös runsaana. (Kemppi 2005, 5.)

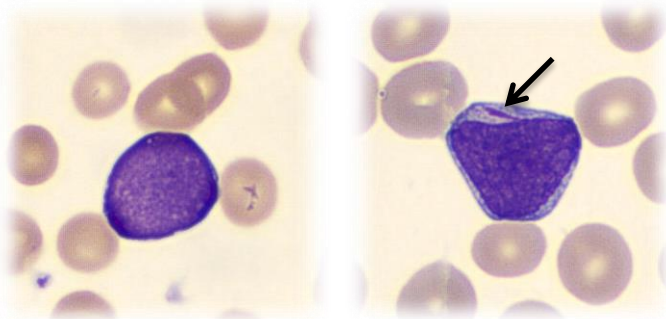
Punasolumorfologiassa on myös tärkeää huomioida punasolujen värjäytyvyys ja muoto. Värjäytyvyyttä arvioitaessa huomioidaan hypokromasia, anisokromasia ja polykromasia. Poikkeavaa värjäytyvyyttä ja muodon vaihtelua on hieman, kun siellä täällä siveilyvalmisteessa näkyy poikkeavasti värjäytyneitä punasoluja tai muodon vaihtelua, mutta suurin osa punasoluista on kuitenkin normaalin muotoisia ja värisiä. Jos muodon vaihtelua tai poikkeavaa värjäytyvyyttä näkyy koko näkökentän alueella, on löydös kohtalainen. Runsas löydös voidaan vastata, jos jokaisessa näkökentässä on runsaasti muodon vaihtelua tai poikkeavan värisiä punasoluja. (Kemppi 2005.) Hypo- ja polykromasia vastataan kuitenkin vain silloin, kun niiden määrä on kohtalaista tai runsasta (Siro & Soppa 2014). Muodon vaihteluun Fimlab Laboratoriot Oy:ssä vastataan muun muassa ovalosyytit, kynäsolut, pisarasolut, target-solut, sferosyytit, stomatosyytit, akantosyytit, sirppisolut ja fragmentaatio. Myös niiden määrä vastataan hieman, kohtalaisena tai runsaana. Ainoastaan ovalo- ja stomatosyytit vastataan vain silloin, kun niiden määrä on kohtalainen tai runsas. (Siro & Soppa 2014.)

Howell-Jollyn ja pappenheimin kappaleet sekä basofiilipilkut ovat punasolujen inklusiokappaleita. Niiden määrä vastataan myös hieman, kohtalaisesti tai runsaasti. Jos yksittäisissä soluissa on nähtävissä inklusiokappaleita, vastataan niiden määräksi hieman. Löydös on puolestaan kohtalainen, kun muutamissa punasoluissa on inklusiokappaleita ja runsas, jos niitä on useita. (Kemppi 2005, 8.)

6 MYELOISEN SOLULINJAN MORFOLOGIA

6.1 Myeloblasti

Myeloblasti on myeloisen solulinjan ensimmäinen morfologisesti tunnistettava solu. Sen voi tunnistaa mikroskooppisesti, jos solun sytoplasmassa on nähtävissä Auerin sauva, joka on kapea neulamainen rakenne. (Tienhaara 2014, 55.) Myeloblasti on 15-20 µm kokoinen solu (Rodak & Carr 2013, 46). Meloblastilla on vaalea, kirkkaan sininen ja granulaton sytoplasma. Suuren ja pyöreän tuman kromatiini hienojakoista, eikä se erotu välttämättä ollenkaan. Lisäksi myeloblasti voi sisältää 2-5 nukleolia, jotka näkyvät tumassa vaaleampana alueena. (Hutchison, Mathur & Schexneider 2007, 494.) Normaalisti myeloblasteja voi esiintyä pieniä määriä luuytimessä (0-5 %), mutta ei perifeerisessä veressä (Hoffbrand & Moss 2011, 110; Rodak & Carr 2013, 46; Siitonen & Koistinen 2007, 25). Myeloblasteja esiintyy muun muassa akuuteissa myeloisissa leukemioissa, myelodysplastisissa syndroomissa ja myeloproliferatiivisissa sairauksissa (Anderson & Poulsen 2003, 60).

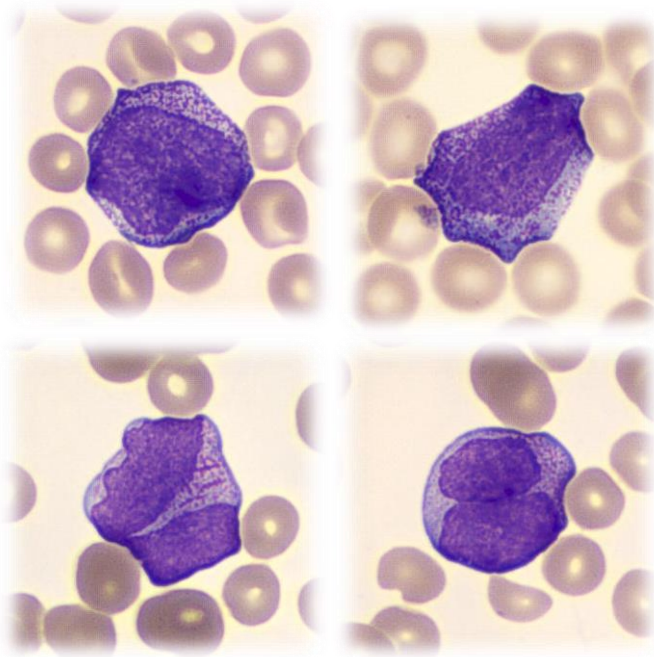


KUVA 5. Vasemmalla myeloblasti, jonka sytoplasma on niukka. Oikealla myeloblasti, jonka sytoplasmassa on Auerin sauva. (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.2 Promyelosyytti

Promyelosyytit ovat kooltaan myeloisen solusarjan suurimpia soluja, joiden halkaisija on noin 14-24 µm (Rodak & Carr 2013, 48). Solun sytoplasma on väriltään vaaleansininen tai sininen (Kemppe 2005, 12). Promyelosyyteillä on sytoplasmassa primaarigranulaa, joka värjäytyy siniseksi tai punertavaksi. Solun eksentrisen, suuren tuman pyöreä

tai hieman soikea. Tuman kromatiini on löyhää ja nukleoleja on yhdestä kolmeen. (Hoffbrand & Moss 2011, 110; Rodak & Carr 2013, 48; Ruutu, Rajamäki, Lassila, Porkka 2007, liite 3.) Promyelosyytin varianttimuodossa (kuva 6.) solun tuma on usein kaksilohkoinen ja sytoplasmassa on usein nähtävissä Auerin sauvoja tai sauvakimppuja (Kemppi 2005). Promyelosyyttejä esiintyy runsaasti erityisesti akuuteissa promyelosyyttileukemioissa, mutta myös myeloproliferatiivisissa sairauksissa ja infektioissa (Anderson & Poulsen 2003, 61).

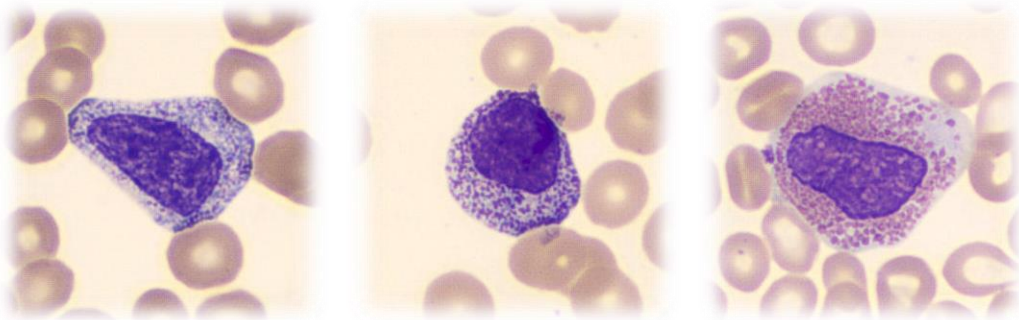


KUVA 6. Kaksi promyelosyyttiä (yläpuolella) ja kaksi varianttia promyelosyyttiä (alapuolella) (Cellavision® DM1200-automaattimikroopin koulutuskansio)

6.3 Myelosyytti ja metamyelosyytti

Myelosyytti on kooltaan melko suuri solu, jonka halkaisija voi olla 12-18 μm (Rodak & Carr 2013, 50). Myelosyytti erilaistuu promyelosyytistä, jolloin tuma pienenee ja tuma-kromatiini tiivistyy eivätkä nukleolit enää erotu. Tuma-sytoplasmasuhde on 1:2 ja tuma on voimakkaan tumman violetti, pyöreä tai ovaali ja useimmiten keskellä solua. Myelosyytin granula on primaarista tai sekundaarista, eikä sytoplasmän basofilia enää näy solun kypsessä. (Hoffbrand & Moss 2011, 110; Rodak & Carr 2013, 50; Ruutu ym. 2007, liite 3.)

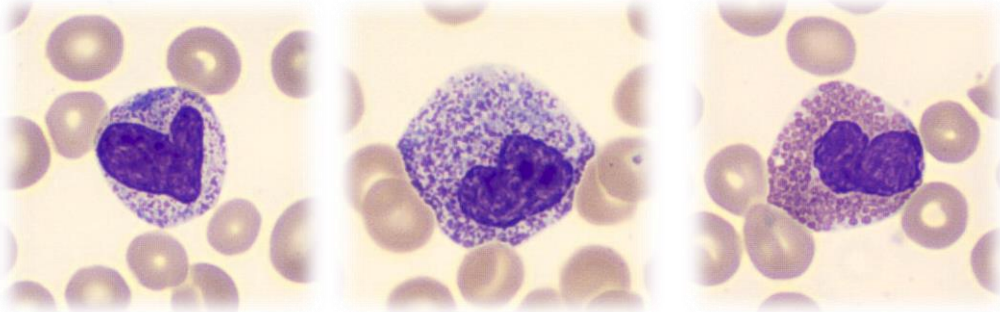
Myelosyytti voi olla neutrofiilinen, eosinofiilinen tai basofiilinen, riippuen sen erilais-
tumislinjasta. Tuman muoto, väri ja koko ovat kuitenkin vielä samanlaisia kaikissa.
Eron voi lähinnä huomata niiden sytoplasmassa. Neutrofiilisessä myelosyytissä on vaih-
televa määrä pientä vaaleanpunertavaa primaarigranulaa. Niitä esiintyy akuuteissa mye-
loisissa leukemioissa, myeloproliferatiivisissa sairauksissa ja kasvutekijähoitojen sekä
stressin yhteydessä. Eosinofiilisessä myelosyytissä granula on puolestaan suurta, pyöre-
ää ja värjäätynyt oranssin sävyillä. Perifeeriseen vereen niitä joutuu kroonisen eo-
sinofiilisen leukemian yhteydessä. Basofiilisessä myelosyytissä granulaa on vähän, mut-
ta se on suurikokoista ja tumman violettiä. Niitä esiintyy akuuteissa basofiilisissä leu-
kemioissa. (Anderson & Poulsen 2003, 62-64; Rodak & Carr 2013, 50, 71.)



KUVA 7. Kaksi myelosyyttiä ja yksi eosinofiilinen myelosyytti (oikealla) (Cellavisi-
on® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Myelosyytti erilaistuu puolestaan metamyelosyytiksi, joka on jakautumaton solu. Me-
tamyelosyytti on myelosyyttiä pienempi solu, noin 10-15 μm . Tuma on usein munuai-
sen tai sydämen muotoinen. Tumassa on myös tiivis kromatiini, eikä se sisällä nukleole-
ja. Sytoplasmassa on primaarista tai sekundaarista granulaa, joiden värjäytyvyyden pe-
rusteella voidaan erottaa toisistaan neutrofiilinen, eosinofiilinen ja basofiilinen metamy-
elosyytti. (Hoffbrand & Moss 2011, 110-111; Hutchison ym. 2007,494; Rodak & Carr
2013, 52; Ruutu ym. 2007, liite 3; Siitonen & Koistinen 2007, 25.) Solun sytoplasma on
usein vaaleaa ja hennosti punertavaa (Kemppi 2005, 14). Neutrofiilisen
metamyelosyytin granula on tavallisesti vaaleanpunertavaa tai violettiä. Eosinofiilisessä
metamyelosyytissä keskikokoista granulaa on melko paljon ja väriltään se vaihtelee
kirkkaan oranssista punaiseen. Basofiilisen metamyelosyytin granula on suurikokoista,
mutta suhteessa sitä on vähän ja väriltään se on tummaa, sinertävän mustaa. (Anderson
& Poulsen 2003, 65-67; Rodak & Carr 2013, 52, 73.)

Myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä esiintyy erityisesti kasvutekijähoitojen yhteydessä (Siro & Soppa). Lisäksi niitä voi esiintyä neutrofilioissa, jotka liittyvät infektiosairauksiin sekä myeloproliferatiivisissa tiloissa muiden epäkypsien granulosityttien lisäksi (Ruutu ym. 2007, liite 3).



KUVA 8. Kaksi metamyelosyyttiä ja yksi eosinofiilinen metamyelosyytti (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.4 Sauvatumainen neutrofiili

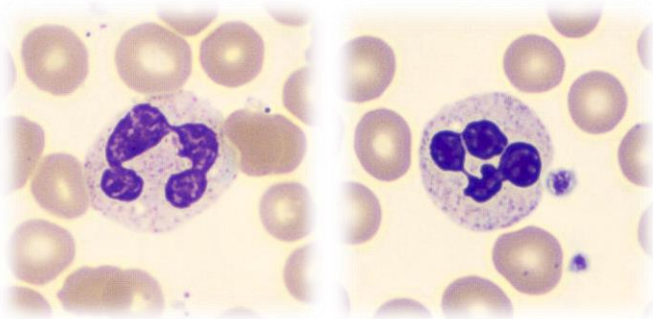
Sauvatumainen neutrofiili on kooltaan 10-15 μm . Sen tuma on sauvamainen tai hevosenkengän muotoinen, joka kypsyessään alkaa vähitellen lohkoutua liuskatumaiseksi neutrofiiliksi. Kromatiinirakenne on karkeaa ja kokkareista. Periferisessä veressä voi olla normaalistikin pieni määrä sauvatumaisia neutrofiilejä. (Hoffbrand & Moss 2011, 111; Siitonen & Koistinen 2007, 25; Rodak & Carr 2013, 54.) Sauvatumaisen neutrofiilin sytoplasma on vaaleaa ja hennon punertavaa (Kemppi 2005, 15). Sen granula voi olla primaarista tai sekundaarista, mutta tavallisesti sekundaarigranulaa on runsaammin (Rodak & Carr 2013, 54). Sauvatumaiset neutrofiilit eivät vielä ole täysin kypsiä soluja, joten niistäkin voidaan erottaa neutrofiilinen, eosinofiilinen ja basofiilinen muoto (Anderson & Poulsen 2003, 68-70).



KUVA 9. Kaksi sauvatumaista neutrofiiliä ja yksi sauvatumainen eosinofiili (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.5 Liuskatumainen neutrofiili

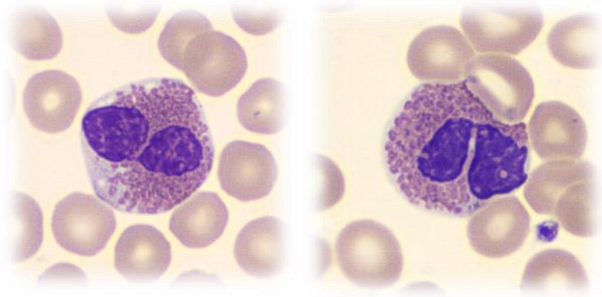
Liuskatumaiset ovat kypsiä neutrofiilejä (10-15 μm), joiden tuma on tavallisesti lohkoutunut 2-5 osaan. (Anderson & Poulsen 2003, 71; Hoffbrand & Moss 2011, 110; Rodak & Carr 2013, 56.) Solua voidaan kutsua liuskatumaiseksi, jos sen tuman kapein kohta on alle 1/3 tuman leveimmästä kohdasta (Theml ym. 2004, 38; Kemppe 2005, 16). Kromatiinirakenne on karkea, samoin kuin sauvatumaisilla neutrofiileillä. Neutrofiilien vaalea sytoplasma sisältää paljon hienojakoista granulaa vaaleanpunaisesta sinertävään tai harmaaseen. Liuskatumaisien neutrofiilien määrä veressä lisääntyy tavallisesti erilaisissa infektioissa. (Anderson & Poulsen 2003, 71; Hoffbrand & Moss 2011, 110; Rodak & Carr 2013, 56.)



KUVA 10. Liuskatumaiset neutrofiilit (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.6 Eosinofiili

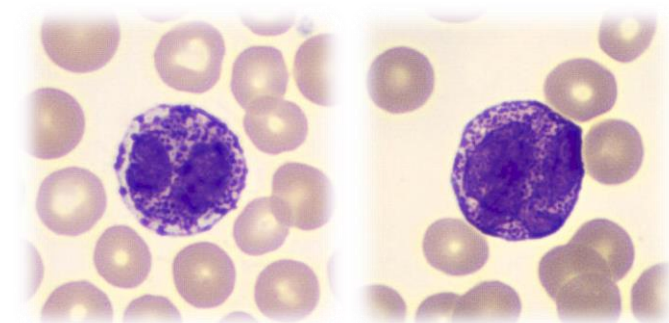
Kooltaan eosinofiili on 12-17 μm . Kypsän solun tuma on väriltään tumman violetti ja se on normaalisti liuskoittunut kahteen lohkoon, jotka ovat kiinni toisissaan ohuella filamentilla. Tuman kromatiini on kokkareista. Sytoplasmassa on paljon karkeaa granulaa, jonka väri vaihtelee punaisesta oranssiin. (Hoffbrand & Moss 2011, 111; Rodak & Carr 2013, 77.) Eosinofiileillä on merkittävä rooli proinflammatorisessa ja sytotoksisessa toiminnassa sekä erilaisten allergioiden, loistautien, neoplastisten sairauksien ja kroonisen myeloisen leukemian yhteydessä. Yleisimmät syyt eosinofiliaan ovat astma, ihottuma ja heinänuha. (Howard & Hamilton 2013, 7; Hatton ym. 2013, 53.)



KUVA 11. Kaksi kypsää eosinofiilia (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.7 Basofiili

Kooltaan basofiilit ovat 10-14 μm . Niiden tumman violetissa tumassa on tavallisesti kaksi lohkoa ja kromatiini on kokkareista. Basofiilien sytoplasmassa on tummansinistä tai -violettia granulaa, joka peittää suurimman osan tumasta. Basofiilit liittyvät akuuteihin tulehduksiin. Niiden granulat sisältävät akuutin tulehduksen välittäjäaineita, joita ovat histamiini ja hepariini. Basofiliaa on melko harvinainen löydös. Basofiliaa voi kuitenkin esiintyä myeloproliferaviisissa sairauksissa esimerkiksi kroonisessa myelosisessa leukemiassa sekä suolistotulehduksissa ja kilpirauhasen vajaatoiminnassa. (Hatton ym. 2013, 53; Hoffbrand & Moss 2011, 111; Howard & Hamilton 2013, 7; Rodak & Carr 2013, 81.)



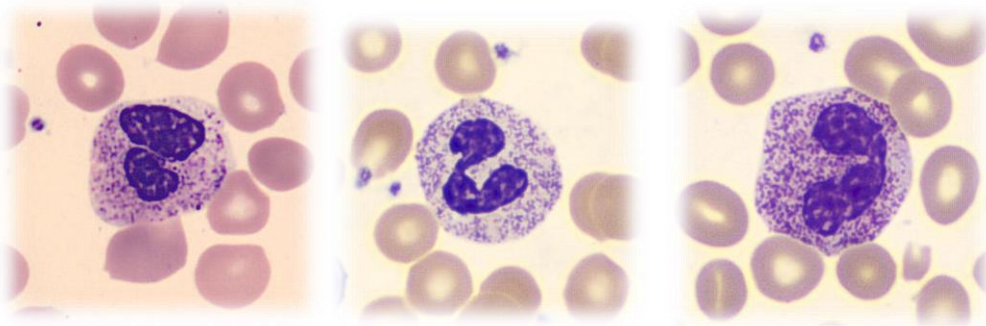
KUVA 12. Kaksi kypsää basofiilia (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.8 Granulosyyttien poikkeavuudet

Granulosyyttien poikkeavuuksia morfologiassa ja niiden toiminnassa aiheuttavat muun muassa monet perinnölliset tekijät. Granulosyyttien poikkeavuudet voivat johtua myös granulosyyttien runsaasta kuormituksesta. (Howard & Hamilton 2013, 7.) Yleisimmät granulosyyttien morfologiset poikkeavuudet ovat hypersegmentaatio, toksinen granula, Döhlen kappaleet, hypogranula ja Pelger-Hüet-tuma (Hatton ym. 2013, 53).

Aliliuskoittuneisuus

Aliliuskoittuneen eli hyposegmentoituneen neutrofiilin tuma muistuttaa Pelger-Hüetin tumaa (kuva 13), joka on lohkoutunut kahteen osaan (Anderson & Poulsen 2003, 78). Tuma voi olla myös hyvin sauvamainen tai ei ole liuskoittunut jopa ollenkaan. Tuman kromatiinista voidaan kuitenkin päätellä, että granulosyytti on kypsä. Tällöin kyseessä on hyposegmentaatio, joka voi liittyä myeloproliferatiivisiin sairauksiin, myelodysplastiseen syndroomaan tai Pelger-Hüetin poikkeavuuteen. (Rodak & Carr 2013, 136.)

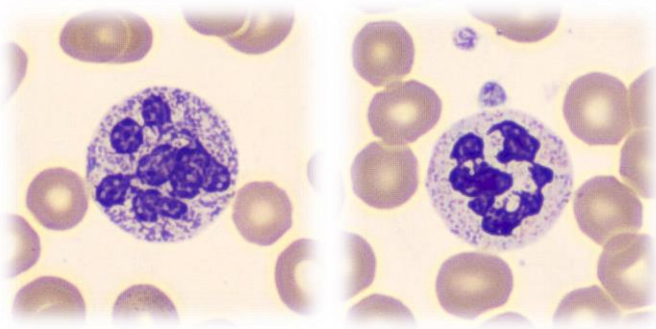


KUVA 13. Kolme aliliuskoittunutta neutrofiiliä (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Yliliuskoittuneisuus

Yliliuskoittuneisuutta eli hypersegmentaatiota voi esiintyä neutrofiileissa ja eosinofiileissa. Jos neutrofiilissä on vähintään kuusi tai eosinofiilissä vähintään neljä tumalohkoa, voidaan vastata solujen yliliuskottuneisuutta. (Anderson & Poulsen 2003, 75.) Hypersegmentaatiota esiintyy erityisesti megaloblastisessa anemiassa, jolloin potilas kärsii B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutteesta. Yliliuskoittuneisuus voi johtua myös kroonisista infektioista tai myelodysplastisista syndroomista. (Bain 2012, 93.) Joissain tapauksis-

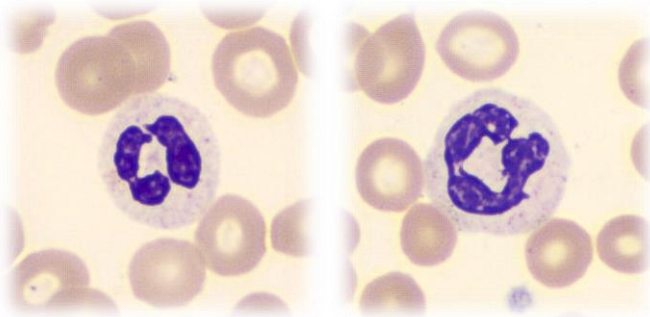
sa hypersegmentaatio voi olla myös perinnöllistä (Anderson & Poulsen 2003, 75; Rodak & Carr 2013, 136-137).



KUVA 14. Yliluskoittuneet neutrofiilit (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Hypogranula

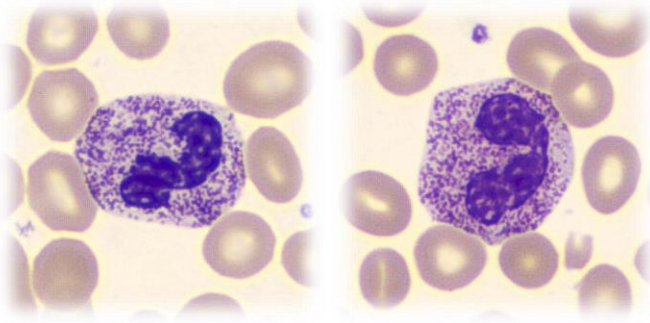
Hypogranulaarisuudella tarkoitetaan huonosti värjäytynyttä granulaa. Joskus neutrofiileissa ei ole ollenkaan granulaa, jolloin sytoplasma näyttää värittömältä. Tämä voi liittyä myelodysplastisiin syndroomiin, joihinkin myeloisten leukemioiden luokkiin sekä infektoihin. (Bain 2012, 90; Rodak & Carr 2013, 141.)



KUVA 15. Hypogranulaariset neutrofiilit. (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Hypergranula

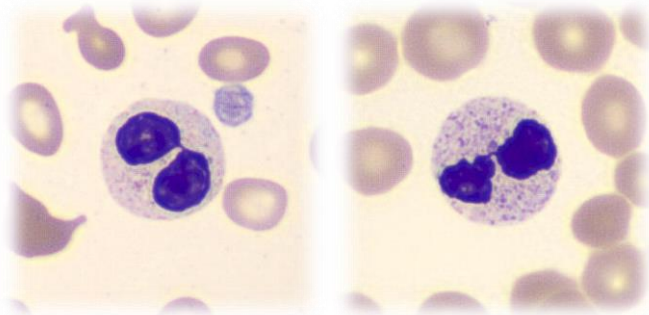
Hypergranulaa eli karkeaa tai toksista granulaa voi esiintyä neutrofiileissä. Se on voimakkaan karkeaa, tumman sinistä primaarigranulaa, jota voi esiintyä infektioiden, tulehdusten, palovammojen, lääkeainemyrkytysten ja kasvutekijähoitojen yhteydessä. (Anderson & Poulsen 2003, 86; Matinlauri & Vilpo 2010, 251.) Hypergranula voi liittyä myös aplastisiin anemioihin (Bain 2012, 90).



KUVA 16. Hypergranulaariset neutrofiilit (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Pelger-Hüet-tuma

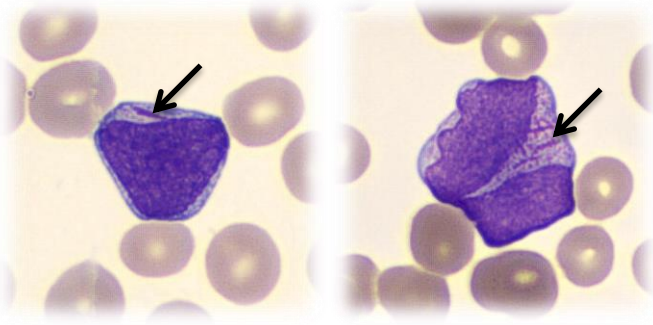
Pelger-Hüetin tuma on neutrofiilin kaksilohkoinen tuma, jonka kehitys on häiriintynyt eikä se liuskoitu kunnolla. Suurimmalla osalla neutrofiileistä on vain kaksi irrallista ja samansuuruista lohkoa, jotka ovat kiinnittyneet toisiinsa ohuella kromatiinisillalla. Tuma voi olla muodoltaan käsipainon mallinen tai muistuttaa niin sanottuja nenälaseja. Kromatiini on karkeaa ja kokkareista. Pelger-Hüetin poikkeavuus voi olla perinnöllinen tila tai liittyä myelodysplastiseen syndroomaan. (Anderson & Poulsen 2003, 77; Bain 2012, 93-94; Rodak & Carr 2013, 126.)



KUVA 17. Soluissa Pelger-Hüetin-tuma (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Auerin sauva

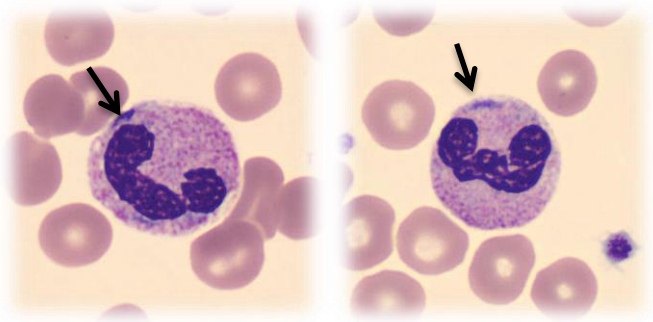
Auerin sauvoja voi nähdä myeloblastien sytoplasmassa. Se on pieni sauvamainen inklusiokappale, joka voi olla väritykseltään punainen tai violetti. Auerin sauvat liittyvät akuutteihin myeloisiin leukemioihin sekä akuutteihin promyelosyytti- ja myelomonosyyttileukemioihin. (Anderson & Poulsen 2003, 80.)



KUVA 18. Vasemmalla myeloblasti, jonka sytoplasmassa Auerin sauva. Oikealla variantti promyelosyytti, jonka sytoplasmassa Auerin sauvoja. (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Döhlen kappale

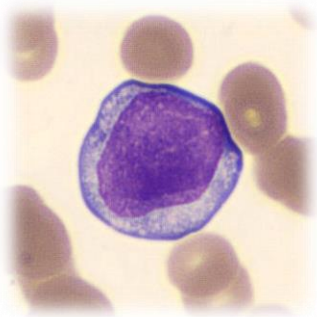
Döhlen kappale on pieni, pyöreä tai ovaali, vaalean sinertävä inklusiokappale, joka sisältää ribosomaalista RNA:ta (Rodak & Carr 2013, 139). Niitä voi nähdä neutrofiileissa, eosinofiileissa, basofiileissa ja monosyyteissä lähellä solukalvoa. Döhlen kappale voi liittyä esimerkiksi tulehduksiin, lääkeainemyrkytyksiin, palovammoihin, myelodysplastiseen syndroomaan, kasvutekijähoitoihin ja lisäksi sitä voi esiintyä raskaana olevilla naisilla. (Anderson & Poulsen 2003, 82; Hatton ym. 2013, 53.)



KUVA 19. Kaksi neutrofiiliä, joiden sytoplasmassa Döhlen kappale (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

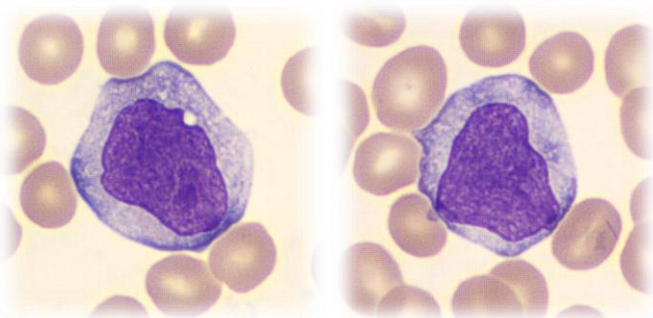
6.9 Monoplasti ja promonosyytti

Monoplasti on 12-18 μm kokoinen solu, jonka tuma on pyöreä tai ovaali, joskus myös epäsäännöllisen muotoinen. Solun sytoplasma värjäytyy vaalean sinertäväksi tai harmaaksi ja on granulatton. Tuma-sytoplasmasuhde on 4:1. Tuman kromatiini on hienoa ja siinä voi olla myös muutama nukleoli nähtävissä. Monoplasteja esiintyy akuuttien sekä kroonisten myelomonosyytti-, monoplasti- ja monosyyttileukemioiden yhteydessä. (Anderson & Poulsen 2003, 97; Rodak & Carr 2013, 61.)



KUVA 20. Monoplasti (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

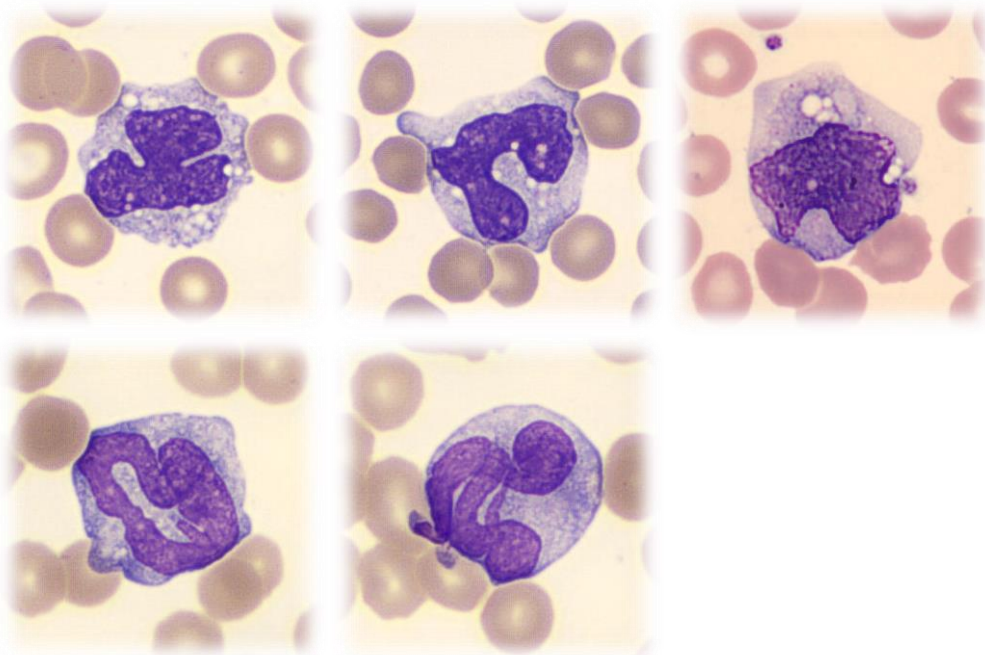
Promonosyytti on suuri solu, jonka halkaisija on 12-20 μm . Tuma on pyöreähkö ja kromatiinirakenne löyhää, joten nukleolit voivat erottua. (Siitonen 2012, 163; Rodak & Carr 2013, 61, 63.) Promonosyytti eroaa monoplastista runsaamman sytoplasman ja granuloiden vaihtelevan määrän perusteella. Promonosyyttejä esiintyy akuutissa myelosisessa leukemiassa ja kroonisessa myelomonosyyttileukemiassa. (Ruutu ym. 2007, liite 3.) Leukosyyttien erittelylaskennassa promonosyytti luokitellaan monosyyteiksi, mutta vastattaessa mainitaan monosyyttien epäkypsyydestä (Siro & Soppa 2014).



KUVA 21. Promonosyyttejä, jotka eritellään monosyytteihin ja vastataan epäkypsyytenä. (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

6.10 Monosyytti

Monosyytit ovat tavallisesti suurempia (12-20 μm), kuin muut kypsät leukosyytit. Niillä on normaalisti suuri ja poimuttunut, apilanlehden tai hevosenkengän muotoinen tumman violetti tuma, jonka kromatiini on kokkareista. Sytoplasma on harmahtavansinistä ja siinä voi olla vakuoleja tai heikosti erottuvaa granulaa. (Hoffbrand & Moss 2011, 111; Howard & Hamilton 2013, 7; Lammi 2010, 8; Rodak & Carr 2013, 65.) Monosyyteissä on lähes aina vakuoleja, mutta ne voivat olla seurausta myös EDTA-antikoagulantista, jos näytettä on säilytetty pitkään (Vajpayee ym. 2007, 476). Monosytoosi liittyy kroonisiin bakteeritulehduksiin esimerkiksi tuberkuloosiin. Monosytopeniasta voi olla haittaa, jos potilaalla on kortikosteroidilääkitys. (Hoffbrand & Moss 2011, 111; Howard & Hamilton 2013, 7; Lammi 2010, 8; Rodak & Carr 2013, 65.) Monosyyteissä tavataan joskus atypiaa (kuva 22 alapuolella). Atyyppisiä monosyyttejä voi esiintyä esimerkiksi monosyyttileukemioissa ja kroonisessa myelomonosyytti leukemiassa. (Mattila-Oksanen 2014.)

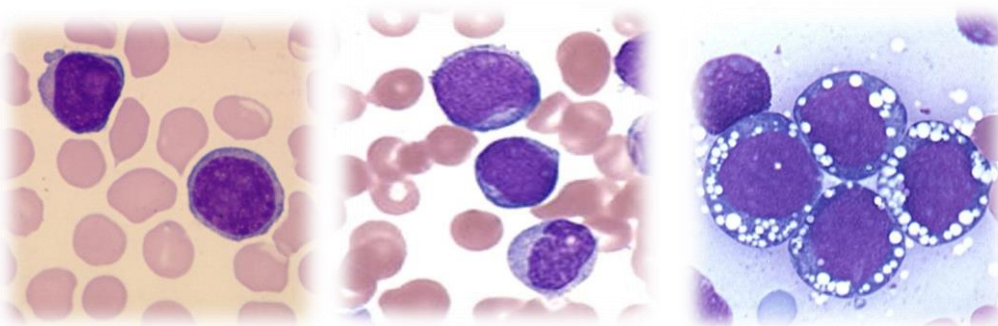


KUVA 22. Ylhäällä vasemmalla monosyytti, jonka tuma on poimuttunut, keskellä monosyytti, jolla on hevosenkengän muotoinen tuma ja oikealla monosyytti, jonka tuma on munuaisen muotoinen. Alapuolella kaksi atyyppistä monosyyttiä. (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

7 LYMFAATTISEN SOLULINJAN MORFOLOGIA

7.1 Lymfoblasti

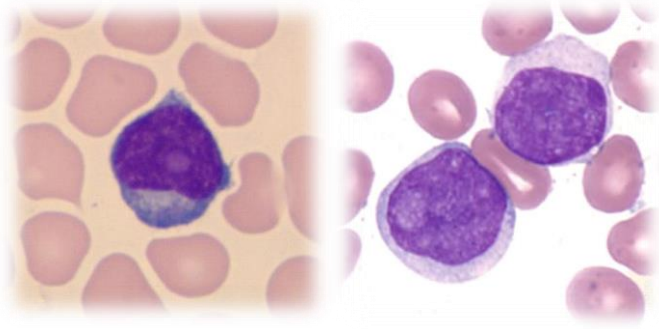
Lymfoblastit ovat agranulaarisia soluja, jotka ovat kooltaan 10-20 μm . Niiden tumen muoto vaihtelee pyöreästä soikeaan, kromatiini on hienoa ja tasaisesti värjäytynyttä. Solun sytoplasmaa on niukasti ja sen väri vaihtelee vaalean sinisestä tumman siniseen. (Kemppi 2005, 21; Rodak & Carr 2013, 85; Siitonen 2012, 163.) Burkittin lymfoomassa esiintyy lymfoblasteja, joiden sytoplasmassa on runsaasti vakuoleja (Kemppi 2005, 24). Lymfoblastissa ei ole ollenkaan granulaa (Hofbrand & Moss 2011, 227). Joskus lymfosyytin tumassa on nähtävissä yksi tai useampi nukleoli (Siro & Soppa 2014). Lymfoblasteja esiintyy lymfoblastileukemioissa, Burkittin lymfoomassa ja lymfoblastisessa lymfoomassa (Anderson & Poulsen 2003, 101). Burkittin solun tuma on pyöreä, sytoplasma niukka, syvän basofiilinen ja vakuolisoitunut (Rounioja 2014).



KUVA 23. Lymfoblasteja ja Burkittin soluja (oikealla) (Cellavision AB 2012; Rounioja 2014)

7.2 Prolymfosyytti

Prolymfosyytti on kooltaan 9-18 μm . Pyöreässä tumassa voidaan nähdä selvästi yksi tai kaksi nukleolia, vaikka kromatiinirakenne on tiivistä ja hieman kokkareista. Kromatiinirakenne on välimuoto lymfoblastin ja kypsän lymfosyytin välillä. Solun sytoplasma on vaaleansinertävä ja agranulaarinen. Prolymfosyyteissä tavataan harvoin koon ja muodon vaihtelua. Jos prolymfosyyttejä on perifeerisessä veressä yli 55 %, löydös viittaa vahvasti prolymfosyytileukemiaan. (Rodak & Carr 2013, 87; Ruutu ym. 2007, liite 3; Siitonen 2012, 160.)

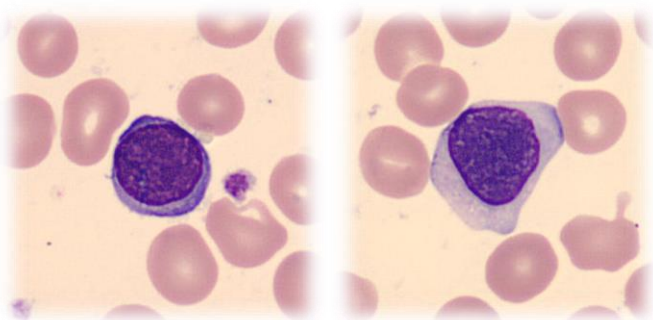


KUVA 24. Prolymfosyyttejä (Cellavision AB 2012; Rounioja 2014)

7.3 Lymfosyytit

Pieni ja suuri lymfosyytti

Lymfosyytit luokitellaan pieniin ja suuriin lymfosyytteihin. Pienet ovat halkaisijaltaan 6-9 μm ja suuret 8-14 μm . Niiden tuma on pyöreä tai ovaalin muotoinen. Pienen lymfosyytin tumakromatiini on paakkuista ja isoissa lymfosyyteissä kromatiinirakenne on löyhää. Ison lymfosyytin tumassa voi olla yksi nukleoli. Lisäksi sytoplasma on vaaleansinistä. Pienissä lymfosyyteissä tuma täyttää koko solun ja sytoplasmaa on niukasti, huomattavasti vähemmän kuin isossa lymfosyytissä. Lisäksi isojen lymfosyyttien tumat ovat vaaleampia kuin pienissä lymfosyyteissä. (Lammi 2010, 7; Siitonen 2012, 160.) Lymfosyyttien lisääntymisen syytä voivat olla esimerkiksi erilaiset virusperäiset infektiot tai pahanlaatuiset veritaudit kuten krooninen lymfaattinen leukemia (Lammi 2010, 7).

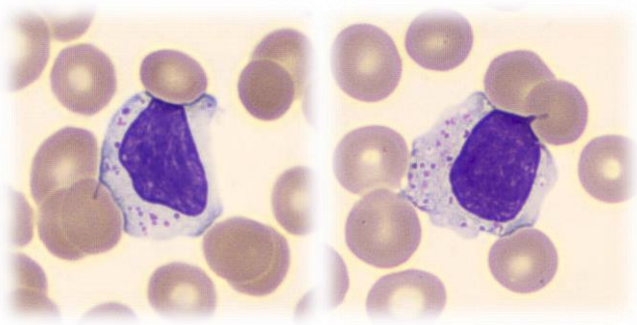


KUVA 25. Vasemmalla pieni ja oikealla suuri lymfosyytti (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

7.4 Lymfosyyttien poikkeavuudet

LGL-lymfosyytti

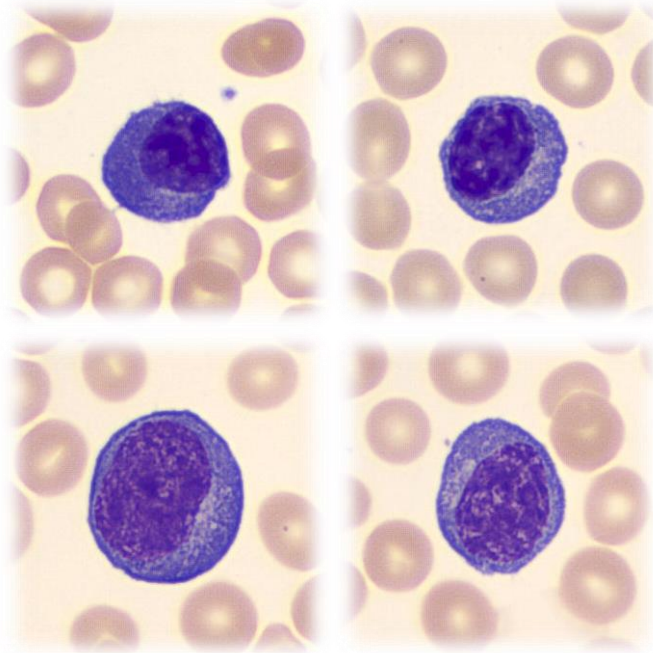
Tavallisesti LGL-lymfosyytti (Large Granular Lymphocyte) näyttää isolta lymfosyytiltä, jonka sytoplasmassa on paljon punertavaa ja karkeaa granulaa (Siitonen 2012, 160). Suuri osa LGL-lymfosyyteistä on NK-soluja (Porkka & Elonen 2007, 446; Vilpo 2010, 26). Rungas LGL-solujen määrä viittaa yhdessä neutropenian kanssa LGL-leukemiaan (Lammi 2010. 8).



KUVA 26. LGL-lymfosyytit. (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Plasmasolu

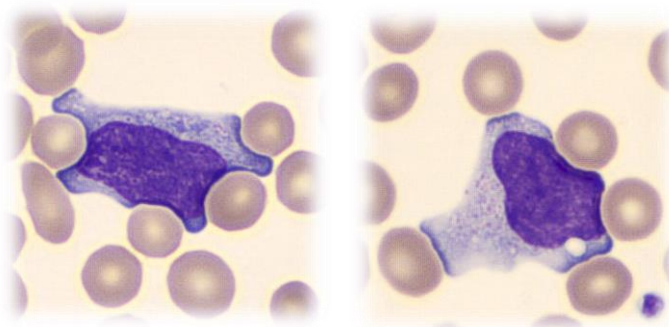
Plasmasolu on kooltaan 8-20 µm (Rodak & Carr 2013. 91). Rungas sytoplasma on tumman basofiilinen ja siinä on nähtävissä myös Golgin laite, joka on vaaleampi alue tumman vieressä. Eksentrisen tumman on pyöreä ja kromatiinirakenne tiivis. Tummassa on usein havaittavissa myös kärrynpyörämäinen kuvio. (Anderson & Poulsen 2003, 123; Ruutu ym. 2007, liite 3.) Plasmasoluja esiintyy plasmasoluleukemiassa, jossa niiden morfologia on monimuotoinen (Siitonen 2012, 160). Muutamia plasmasoluja voidaan nähdä myös myeloomapotilailla sekä erityisesti lapsilla virusinfektion, esimerkiksi vesirokon yhteydessä (Siro & Soppa 2014).



KUVA 27. Yläpuolella kaksi plasmasolua ja alapuolella kaksi atyyppistä plasmasolua (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Reaktiivinen lymfosyytti

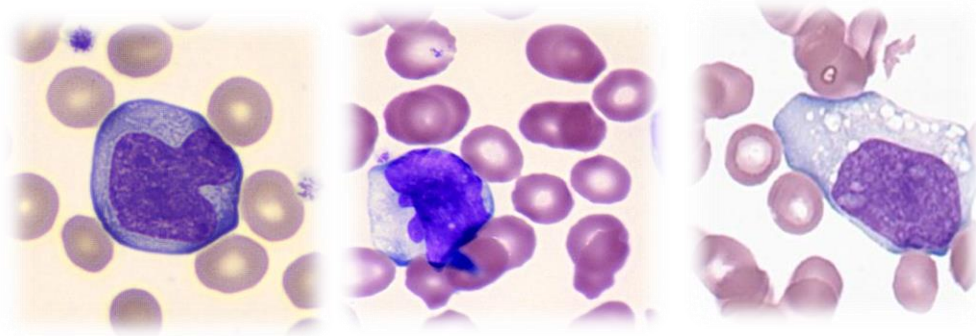
Reaktiivinen lymfosyytti on suuri solu, läpimitaltaan noin 10-30 μm (Rodak & Carr 2013, 142). Tuman muoto ja kromatiinirakenne ovat usein epäsäännöllisiä (Ruutu ym. 2007, liite 3). Reaktiivisen lymfosyytin runsas sytoplasma on vaaleansininen tai syvän basofiilinen. Sinisyys korostuu erityisesti runsaan sytoplasman ulkoreunoilla, jotka voivat olla usein myös epäsäännölliset. Reaktiivisia lymfosyyttejä esiintyy erityisesti virusinfektion seurauksena esimerkiksi mononukleosissa. (Lammi 2010, 7; Matinlauri & Vilpo 251; Tienhaara 2014, 55; Ruutu ym. 2007, liite 3.)



KUVA 28. Reaktiiviset lymfosyytit (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Atyyppinen lymfosyytti

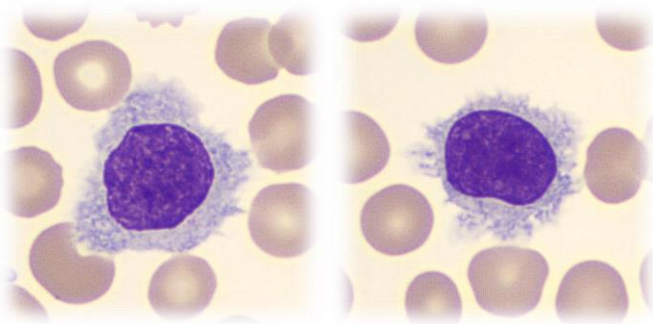
Atypia viittaa selvästi poikkeavaan ja patologiseen soluun (Lammi 2010, 8). Atyyppisen lymfosyytin morfologia on vaihtelevaa (Howard & Hamilton 2013, 19). Usein tumen muoto tai kromatiinirakenne on poikkeava. Kromatiinirakenne voi olla epäkypsä tai hyvin tiivis. Atyyppisia lymfosyyttejä esiintyy erityisesti lymfoomissa (Kemppe 2005, 24).



KUVA 29. Atyyppisia lymfosyyttejä, joissa atypiaa tumen muodossa. Oikealla atyyppinen lymfosyytti, jossa nukleoleja. (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio; Rounioja 2014)

Karvasolu

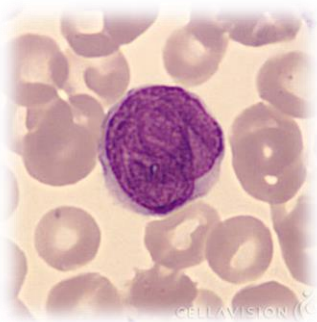
Karvasolu on halkaisijaltaan 15-20 µm. Sytoplasmaa on paljon ja se on värjäytynyt heikosti harmaansinertäväksi. Lisäksi sytoplasman reunat ovat repaleisia tai niissä on ohuita karvamaisia ulokkeita. Solun tuma on pyöreähkö ja sen kromatiinirakenne löyhä. Karvasoluja esiintyy karvasoluleukemioissa, jotka kuuluvat lymfoproliferatiivisiin sairauksiin. (Hoffbrand & Moss 2011, 242; Ruutu ym. 2007, liite 3; Siitonen 2012, 160.)



KUVA 30. Karvasoluja (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Sezaryn solu

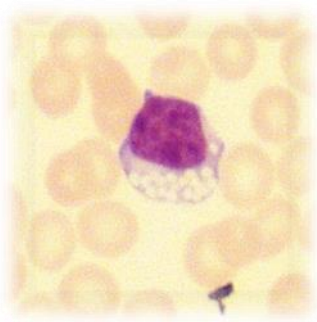
Sezaryn solu, on lymfosyytti, jonka tuma on lomittain poimuttunut. Solun tuma on tumman violetti ja sen kromatiini kohtalaisen karkeaa. Tumassa ei ole nähtävissä nukleoleja. Solussa on niukka sytoplasma, jossa esiintyy satunnaisesti vakuoleja. Sezaryn soluja tavataan Sezaryn oireyhtymässä, joka on yleistynyt T-solulymfooma. (Anderson & Poulsen 2003, 117; Teerenhovi & Karjalainen-Lindsberg 2007, 436.)



KUVA 31. Sezaryn solu (Cellavision AB 2012)

Vakuolisolu

Joskus lymfosyytin sytoplasmassa on pitsimäisesti vakuoleja. Vakuolit solun sytoplasmassa ovat laajentuneita lysosomeja, joihin on kertynyt hajoamatonta aineenvaihduntatuotetta. Vakuolisoituneiden lymfosyyttien määrä vaihtelee sairaudesta riippuen, mutta niiden löytyminen viittaa lysosomaaliseen kertymäsaIRAUTEEN. Ne ovat geenivirheisiin perustuvia, peittyvästi periytyviä soluaineenvaihdunnan häiriöitä, joille on tyypillistä solujen lysosomi-nimisten rakenteiden puutteellinen toiminta. Taudin spesifinen diagnoosi tehdään biokemiallisten tutkimusten perusteella. Jos potilaalla epäillään vakuolisoluja, sivelyvalmiste tehdään ihopistoverestä suoraan objektilasille, jotta EDTA-antikoagulantti ei aiheuta artefaktaa näytteeseen. (Siro 2012.) Vakuolisolua ei erittelylaskennassa saa sekoittaa Burkittin soluun (kuva 23) (Mattila-Oksanen 2014).



KUVA 32. Lymfosyytti, jonka sytoplasmassa vakuoleja. (Lustig & Virtanen 2014)

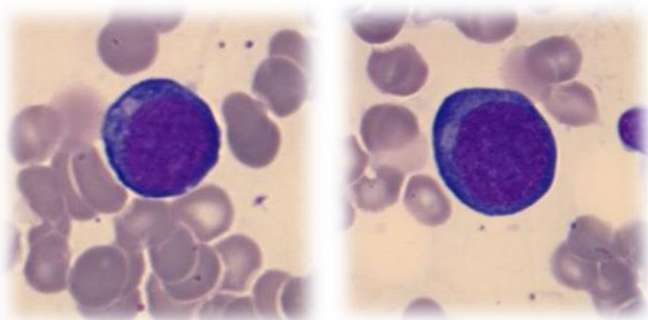
8 ERYTROINEN SOLULINJA JA PUNASOLUMORFOLOGIA

8.1 Erytroblastit

Erytroblastit jaetaan niiden kypsyysasteen mukaan. Luuytimessä niitä voi esiintyä muutamia prosentteja (1-20 %), mutta normaalisti perifeerisessä veressä niitä ei ole. Suurin osa luuytimen erytroblasteista on polykromaattisia erytroblasteja (10-20 %) tai ortokromaattisia erytroblasteja (5-10 %). (Rodak & Carr 2013, 21-27.) Yleisesti ottaen erytroblasteja esiintyy tavallisesti erytrosyyttileukemioissa, vastasyntyneen hemolyyttisessä anemiassa, myeloproliferatiivisissa sairauksissa, talassemia majorissa sekä sirppisoluanemiassa (Anderson & Poulsen 2003, 8).

Proerytroblasti

Proerytroblasti on suuri, pyöreä, 12-20 µm kokoinen tumallinen solu. Tuma on suuri ja pyöreä tai hieman ovaali. Nukleoleja voi olla nähtävissä yhdestä kahteen. Sen kromatiinirakenne on hieno, yhtenäinen ja värjäytynyt voimakkaasti. Sytoplasma on tummansininen ja joskus näkyvissä on Golgin laite, joka erottuu vaaleampana kohtana sytoplasmassa. (Dessypris & Sawyer 2009, 109; Hoffbrand & Moss 2011, 16; Hutchison ym. 2007, 487; Rodak & Carr 2013, 21.)

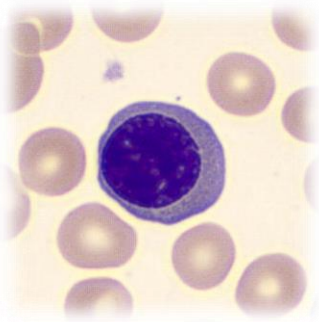


KUVA 33. Proerytroblasteja (Cellavision Ab 2012)

Basofiilinen erytroblasti

Basofiilinen erytroblasti on proerytroblastia pienempi solu, joka on kooltaan 10-15 µm. Tuma on pyöreä tai hieman ovaali, samoin kuin proerytroblastilla. Tummansinistä sytoplasmaa on noin yksi neljäsosa solun koosta. Tuma on jo hieman pienentynyt ja tuma-

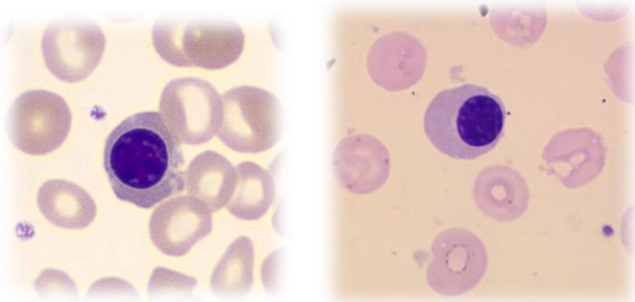
sytoplasmasuhde on 1:6. Korkeintaan yksi nukleoli voidaan joskus nähdä solun tumassa. Kromatiinirakenne on tiivis, ehkä osittain myös kokkareinen. (Hutchison ym. 2007, 487; Rodak & Carr 2013, 23.)



KUVA 34. Basofiilinen erythroblasti (Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Polykromaattinen erythroblasti

Polykromaattinen erythroblasti on lähes samankokoinen kuin basofiilinen erythroblasti (10-12 μm). Polykromaattisen erythroblastin pyöreä tuma täyttää puolet solun koosta ja sen kromatiini on melko tiivistä. Hemoglobiinisynteesistä johtuen solu on väritykseltään harmaan sinertävä. (Hutchison ym. 2007, 487; Rodak & Carr 2013, 25.)

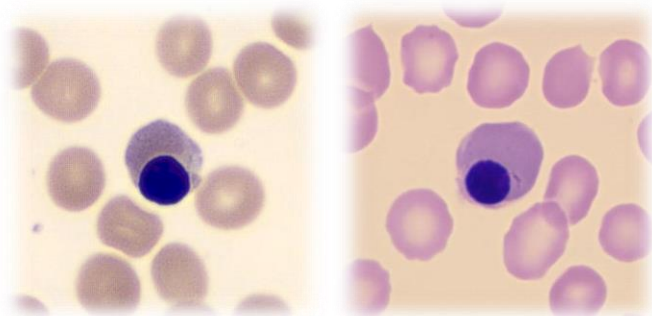


KUVA 35. Polykromaattiset erythroblastit (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio; Cellavision AB 2012)

Ortokromaattinen erythroblasti

Ortokromaattinen erythroblasti on kooltaan pienempi (8-10 μm) kuin polykromaattinen erythroblasti ja myös sen tuma-sytoplasmasuhde on pienempi. Ortokromaattisen erythroblastin tuma on pyöreä ja kromatiini täysin tiivistä. Sytoplasma on väriltään vaalean-

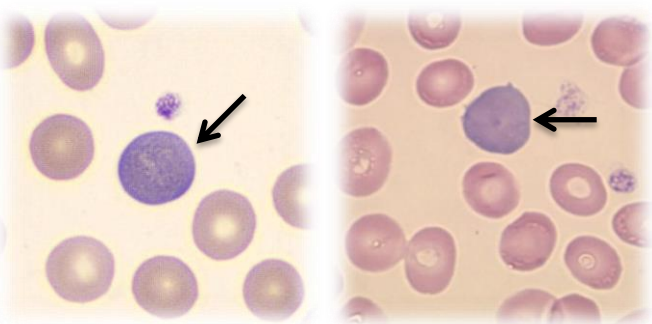
punertava, koska hemoglobiinia tuotetaan enemmän kuin muissa erythroblasteissa. (Hutchison ym. 2007,487; Rodak & Carr 2013, 27.)



KUVA 36. Ortokromaattiset erythroblastit (Cellavision® DM1200 automaattimikroskoopin koulutuskansio; Cellavision AB 2012)

8.2 Retikulosyytti

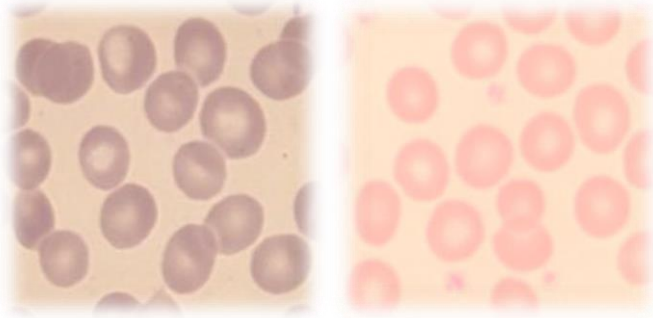
Retikulosyytti on polykromaattinen epäkypsä erytrosyytti, joka on hieman kypsää punasolua suurempi, kooltaan noin 8 μm . Retikulosyytille tyypillistä on sen rihmamainen verkko, jonka vuoksi se näyttää joskus kyhmyiseltä. Hennon siniharmaa väri säilyy siihen saakka, kunnes solu saavuttaa täydellisen hemoglobiinisynteesin. Retikulosyytin väri on siis enemmän sinertävä tai violetti kuin kypsällä punasolulla. (Hutchison ym. 2007,488; Rodak & Carr 2013, 29; Turgeon 2005, 104.) Mikroskopoitaessa retikulosyyttien esiintymisestä veren sivelyvalmisteesta puhutaan käytännössä polykromasiasta (Siro & Soppa 2014). Retikulosyyttien lisääntynyt määrä perifeerisessä veressä kertoo kasvaneesta erytrosyyttien tuotannosta. Myös hemolyyttisissä anemioissa ja vastasyntyneen hemolyyttisessä taudissa esiintyy normaalia enemmän retikulosyyttejä. (Anderson & Poulsen 2003, 9.)



KUVA 37. Retikulosyyttejä (Cellavision® DM1200 automaattimikroskoopin koulutuskansio; Cellavision AB 2012)

8.3 Erytroosyytti

Erytroosyytti on kaksoiskovera, kypsä punasolu, joka on kooltaan noin 7-8 μm . Kypsät erytroosyytit eivät värjäydy enää sinertävän harmaaksi, vaan lohen punaisiksi. Niiden keskiosa on kuitenkin vaalea, mitä kutsutaan keskikalpeudeksi. Väri määräytyy sen perusteella kuinka paljon solussa on hemoglobiinia. Vaaleampi väri keskellä solun ohuempaa kohtaa on yleensä alle kaksi kolmasosaa solusta. Punasoluissa ei ole tumaa ja ne ovat perifeerisen veren dominoivia soluja. (Vajpayee ym. 2007, 470; Rodak & Carr 2013, 31; Turgeon 2005, 100, 103.)

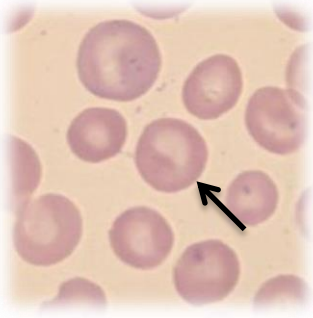


KUVA 38. Kypsä punasoluja (Cellavision AB 2012, Lustig & Virtanen 2014)

8.4 Punasolujen koko

Makrosytoosi

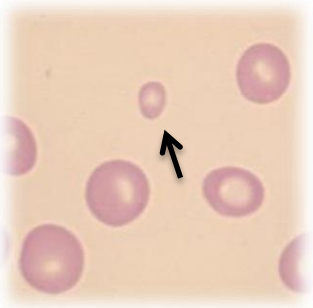
Makrosytoosilla tarkoitetaan punasolujen koon suurentumista (Bain 2006, 68). Makrosyytit ovat läpimitaltaan yleensä yli 8,2 μm ja niiden MCV (Mean Cell Volume) eli keskitilavuus aikuisilla on yli 100 fL. Makrosytoosi liittyy tavallisesti maksasairauksiin, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puutokseen ja megaloplastiseen anemiaan. Makrosytoosia arvioitaessa on otettava huomioon tiettyjä asioita. Vastasyntyneiden punasolut ovat suurempia kuin aikuisten, joten makrosytoosi on tällöin normaali löydös. (Rodak & Carr 2013, 94; Turgeon 2005, 100.) Vastasyntyneiden MCV viitearvot ovat korkeampia ja lasten viitearvot matalampia kuin aikuisilla, joten potilaan ikä on huomioitava aina punasolujen kokoa arvioitaessa (Fimlab Laboratoriot Oy 2014b). Makrosytoosia voi esiintyä myös raskaana olevilla naisilla ja ikääntyvillä ihmisillä (Bain 2006, 68).



KUVA 39. Keskellä makrosyytti, lisäksi kuvassa polykromasiaa. (Cellavision AB 2012)

Mikrosytoosi

Mikrosytoosilla tarkoitetaan punasolujen koon pientymistä (Bain 2006, 67). Mikrosyttäriset punasolut ovat alle $6,2 \mu\text{m}$ ja niiden MCV aikuisilla on alle 80 fL. Mikrosytoosissa myös MCH (Mean Cell Hb) on alentunut (aikuisilla alle 27 pg). Mikrosytoosi johtuu hemoglobiinisynteesin häiriöistä ja niitä esiintyy tavallisesti raudanpuuteanemioissa, sideroblastisissa anemioissa ja talassemioissa. (Hatton ym. 2013, 12; Rodak & Carr 2013, 94; Turgeon 2005, 100.) Lisäksi punasolujen koon arvioinnissa on otettava huomioon potilaan ikä ja etninen tausta. Pienillä lapsilla punasolut ovat pienempiä kuin aikuisilla ja tummaihoisilla pienempiä kuin valkoihoisilla. (Bain 2006, 67.)

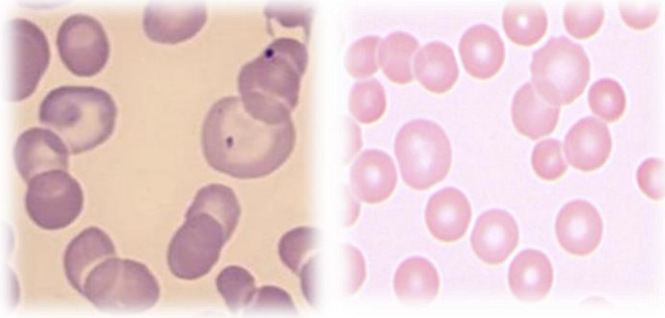


KUVA 40. Anisosytoosia ja mikrosyttäinen punasolu (Cellavision AB 2012)

Anisosytoosi

Anisosytoosi on hematologian yleinen käsite, jota käytetään punasolujen koon vaihtelun ilmaisemiseen. Anisosytoosi on kuitenkin epäspesifinen käsite, koska se ei ilmaise muutoksen tyyppiä. Anisosytoosia esiintyy merkittävästi erilaisissa anemioissa, erityisesti megaloblastisissa ja hemolyttisissä anemioissa sekä raudanpuuteanemioissa hoitojen yhteydessä. Anisosytoosi voi liittyä myös B_{12} -vitamiinin, folaatin tai raudan puutok-

seen. (Rodak & Carr 2013, 95; Turgeon 2005, 100.) Punasolujen kokojakauma-arvon eli RDW:n (Red Blood Cell Distribution Width) ja sen muodostaman histogrammin avulla saadaan tietoa esimerkiksi vuotoon liittyvästä punasolujen tuotannosta, koon vaihtelusta sekä mikro- ja makrosytoosista (Fritsma 2007, 2; Savolainen 2007, 94). Jos RDW on suurempi kuin 14,5 %, on punasolupopulaatio heterogeenistä ja punasolujen koko vaihtelee. Matala RDW ei ole merkitsevää. (Rodak & Carr 2013, 95.)

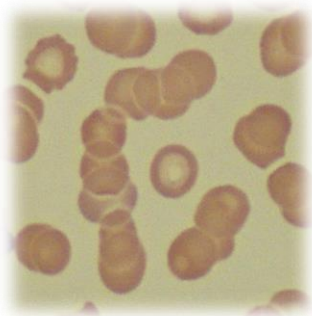


KUVA 41. Anisosytoosia (Cellavision AB 2012; Lustig & Virtanen 2014)

8.5 Punasolujen ryhmitys

Raharulla

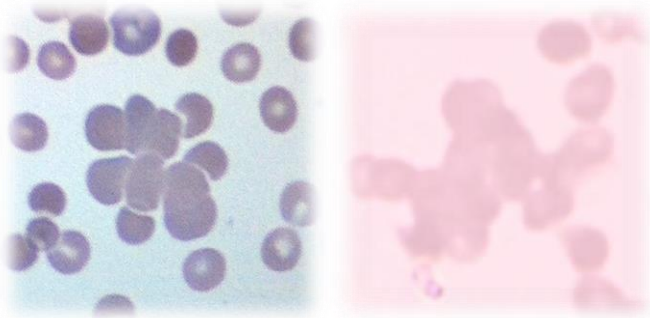
Raharullamuodostus tarkoittaa punasolujen järjestäytymistä riveihin, kuten kolikkopionot. Raharullamuodostuksessa veren sivelyvalmisteen tausta voi näyttää siniseltä. Akuutit ja krooniset tulehdussairaudet voivat aiheuttaa raharullaa. Lisäksi raharullamuodostusta esiintyy muun muassa plasmassolumyeloomissa. (Matinlauri & Vilpo 2010, 251; Rodak & Carr 2013, 109.)



KUVA 42. Raharullaa (Lustig & Virtanen 2014)

Agglutinaatio

Agglutinaatiolla tarkoitetaan erytrosyyttien kasautumista, mikä voi johtaa veren sakkautumiseen. Vasta-aine- ja antigeenireaktiot aiheuttavat agglutinaatiota ja sitä tavataan myös esimerkiksi autoimmuunihemolyytisissä anemioissa. (Anderson & Poulsen 2003, 27; Rodak & Carr 2013, 109.)



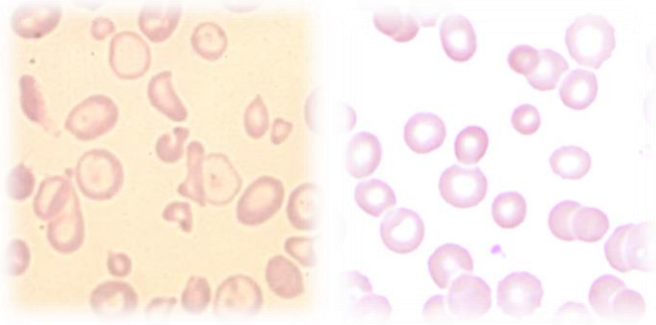
KUVA 43. Punasolujen agglutinaatiokasoja (Lustig & Virtanen 2014)

8.6 Punasolujen väri

Erytrosyytit ovat normokromisia silloin, kun ne omaavat normaalin värjäytyvyyden. Punasolujen värjäytyvyyden vaihtelevuutta samassa sivelyvalmisteessa kutsutaan anisokromasiaksi. (Rodak & Carr 2013, 96; Turgeon 2005, 104.)

Hypokromasia

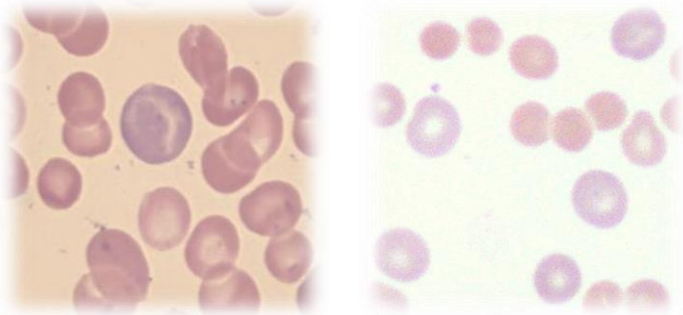
Erytrosyyttejä kutsutaan hypokromisiksi, silloin kun niiden keskikalpeus on yksi kolmasosa solusta tai solu on kokonaan vaalea. Tämä johtuu riittämättömistä rautavarastoista, joka vähentää hemoglobiinisynteesiä. Hemoglobiinin riittämättömyys ilmenee vähäisenä värjäytyvyytenä tai punaisen värin puuttumisena. Hypokromasiaa esiintyy muun muassa raudanpuuteanemioiden, talassemioiden, sideroplastisen anemian ja lyijymyrkytyksen yhteydessä. (Rodak & Carr 2013, 96; Turgeon 2005, 104.) Lisäksi lasten punasolut ovat usein hypokromisempia kuin aikuisten (Bain 2006, 68). Verenkuvatutkimuksen MCH arvon avulla anemiat voidaan niiden jakaa hypokromisiin (raudanpuuteanemia, vaikeat sekundaarianemiat) ja normokromisiin anemioihin (Fimlab Laboratoriot Oy 2014b).



KUVA 44. Hypokromisia punasoluja (Lustig & Virtanen 2014)

Polykromasia

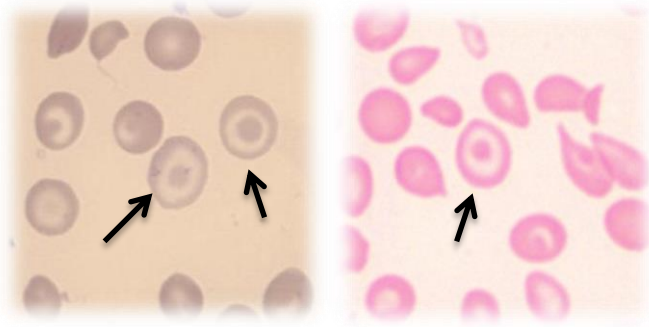
Polykromasiaksi kutsutaan värin muutoksia, jotka johtuvat erytrosyyttien epäkypsyydestä. Polykromiset punasolut ovat sinertäviä ja tumattomia soluja. Niissä on paljon hemoglobiinisynteesiä ja sinertävä väri johtuu jäljellä olevan RNA:n sekoittumisesta sytoplasmaan. Yleensä polykromiset punasolut ovat suurempia kuin kypsät erytrosyytit ja niitä esiintyy tavallisesti nopeissa verenmuodostusreaktioissa ja lisääntyneessä luuytimen toiminnassa. (Bain 2006, 70; Turgeon 2005, 104.) Myös vastasyntyneillä esiintyy tavallisesti polykromasiaa (Rodak & Carr 2013, 96).



KUVA 45. Polykromasiaa (Cellavision AB 2012; Lustig & Virtanen 2014)

Target solu

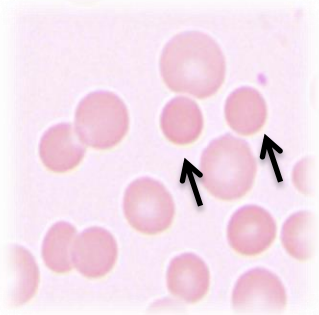
Target solu, toiselta nimeltään codosyytti, on hypokrominen punasolu, jonka keskellä on hemoglobiinipigmenttiä. Solu muistuttaa maalitaulua ja sitä voidaan kutsua myös niin sanotuksi häränsilmäksi. Target soluja esiintyy muun muassa talassemioissa, maksasairauksissa ja hemolyytisissä anemioissa. (Rodak & Carr 2013, 102; Turgeon 2005, 103.)



KUVA 46. Target soluja (Lustig & Virtanen 2014)

Sferosyytit

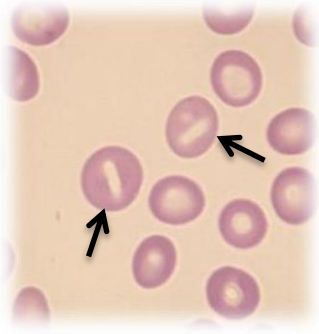
Sferosyytit ovat tiiviitä ja pyöreitä punasoluja, joilta puuttuu keskikalpeus (Bain 2006, 72). Kooltaan ne ovat yleensä alle 6 μm . Sferosyytit värjäytyvät punaisiksi tai oransseiksi ja ovat tummempia kuin muut ympärillä olevat punasolut. Ne ovat tyypillisiä erityisesti hankituissa hemolyttisissä anemioissa kuten AIHA:ssa ja DIC:ssä sekä synnynnäisessä sferosytoosissa. (Rodak & Carr 2013, 101; Turgeon 2005, 103.)



KUVA 47. Sferosyyttejä (Lustig & Virtanen 2014)

Stomatosyytti

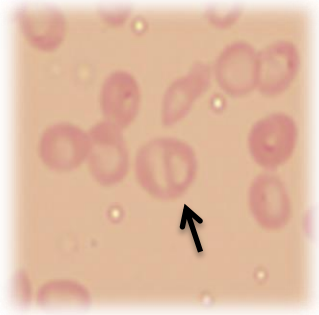
Stomatosyytti on erytrosyytti, jonka keskikalpealla alueella on ikään kuin viilto. Stomatosyytit liittyvät muun muassa perinnölliseen stomatosytoosiin, alkoholismiin ja maksasairauksiin. Joskus stomatosytoosi voi olla artefaktia. (Rodak & Carr 2013, 108.)



KUVA 48. Stomatosyyttejä (Lustig & Virtanen 2014)

Knitsosyytit

Knitsosyytit ovat kolmoiskoveria punasoluja, joiden keskellä on kaksi kalpeaa aluetta. Knitsosyyttejä esiintyy muun muassa DIC:ssä, palovammoissa ja uremiassa. (Anderson & Poulsen 2003, 36).

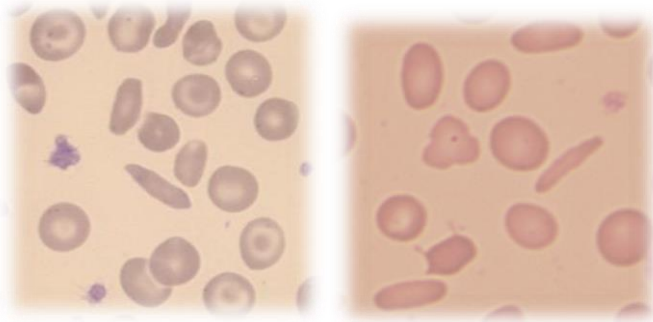


KUVA 49. Knitsosyytti (Lustig & Virtanen 2014)

8.7 Punasolujen muoto

Poikilosytoosi

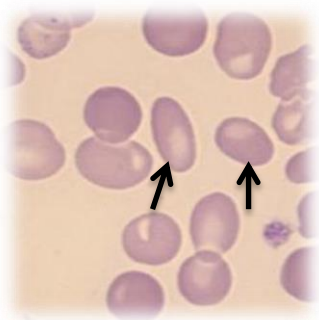
Punasolujen muodon vaihtelua kutsutaan poikilosytoosiksi. Sillä tarkoitetaan kaikenlaisia muutoksia punasolujen muodossa. (Turgeon 2005, 100; Theml ym. 2004, 134.)



KUVA 50. Poikilosytoosia (Lustig & Virtanen 2014)

Ovalosyytti

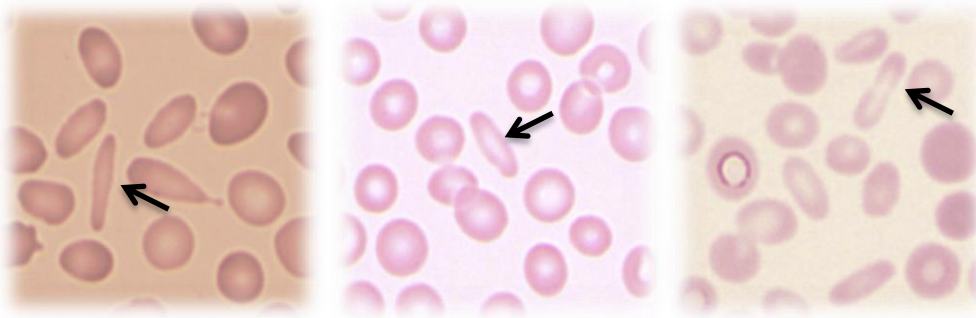
Ovalosyytti on ovaalin tai soikean muotoinen punasolu. Ovalosyyttiä kapeampaa ja pidempää punasolua kutsutaan elliptosyytiksi. Ovalo- ja elliptosyyttejä esiintyy muun muassa synnynnäisissä ovalo- ja elliptosytooseissa, jolloin niiden määrä veressä on valitseva. Lisäksi niitä esiintyy raudanpuute- ja sirppisoluanemioissa sekä talassemia majorissa. (Bain 2006, 75-76; Vajpayee ym. 2007, 471; Rodak & Carr 2013, 106.)



KUVA 51. Ovalosyyttejä (Cellavision AB 2012)

Kynäsolu

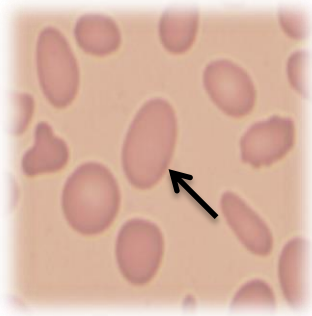
Kynäsolut ovat ovalosyytin äärimuotoja. Ne ovat pitkiä ja kapeita soluja, joiden toinen pää on yleensä terävä. (Ruutu ym. 2007, liite 1.) Kynäsoluja tavataan erityisesti raudanpuuteanemiassa (Hoffbrand & Moss 2011, 29).



KUVA 52. Kynäsoluja (Lustig & Virtanen 2014)

Makro-ovalosyytti

Makro-ovalosyytti eli megalosyytti on ovaalinmuotoinen suuri solu. Ne ovat seurausta folaatin ja B₁₂-vitamiinin puutoksesta tai megalobastisesta anemiasta. (Bain 2012, 72; Turgeon 2005, 103.)



KUVA 53. Makro-ovalosyytti (Lustig & Virtanen)

Pisarasolu

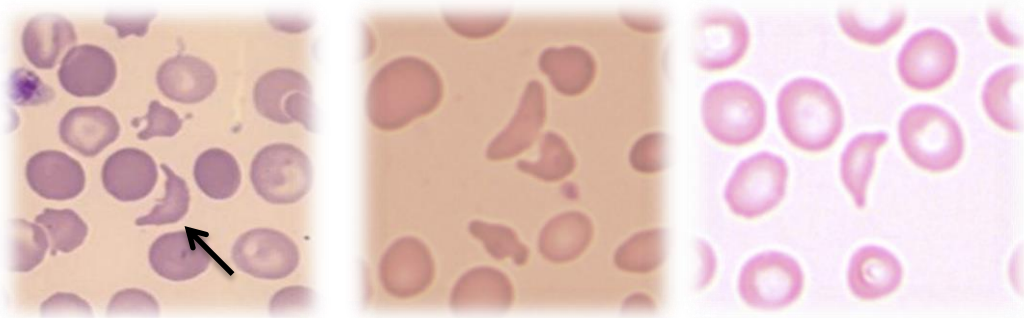
Pisarasolut ovat tavallisesti pienempiä kuin normaalit punasolut ja muistuttavat muodoltaan pisaraa tai päärynää. Joskus pisarasolu voi muistuttaa käsipeiliä. Pisarasolut liittyvät homotsygoottisiin talassemioihin, myeloprolifetarisiin tauteihin, moniin anemioihin ja luuytimen pahanlaatuisiin sairauksiin. (Rodak & Carr 2013, 107; Turgeon 2005, 103.)



KUVA 54. Pissarasolu (Lustig & Virtanen 2014)

Punasolufragmentit

Punasolufragmentit eli skitsosyytit ovat epäsäännöllisen muotoisia ja kokoisia punasolukappaleita. Väriltään ne ovat lohenpunaisia tai punaisia. Niitä esiintyy tavallisesti hemolyytisissä ja megaloblastisissa anemioissa sekä glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutoksessa. (Anderson & Poulsen 2003, 32; Vajpayee ym. 2007, 471; Rodak & Carr 2013, 99; Turgeon 2005, 103.) Lisäksi punasolufragmentteihin kuuluu niin kutsuttu kypäräsolu, joka näyttää siltä kuin siitä olisi kaapaistu pala pois (Turgeon 2005, 103). Kypäräsolut voivat liittyä useisiin anemioihin ja esimerkiksi talassemioihin (Cellavision AB 2012).

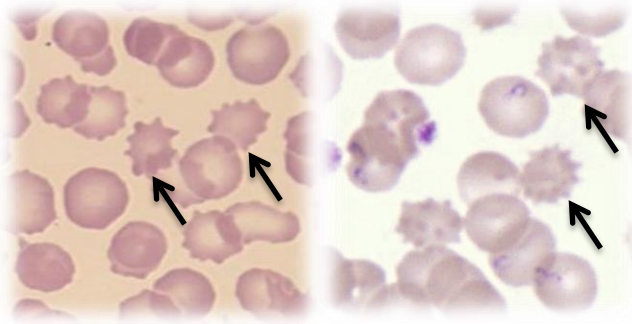


KUVA 55. Punasolufragmentteja, joista vasemmalla kypäräsolu. (Cellavision AB 2012; Lustig & Virtanen 2014)

Akantosyytti

Akantosyytti on mikrosyyttinen pyöreä solu, jossa on piikkimäisiä ulokkeita. Akantosyyttien rakenne on tiivis ja keskikalpeus puuttuu kokonaan. Akantosyytit ovat seurausta solukalvon virheellisestä rasvakoostumuksesta ja sitä esiintyy muun muassa hemolyyttisten maksasairauksien, maksakirroosin tai synnynnäisen maksatulehduksen yhtey-

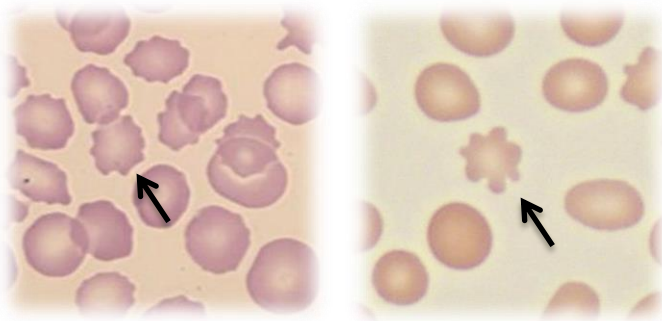
dessä. Akantosyytit voivat olla myös artefaktia, joka johtuu vanhenevasta näytteestä tai sivelyvalmisteen vetämisestä. (Rodak & Carr 2013, 98; Turgeon 2005, 100-101.)



KUVA 56. Akantosyyttejä (Cellavision AB 2012, Lustig & Virtanen 2014)

Burr-solu

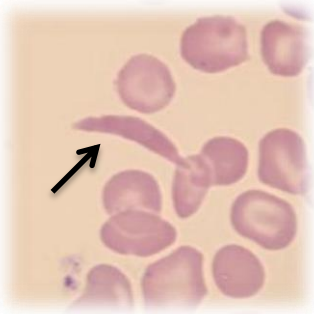
Burr-solu eli ekinosyytti on punasolu, jonka pinnalla on yksi tai useampi piikkinen uloke. Solut ovat usein pitkänomaisia tai epäsäännöllisen muotoisia. Burr-solut ovat pyöreämpiä kuin akantosyytit. Burr-soluja esiintyy muun muassa erilaisissa anemioissa, mahasyövissä ja uremiassa. Jos näytettä seisotetaan kauan koeputkessa, voi burr-soluja esiintyä artefaktina. (Rodak & Carr 2013, 100; Turgeon 2005, 101.) Burr-soluja syntyy, kun nestettä virtaa solusta ulospäin eli se on hypertoninen (Cellavision AB 2012).



KUVA 57. Burr-soluja (Cellavision AB 2012; Lustig & Virtanen 2014)

Sirppisolu

Sirppisolu muistuttaa puolikuuta. Vähintään solun toisen pään täytyy olla terävä, jotta solu voidaan luokitella sirppisoluksi. Yleensä solukalvo on tasainen ja vääjätynyt kauttaaltaan. (Rodak & Carr 2013, 103; Turgeon 2005, 103.) Sirppimäinen muoto johtuu punasolujen hapenpuutteesta ja niitä esiintyy sirppisoluanemian yhteydessä (Cellavision AB 2012).

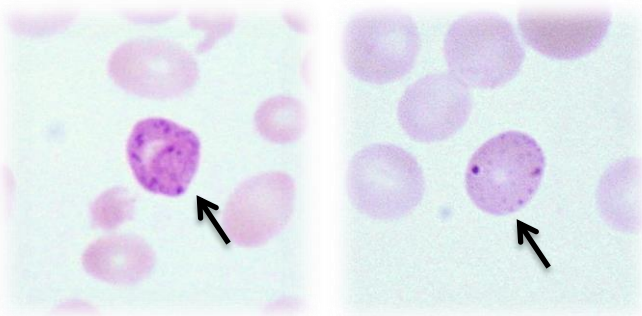


KUVA 58. Sirppisolu (Cellavision AB 2012)

8.8 Punasolujen inkluusiokappaleet

Basofiilipilkut

Basofiilipilkut ovat pieniä ja pyöreitä pilkkuja, jotka ovat värjäytyneet tummansinisiksi tai violeteiksi. Niiden granula on yleensä karkea ja pistemäinen. Yhdessä punasolussa on useita pilkkuja levittäytyneenä tasaisesti punasoluun. Basofiilipilkkua esiintyy talasemioissa, epänormaalissa hemisynteesissä ja lyijymyrkytyksissä. (Matinlauri & Vilpo 2010, 251; Rodak & Carr 2013, 113; Turgeon 2005, 104.) Basofiilipilkut ovat ribosomaalisen RNA:n jäänteitä (Rodak & Carr 2013, 113).

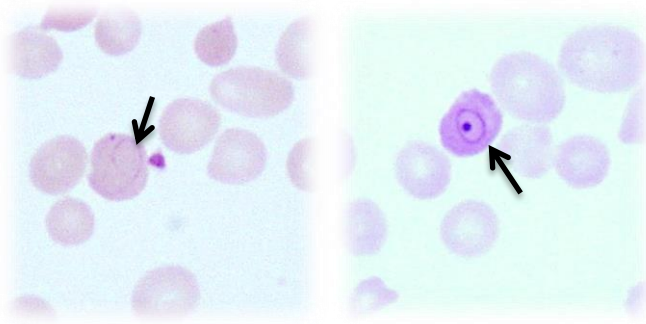


KUVA 59. Basofiilipilkkuja (Lustig & Virtanen 2014)

Cabotin rengas

Cabotin rengas on pyöreä, kahdeksikon- tai silmukanmuotoinen kappale punasolun sisällä. Joskus ne voivat muodostaa jopa moninkertaisen renkaan. Väriltään ne ovat tumman sinisiä tai violetteja, eikä niillä ole sisäisiä rakenteita. Niitä esiintyy tavallisesti myelodysplasisissa syndroomissa ja megaloblastisissa anemioissa. (Rodak & Carr 2013,

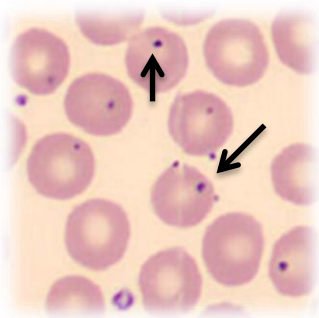
115; Turgeon 2005, 104.) Cabotin renkaiden arvellaan olevan mitoosisukkulun säikeiden jäännös (Rodak & Carr 2013, 115).



KUVA 60. Cabotin renkaita (Lustig & Virtanen 2014)

Howell-jollyn kappaleet

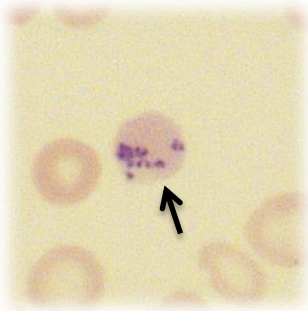
Howell-jollyn kappaleet ovat pyöreitä, tummansinisiä tai violetteja tuman jäänteitä. Kooltaan ne ovat 0,5-1,5 μm . Niitä esiintyy kypsissä erytrosyyteissä ja yhdessä solussa on yleensä vain yksi tai korkeintaan kaksi howell-jolly kappaletta. Ne voivat olla seurausta muun muassa pernän poistosta tai liittyä megaloblastiseen ja hemolyyttiseen anemiaan. Howell-jollyn kappaleet ovat DNA:n jäänteitä ja niitä voi esiintyä yksittäin myös kenellä tahansa. (Anderson & Poulsen 2003, 55; Hoffbrand & Moss 2011, 30; Rodak & Carr, 112; Turgeon 2005, 104.).



KUVA 61. Howell-jollyn kappaleita punasoluissa (Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin koulutuskansio)

Pappenheimin kappaleet

Pappenheimin kappaleet eli siderosyytit ovat violetteja tai vaaleansinisiä pisteitä. Ne sisältävät rautaa ja sijaitsevat punasolun reunalla rykelmissä. Pappenheimin kappaleita voi esiintyä pernän poiston jälkeen ja erilaisten anemioiden yhteydessä. (Rodak & Carr 2013, 114; Turgeon 2005, 104.)



KUVA 62. Pappenheimin kappaleita punasolussa (Lustig & Virtanen 2014)

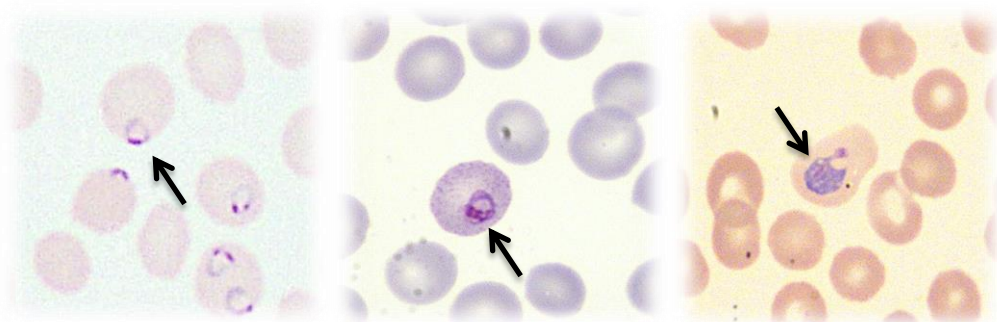
Malariaplasmodit

Malaria on Plasmodium-itiöeläimen aiheuttama hengenvaarallinen alkueläintauti. Plasmodium-itiöeläintä levittää Anopheles-hyttynen, jonka syljen mukana alkueläimet pääsevät verenkiertoon. Verestä plasmodit kulkeutuvat maksaan lisääntymään, josta ne vapautuvat jälleen verenkiertoon. Plasmodit käyttävät ravinnokseen punasolujen hemoglobiinia. Aluksi plasmodit näkyvät sormusmaisina rengasmuotoina, kunnes ne kasvavat isoiksi trofotsoittimuodoiksi ja lopulta rypälemäisiksi skitsonteiksi tai yksisoluisiksi gametosyyteiksi. (Fritsche & Selvarangan 2007, 1127; Meri, Jokiranta, Meri, Alitalo 2009, 259.)

Hyttynen levittää neljää erilaista, ihmiselle malariaa aiheuttavaa Plasmodium-lajia. Nämä lajit ovat *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ja *P. malariae*, joista *P. falciparum* on kaikkein tavallisin. *P. falciparum* on myös kaikkein vaarallisin, sillä se voi aiheuttaa suuren parasiittimäärän veressä, koska se infektoi kaikenikäisiä punasoluja ja aiheuttaa pienten verisuonten tukkeutumista. Lajeista *P. vivax* ja *P. ovale* infektoi ainoastaan nuoria punasoluja ja *P. malariae* ainoastaan vanhoja punasoluja. (Fritsche & Selvarangan 2007, 1127; Meri ym. 2009, 259.)

Malarianäytteet tulee mikroskopoida sormenpästä otetusta sivelyvalmisteesta ja paksu-
pissaravalmisteesta. Positiivisesta sivelyvalmisteesta lasketaan infektoituneiden pu-
nasolujen prosenttiosuus. Fimlab Laboratoriot Oy:ssä on käytössä myös malarian pika-
diagnostiikkaan tarkoitettu tutkimus B-Plas-O. Pikatesti on nimeltään BinaxNOW,
joka on kvalitatiivinen immunokromatografinen tutkimus veressä kiertävien malaria
plasmodium –antigeenien osoittamiseksi. Testi soveltuu käytettäväksi vain oireisilla
potilailla. (Valo, Ronkainen & Korelin, 2014.)

Malariadiagnostiikassa tärkeintä on kiinnittää huomiota punasolujen sisällä oleviin ra-
kenteisiin. Yleisin malarian esiintymismuoto on ”sormus”, jonka rengas eli sytoplasma
värjäytyy siniseksi ja sormuksen ”kivi” eli kromatiini punaiseksi. Se voidaan vastata
malariaksi, vaikka siinä ei selkeästi näkyisikään sekä sinistä että punaista. Muissa solun
sisäisissä rakenteissa on nähtävä selvästi punaista sekä sinistä, jotta ne voidaan vastata
malariaksi. Infektoituneiden punasolujen muoto tai koko voi vaihdella. (Meri ym. 2009,
262.) Lisäksi malariapotilaalla on usein anemiaa sekä leuko- ja trombopeniaa (Meri ym.
2009, 27).



KUVA 63. Oikealla *P. falsiparum*, keskellä *P. vivax* oikealla *P. malariae* (Lustig & Vir-
tanen 2014)

9 OPINNÄYTETYÖN PROSESSI JA TUOTOS

9.1 Opinnäytetyöprosessi

Opinnäytetyön aihe saatiin Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologian laboratorion laboratoriohoitajilta Pirkko Siroilta ja Kirsi Valtoselta syyskuussa 2013. Silloinen solumorfologian kriteerit –ohjeisto oli puutteellinen ja siitä tarvittiin päivitetty versio. Halusimme tehdä työn aiheesta, josta olisi jotain konkreettista hyötyä toimeksiantajille. Lisäksi aihe vaikutti mielenkiintoiselta ja molempien opinnäytetyön tekijöiden kiinnostus hematologiaan sekä aiheen työelämälähtöisyys saivat valitsemaan juuri kyseisen aiheen.

Tapasimme syyskuussa 2013 opinnäytetyön yhteyshenkilöt, Pirkko Siron ja Kirsi Valtosen, joiden kanssa keskustelimme heidän toiveistaan liittyen opinnäytetyön sisältöön ja ohjeistoon. Samalla saimme käyttööme vuonna 2005 tehdyn ohjeiston, jota käytimme pohjana uuden ohjeiston tekemiseen. Opinnäytetyön tekeminen aloitettiin suunnittelemalla ideapaperi ja heti sen jälkeen teimme opinnäytetyösuunnitelman, johon kirjasimme opinnäytetyön tavoitteet, tarkoituksen ja teoreettiset lähtökohdat. Tuolloin teimme myös alustavan aikataulusuunnitelman. Opinnäytetyösuunnitelman yhteydessä tapasimme opinnäytetyön ohjaavat opettajat. Opinnäytetyösuunnitelma esitettiin koulutusohjelmamme opettajille ja vuosikurssimme opiskelijoille lokakuussa 2013.

Marraskuussa 2013 hahmoteltiin opinnäytetyön rakennetta ja pääotsikoita, joiden avulla teoriaosuuden kirjoittaminen alkoi. Lupa opinnäytetyön tekoon saatiin Fimlab Laboratoriot Oy:n koulutuspäälliköltä Eija Salo-Lievoselta joulukuussa 2013, jolloin jatkoimme teoriaosuuden kirjoittamista. Käytimme sekä englanninkielistä että suomenkielistä kirjallisuutta ja alan lehtiä sekä Fimlab Laboratoriot Oy:n työohjeita ja verkkolähteitä. Ensimmäisenä kirjoitimme kappaleet hematopoesista ja sivelyvalmisteen teosta. Keräsimme lähdemateriaalia lähinnä hematologian kirjallisuudesta ja alan lehdistä. Joulukuussa kuvasimme myös ensimmäiset solukuvat Tampereen ammattikorkeakoululla.

Tammikuussa 2014 kävimme Fimlab Laboratoriot Oy:ssä ja otimme valkosolujen kuvia Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin kuvakansioista. Keväällä 2014 kirjoitimme teoriaa solumorfologiasta ja huhtikuussa 2014 kuvasimme uudelleen punasoluja Tampereen ammattikorkeakoululla.

Kesällä 2014 kirjoitimme teoriaosuutta ja lisäsimme solukuvia opinnäytetyöhön. Pyrimme siihen, että työssä olisi kuvat yleisimmistä valko- ja punasolulinjojen soluista sekä morfologisesti poikkeavista soluista. Kuvat lisättiin tekstiin samaan kohtaan, jossa kyseisestä solusta kerrotaan. Kuvat rajattiin ja niiden kirkkautta säädeltiin Microsoft Office 2011- kuvankäsittelyohjelmalla.

Emme olleet täysin tyytyväisiä solujen kuviin, joten elokuussa 2014 kuvasimme soluja uudelleen ja yritimme saada laadultaan parempia kuvia. Kuvasimme soluja aluksi Leican DFC450 digitaalisella mikroskooppikameralla, mutta emme saaneet kaikista kuvista riittävän tarkkoja. Sen vuoksi kuvasimme loput kuvat Olympuksen DP20 digitaalisella mikroskooppikameralla. Myös osa valkosolujen kuvista puuttui, joten kävimme Fimlab Laboratoriot Oy:ssä keräämässä niitä lisää. Laboratoriohoitajat Pirkko Siro ja Kirsi Soppa auttoivat meitä löytämään puuttuvia solukuvia. Tämän jälkeen meillä oli yhteensä yli 600 kuvaa, joista valitsimme opinnäytetyöhön sopivimmat. Huomasimme kuitenkin edelleen puutteita osassa kuvista, joten muutamia kuvia otimme vielä Cellavisionin Internet-sivuston soluarkistosta.

Syyskuussa 2014 kahdella opinnäytetyön tekemiseen tarkoitetuilla itsenäisillä viikoilla täydensimme ja korjasimme opinnäytetyön raporttiosuutta. Syyskuun puolella välissä saimme Fimlab Laboratoriot Oy:ltä tarkat, päivitetty ohjeet ohjeiston tekoon ja aloitimme ohjeiston laatimisen. Opinnäytetyön raporttiosuus ja kaikki siihen tarvittavat solukuvat olivat tuolloin melkein valmiina. Kun olimme valinneet ohjeistoon tulevat kuvat, Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologi tarkasti eri kypsyyssvaiheissa olevien valko- ja punasolujen kuvat. Osa kuvista vaihdettiin hematologin palautteen mukaisesti. Saimme sähköisesti myös hematologin pitämän luentopohjan, josta otimme muutaman solukuvan opinnäytetyöhön.

Ohjeisto tehtiin vasta lopuksi, koska tarvittavat uudistukset sen tekemiseen saatiin syyskuun 2014 lopussa. Tuolloin teoriaosuus oli jo valmiina ja ohjeisto tehtiin sen pohjalta. Ohjeistossa käytettiin myös samoja solukuvia kuin raporttiosuudessa. Lisäksi käytimme apuna vuonna 2005 tehtyä ohjeistoa, mutta sen ulkoasu uudistettiin, kuvia lisättiin ja tietoja päivitettiin. Opinnäytetyön tekijöillä on tekijänoikeus tuotoksen ulkoasuun, mutta toimeksiantajilla on kuitenkin oikeus muokata tuotoksen tekstisisältöä tarvittaessa. Tuotosta ei saa kokonaisuudessaan julkaista Theseus julkaisuarkistossa.

Valmiin ohjeiston ja opinnäytetyön raporttiosuuden jälkeen kirjoitettiin kappaleet opinnäytetyöprosessista ja tuotoksen kuvauksesta sekä pohdinta, tiivistelmä ja englanninkielinen abstrakti. Valmis opinnäytetyö palautettiin syyskuun lopussa. Tuotos toimitettiin Fimlab Laboratoriot Oy:lle muistitikulla, josta hematologian työntekijät voivat sen tulostaa. Tampereen ammattikorkeakoulun käyttöön tulevaan ohjeistoon vaihdettiin Fimlab Laboratoriot Oy:n logon tilalle Tampereen ammattikorkeakoulun logo. Opinnäytetyön raporttiosuuteen liitteeksi lisättiin ohjeistosta pari sivua, jotka antavat yleiskuvan ohjeiston ulkoasusta ja sisällöstä.

9.2 Ohjeiston kuvaileminen ja käyttö

Työelämässä tarvitaan monenlaisia kirjallisia ohjeita suullisen perehdyttämisen lisäksi. Ohjeista työntekijät voivat tarkistaa tietoja eikä kaikkea tarvitse muistaa ulkoa. Ohjeiston laatimisessa tulee kiinnittää erityisesti huomiota lukijan mielenkiinnon ylläpitämiseen, tiedon yksiselitteisyyteen ja olennaisiin asioihin. Jotta nämä asiat toteutuvat, on mietittävä millaisesta ohjeistosta on kyse, keitä sen käyttäjät ovat ja mihin tarkoitukseen ohjeisto on tarkoitettu. (Mattila, Ruusunen & Uola 2006, 185.) Ohjeiden kirjoittajan pitää huomioida lukijan oppiminen. Ohjeiston tehtävänä on saada lukija ymmärtämään ohjeen sanoma siten, että hän toimii sen mukaisesti. Paras ohjeisto syntyy, kun kirjoittaja eläytyy käyttäjän asemaan; mitkä asiat pitää erityisesti huomata ja tietää. (Repo & Nuutinen 2005, 138-139.)

Opinnäytetyön tuotoksen nimi on ”Solumorfologian kriteerit”. Ohjeisto tehtiin Microsoft Office For Mac, Home & Student Word 2011-tekstinkäsittelyohjelmalla. Ohjeistossa on 34 A4 sivua ja 89 solukuvaa. Se sisältää kansilehden, sisällysluettelon, solumorfologian kriteerit ja kuvia erilaisista soluista sekä ohjeiston teossa käytetyt lähteet. Ohjeistossa käsiteltävät morfologiset kriteerit jaettiin pienempiin osioihin, joissa käsiteltiin aina yhden solun tai solumuutoksen kriteerit sekä morfologian vastaaminen. Aina yksi asiakokonaisuus pyrittiin sisällyttämään yhdelle sivulle. Muutama asiakokonaisuus oli niin laaja, että ne jouduttiin laittamaan useammalle sivulle. Ohjeiston jokaisen sivun ylätunnisteessa on Fimlab Laboratoriot Oy:n logo, ohjeiston käyttöönottopäivä ja nimi sekä sivunumero.

Lukijan kannalta ohjeen pitää olla tiivis ja helppolukuinen, koska liian pitkä ja vaikeaselkoinen ohje vähentää motivaatiota lukemiseen. Selkeä ja siisti ulkoasu tekevät ohjeistosta luettavan ja helposti lähestyttävän. Eri solujen tunnistuskriteerit pyrittiin kirjoittamaan mahdollisimman lyhyesti ja yksinkertaisesti. Lisäksi ohjeistoon pyrittiin kokoaamaan vain kaikkein tärkeimmät tiedot ja kuvat. Kansilehti ja sisällysluettelo kertovat lukijalle yhdellä silmäyksellä, mistä ohje koostuu ja miten se rakentuu. Ohjeiston sisällön täytyy olla virheetöntä ja luotettavaa sekä keskeinen sisältö pitäisi olla näkyvissä sisällysluettelossa. (Roivas & Karjalainen 2013, 42, 119).

Solumorfologian kriteerit on esitetty taulukkomuodossa. Roivaan ja Karjalaisen (2013, 47) mukaan ohjeistossa taulukko toimii hyvin tiedon esittämisessä ja asioiden havainnollistamisessa. Ohjeiston ulkoasun suunnittelussa pohdittiin erilaisia vaihtoehtoja asioiden esittämiseen ja lopulta päädyttiin käyttämään taulukkoa sen selkeyden vuoksi. Taulukon avulla lukijan on helpompi hahmottaa eri kategorioihin liittyviä asioita.

Kaikille tekstin eri osille eli leipätekstille, otsikoille ja kuvateksteille tulee määrittellä kirjaintyyppi, koko ja rivivälitys, jotta kokonaisvaikutelmasta saadaan ehyt. (Loiri & Juholin 1998, 36). Itkosen (2012, 118, 120) mukaan leipätekstin koon on hyvä olla 9-12, koska sitä pienemmät koot ovat usein vaikeasti luettavia ja suuremmat kuuluvat jo otsikkokäyttöön. Tällä perusteella ohjeistoon valittiin leipätekstin kooksi 12. Pääotsikoiden kooksi valittiin 16 ja väliotsikoiksi koko 14, jotta ne erottuisivat paremmin toisistaan. Rivivälin avulla voidaan vaikuttaa siihen, kuinka tiiviiltä tai väljältä teksti näyttää. Väljät rivivälit helpottavat lukemista. Käytimme ohjeistossa riviväliä 1, koska muuten eri asiakokonaisuudet eivät olisi mahtuneet samalle sivulle. Kriteerien havainnollistamisessa käytetyt taulukot antavat kuitenkin väljyyttä tekstiin.

Tekstiä voidaan myös korostaa eri tavoin. Hyviä korostuskeinoja ovat lihavointi ja kursivointi, joista lihavointi on kursiivia näkyvämpi tehostustapa. (Itkonen 2012, 91, 93.) Ohjeistossa lihavointia käytettiin korostamaan otsikoita sekä asioita, joita solumorfologian vastaamisessa tulee huomioida. Myös kursiivia käytettiin korostamaan solumorfologian vastaamisessa huomioitavia asioita.

Kuvan tehtävä on selvittää ja selittää asioita, joista puhutaan tekstissä. Kuvien avulla kiinnitetään lukijan huomio aiheeseen ja niiden viesti tavoittaa lukijan yleensä tekstiä paremmin. (Loiri & Juholin 1998, 52-54; Repo & Nuutinen 2005, 138.) Ohjeistoon py-

rittiin valitsemaan kaikkein laadukkaimmat kuvat kaikista eri kypsyyssvaiheissa olevista valko- ja punasoluista sekä niiden yleisimmistä morfologisista muutoksista. Solukuvien laatuun pyrittiin panostamaan, koska niissä pienetkin värierot tai epätarkkuus saattavat vaikeuttaa solun tunnistamista. Kuvien väryksestä pyrittiin saamaan mahdollisimman todenmukainen. Osa kuvista oli värykseltään huonoja, joten niiden värisävyä jouduttiin muokkaamaan.

Jotta kuvasta saadaan oikea informaatio, on mietittävä miten kuvan rajausta tehdään. Rajaamisella poistetaan kuvan ylimääräistä materiaalia, jotta kuvaan saadaan lisää tehoa. Muoto valitaan kuvan informaation ja tyylin mukaan. (Loiri & Juholin 1998, 57-58.) Solukuvissa kuvien muotona on käytetty neliötä sen selkeyden ja säännöllisyyden vuoksi. Kuvat pyrittiin rajaamaan niin, että vain olennainen kuvaan haluttu tieto näkyy kuvassa. Kuvat ovat kooltaan samankokoisia ja suurin osa on kuvattu samalla suurennoksella, jotta kuvat olisivat keskenään vertailukelpoisia. Opinnäytetyön raporttiosuudessa ja ohjeistossa käytettiin nuolia osoittamaan solukuvissa esiintyviä muutoksia, jotta luki- ja varmasti ymmärtää, mistä kuvassa näkyvästä solumuutoksesta on kyse.

Tuotos rakennettiin toimeksiantajien toiveiden pohjalta, mutta tuotoksen ulkoasu saatiin uudistaa. Ohjeiston fontiksi valittiin Cambria, koska se koettiin selkeäksi, mutta kuitenkin erilaiseksi kuin tavallinen asiateksteissä käytettävistä fontti. Valitsimme ohjeistossa käytettäviksi väreiksi sinisen ja turkoosin eri sävyt, koska ne sopivat Fimlab Laboratoriot Oy:n logon väreihin. Sinisen ja turkoosin eri sävyjä on käytetty ohjeiston kansilehdessä sekä pää- ja väliotsikoissa. Jotta pää- ja väliotsikot erottuisivat toisistaan, valitsimme niiden väreiksi eri sinisen sävyt. Muu ohjeiston teksti on mustalla.

Ennen ohjeiston lopullista käyttöönottoa se olisi hyvä arvioida ja testata ryhmällä, jolle se on tarkoitettu. Näin voidaan huomata, jos ohjeistosta on jäänyt pois jotain oleellisia asioita. Lisäksi voidaan käyttää ulkopuolista lukijaa, joka voi arvioida, onko ohjeisto tarpeeksi yksityiskohtainen ja tarkka. Tärkeintä on se, millainen vaikutelma ohjeesta jää lukijalle. (Roivas & Karjalainen 2013, 120-121.) Ennen ohjeiston käyttöönottoa sen sisältö tarkistettiin Fimlab Laboratoriot Oy:n laboratoriohematologilla sekä kokeneilla laboratoriohoitajilla. Lisäksi ohjeiston ovat lukeneet opinnäytetyön tekijöiden opponentit ja tuttavat, jotka ovat antaneet oman mielipiteensä ohjeiston ulkoasuun ja sisältöön. Solumorfologian kriteerit -ohjeistoa ja sitä, kuinka hyvin se saavuttaa sille asetetut tavoitteet, ei kuitenkaan ehditty testaamaan laboratoriohoitajien käytännön työssä.

10 POHDINTA

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä ohjeisto puna- ja valkosolumorfologian tunnistuskriteereistä. Tavoitteena oli parantaa laboratoriovastausten laatua ja kehittää tunnistustaitoa potilasnäytteissä, joissa esiintyy vaikeasti tunnistettavia soluja. Opinnäytetyön teoriaosuudessa käsitellään verisolujen tuotantoa ja erilaistumista, sivelyvalmisteen tekoa ja tarkastelemista sekä valko- ja punasolujen morfologiaa.

Suurin osa työstä käsittelee valko- ja punasolujen morfologiaa. Verisolujen morfologiaa ei voi kuitenkaan ymmärtää, ellei ole selvillä hematopoeettisten kantasolujen erilaistumisesta ja kypsymisestä sekä sivelyvalmisteen teosta ja tarkastelemisesta. Näin ollen valitsimme teoriaosuuteen käsiteltäväksi kappaleet hematopoesista ja veren sivelyvalmisteen teosta. Koska opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa verisolujen tunnistuskriteerit - ohjeisto, valitsimme opinnäytetyön menetelmäksi toiminnallisen opinnäytetyön.

Opinnäytetyön tuotoksena syntyi suunnitelman ja toimeksiantajien toiveiden mukainen ohjeisto solumorfologian tunnistuskriteereistä. Ohjeiston sisällön ja kuvien paikkaansa pitävyyden tarkasti Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologi sekä laboratoriohoitajat Pirkko Siro ja Kirsi Soppa. Ohjeiston teossa käytettiin Microsoft Office For Mac, Home & Student Word 2011-tekstinkäsittelyohjelmaa. Valitsimme ohjeiston väreiksi sinisen ja turkoosin, koska ne sopivat Fimlab Laboratoriot Oy:n logon väreihin. Ohjeiston ulkoasusta saatiin hyvää palautetta, siitä tuli selkeä ja miellyttävä lukea.

Lähteinä opinnäytetyössä käytimme sekä suomenkielisiä että englanninkielisiä lähteitä, jotka olimme arvioineet luotettaviksi. Pyrimme löytämään työhön eri asiakokonaisuuksille aina sekä suomalaisen että ulkomaisen lähteen. Suurin osa opinnäytetyön teossa käytetyistä lähteistä oli englanninkielisiä ja niiden kääntäminen suomen kielelle tuotti aluksi hieman haastetta. Työn edetessä englanninkielisten lähteiden lukeminen kuitenkin helpottui termistön tullessa tutuksi. Samalla englannin kielen taitomme kehittyi. Työn luotettavuutta lisää se, että käytimme asiakokonaisuuksien kirjoittamisessa useita lähteitä rinnakkain. Tavoitteena oli käyttää myös mahdollisimman uusia, enintään kymmenen vuotta vanhoja lähteitä. Vanhimpia lähteitä olemme käyttäneet vain niiltä osin, kuin tieto ei kyseisessä asiassa ole oleellisesti muuttunut. Teoriaosuuden kirjoittamiseen tarvittavia lähteitä löytyi runsaasti ja niitä pyrittiin tarkastelemaan kriittisesti.

Kaikki lähteet opinnäytetyöhön ovat merkitty asianmukaisesti ja tarkasti. Myös kuvioihin ja kuviin on merkitty lähteet ja maininta siitä, jos niitä on muokattu.

Opinnäytetyön teossa haastavaa oli lähteiden kriittinen tarkasteleminen, koska useissa käyttämässämme kirjallisissa lähteissä oli tietojen ristiriitoja ja eroavaisuuksia toisiinsa nähden. Tilanteessa, jossa havaitsimme eri lähteiden välillä ristiriitaa, kysyimme asiaan mielipidettä opinnäytetyön ohjaavalta opettajalta sekä opinnäytetyön toimeksiantajilta. Valintaan vaikuttivat myös lähteen tuoreus sekä se, tukevatko muut lähteet kyseistä tietoa luotettavaksi. Suurin osa käyttämästämme kirjallisuudesta oli englanninkielistä ja havaitsimme joitakin eroja ulkomaalaisten ja suomalaisten laboratoriokäytäntöjen välillä. Eroavaisuuksien osalta käytimme suomalaisia lähteitä. Lisäksi kirjoitimme opinnäytetyön Fimlab Laboratorion Oy:n toimintatapojen mukaisesti.

Kun olimme valinneet opinnäytetyössä ja ohjeistossa käytettävät solukuvat, ohjaavat opettajamme sekä Fimlab Laboratoriot Oy:n laboratoriohematologi ja laboratoriohoitajat katsoivat kuvat läpi. Opettajien mielestä kuvat olivat hyviä, mutta hematologi toivoi osasta kuvista vieläkin parempia. Hematologin mielestä muutamissa kuvissa oli myös väärä solun kypsyyssaste. Vaihdoin kuvia parempiin ja selkeämpiin. Lopulta valitsimme kuvat, jotka olivat myös hematologin mielestä hyviä, koska opinnäytetyö tehtiin Fimlab Laboratoriot Oy:lle.

Osio sivelyvalmisteen vastaamisesta sisältää kappaleet leukosyyttien luokittelusta ja punasolumorfologian arvioinnista. Eri laboratorioissa on erilaiset käytännöt sivelyvalmisteen vastaamisesta. Koska opinnäytetyö tehtiin Fimlab Laboratoriot Oy:lle, käytimme näissä kappaleissa lähteinä ainoastaan Fimlab Laboratoriot Oy:n työohjeita sekä Pirkko Siron ja Kirsi Sopen henkilökohtaisia tiedonantoja.

Yhteistyö opinnäytetyön ohjaajien ja työelämän toimeksiantajien kanssa sujui mielestämme hyvin. Opinnäytetyön raporttiosuuden ja tuotoksen sisällöstä kuvineen sekä tuotokseen tulevista muutoksista keskusteltiin Pirkko Siron ja Kirsi Sopen kanssa sekä Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologin kanssa. Sekä työelämän että opinnäytetyön ohjaajat tarkastivat työn raporttiosuuden ja tuotoksen sekä antoivat korjausehdotuksia. Ennen opinnäytetyön lopullista palautusta korjasimme ja hioimme raporttiosuuden sekä tuotoksen sisältöä. Annoimme raporttiosuuden ja tuotoksen luettavaksi myös sellaisille henkilöille, joilla ei ole alan koulutusta tai tietämystä aiheesta. Palautteen perusteella

teimme joitakin muutoksia työhön ja opinnäytetyöstä tuli selkeämpi. Ohjeiston luotettavuutta olisi vielä lisännyt se, että sitä olisi testattu laboratoriohoitajien käytännön työssä. Emme kuitenkaan ehtineet suorittaa testausta ajan puutteen ja opinnäytetyön laajuuden vuoksi.

Opinnäytetyön teossa pyrittiin huomioimaan eettiset periaatteet. Digitaalisella mikroskooppikameralla otetut solukuvat Tampereen ammattikorkeakoululla sekä Cellavision® DM1200-automaattimikroskoopin kuva-arkiston solukuvat ovat peräisin oikeista potilasnäytteistä, joten kuvat vastaavat hyvin todellisuutta. Opinnäytetyön teossa noudatimme potilastietojen salassapitovelvollisuutta ja tietosuojaa sekä potilaan oikeuksia, joten potilaiden henkilötietoja ei opinnäytetyön teossa tullut esille missään vaiheessa.

Laadukkaiden kuvien saaminen oli todella haasteellista. Cellavision® DM1200- automaattimikroskoopin kuva-arkistoista otetut kuvat olivat valmiiksi hyvälaatuisia ja väritykseltään oikeanlaisia. Ne olivat tarkkoja ja värit tummia, joten kuviin oltiin alusta asti tyytyväisiä. Haasteeksi muodostui opinnäytetyöntekijöiden itse ottamat kuvat. Siveilyvalmisteita ja mikroskooppeja puhdistettiin huolellisesti useaan kertaan, mutta silti osa kuvista jäi huonolaatuisiksi ja epätarkoiksi. Osassa kuvissa myös kirkkaus ja värisävyt olivat huonoja. Lopulta muokkasimme kuvia Microsoft Office 2011- kuvankäsittelyohjelmalla ja kuvista saatiin käytettäviä. Haastavaa oli myös löytää harvinaisia solumorfologian löydöksiä, joita kuitenkin haluttiin opinnäytetyöhön ja ohjeistoon. Löydökset, joita emme löytäneet potilasnäytteistä tai joista saimme vain todella huonolaatuisia kuvia, otimme Cellavisionin Internet-sivustolta ja Fimlab Laboratoriot Oy:n hematologin lähettämästä koulutusmateriaalista.

Pyrimme kirjoittamaan sekä opinnäytetyön raporttiosuutta että tuotosta mahdollisimman paljon yhdessä. Jouduimme kumpikin osin kirjoittamaan työtä itsenäisesti, mutta luimme ja tarkastimme aina toistemme kirjoittamat osuudet sekä hioimme niiden sisältöä yhdessä. Mielestämme saimme koottua opinnäytetyöhön tärkeimmät valko- ja punasolujen morfologiset muutokset ja eri solulinjat sekä taudit ja tilat, joissa muutoksia esiintyy. Haastavaa oli myös päättää, mitkä kaikki verisolujen muutokset opinnäytetyöhön ottaisimme. Esimerkiksi harvinaisemmat muutokset, kuten blister- eli rakkulasolu, jätettiin lopulta opinnäytetyöstä pois. Myös ohjeistosta jätettiin pois tiettyjä solujen morfologisia muutoksia, koska Fimlab Laboratoriot Oy:ssä niillä ei koeta olevan potilaan kannalta suurta merkitystä eikä niitä siksi siellä enää vastata. Halusimme kui-

tenkin ottaa nämä muutokset raporttiosuuteen, jotta työstä tulisi kattavampi kuin ohjeisto ja Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijat voisivat hyödyntää sitä opiskelussaan.

Omana tavoitteenamme oli verisolujen morfologiaan syventyminen ja ammatillinen kehittyminen. Koimme opinnäytetyöprosessin aikana päässeemme näihin tavoitteisiin. Soluihin syventymällä lisäsimme tietämystämme erityisesti hematopoesista, solujen morfologiasta ja solumorfologiaan liittyvistä tautitiloista. Opinnäytetyötä tehdessä opimme syvällisemmin ymmärtämään solujen syntymekanismeja ja soluissa esiintyviä poikkeavuuksia. Koemme, että opinnäytetyön raporttiosuudesta sekä tuotoksesta tuli hyvin onnistunut. Kokonaisuudessaan olemme tyytyväisiä opinnäytetyöprosessiin ja tuotoksena syntyneeseen solumorfologian kriteerit –ohjeistoon. Uskomme, että päivitetystä ohjeistosta on todellista hyötyä Fimlab Laboratoriot Oy:n työntekijöille. Haluamme kiittää heitä yhteistyöstä opinnäytetyöprosessin aikana.

Opinnäytetyön jatkotutkimusaiheeksi ehdottaisimme esimerkiksi sähköisessä muodossa olevan ohjeiston ja perehdytysmateriaalin tekemistä. Sähköisessä muodossa olevia kuvia voisi tarvittaessa tarkastella lähemmin, jotta solujen erityiset ominaisuudet nähtäisiin tarkemmin. Lisäksi kuvia voisi tarpeen mukaan loitontaa ja lähentää, jolloin saataisiin laajempi kuva kokonaisuudesta. Sähköisessä muodossa olevaan ohjelmaan pystyisi myös liittämään enemmän erilaisia kuvia solumorfologian löydöksistä.

LÄHTEET

Anderson, S. & Poulsen, K. 2003. Andeson's Atlas of Hematology. Yhdysvallat: Lippincott Williams & Wilkins.

Bain, B. 2012. Blood Cell Morphology in Health and Disease. Teoksessa Bain, B. J., Bates, I., Laffan, M. L. & Lewis, S. M. (toim.) Dacie and Lewis Practical Haematology. 11. painos. Kiina: Churchill Livingstone Elsevier. 69-100.

Bain, B. 2006. Blood Cell A Practical Guide. 4. Painos. Singapore: Blackwell Publishing.

Bain, B. & Lewis, M. 2012. Preparation and staining methods for blood and bone marrow films. Teoksessa Bain, B., Bates, I., Laffan, M. & Lewis, S. (toim.) Dacie and Lewis Practical Haematology. 11. painos. Kiina: Churchill Livingstone Elsevier. 57-68.

CellaVision AB. 2012. CellAtlas – Blood Cell Morphology Guide. Versio 1.05. Päivitetty 23.5.2012. Luettu 14.9.2014.
<http://www.cellavision.com/cellatlas>

Cellavision® DM1200 -automaattimikroskoopin koulutuskansio. Fimlab Laboratoriot Oy.

Dessypris, E. & Sawyer, S. 2009. Erythropoiesis. Teoksessa Greer, J., Foerster, J., Rodger, G., Paraskevas, F., Glader, B., Arber, D. & Means, R. (toim.) Wintrobe's Clinical Hematology. Kirja 1. Osa 2. The Normal Hematologic System. 12. painos. Yhdysvallat: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer Health. 106-125.

Fimlab Laboratoriot Oy. 2014a. Fimlab Laboratoriot Oy – Tietää, tutkii ja analysoi. Luettu 17.9.2014. www.fimlab.fi

Fimlab Laboratoriot Oy. 2014b. Perusverenkuva ja trombosyytit. Potilasohje. Käyttöönottopäivä 10.06.2012. Tulostettu 25.9.2014.

Fimlab Laboratoriot Oy. 2013. Leukosyytit, Erittelylaskenta. Potilasohje. Käyttöönottopäivä 12.11.2013. Luettu 23.9.2014.
http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6770;id=11198

Fritsche, T. & Selvarangan, R. 2007. Medical Parasitology. Teoksessa McPherson, R. & Pincus, M. (toim.) Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Osa 7. Medical Microbiology. 21. painos. Kiina: Saunders Elsevier. 1119-1168.

Fritsma, G. 2007. An Overview of Clinical Laboratory Hematology. Teoksessa Rodak, B., Fritsma, G. & Doig, K. (toim.) Hematology Clinical Principles and Applications. Osa 1 Introduction to Hematology. 3. painos. Kiina: Saunders Elsevier. 1-6.

Hatton, C., Hay, D., Hughes-Jones, N. & Keeling, D. 2013. Haematology Lecture Notes. 9. painos. Malesia: Wiley-Blackwell.

Helminen-Pacius, P. 2010. Automaattimikroskooppi nopeuttaa käytäntöjä hematologiassa laboratoriossa. Moodi 4/2010. 215-218.

Hoffbrand, A. & Moss, P. 2011. Essential Haematology. 6. painos. Singapore: Fabulous Printers Pte Ltd.

Howard, M. & Hamilton, P. 2013. Haematology an Illustrated Colour Text. 4. painos. Kiina: Churchill Livingstone Elsevier.

Hutchison, R., Mathur, S. & Schexneider, K. 2007. Hematopoiesis. Teoksessa McPherson, R. & Pincus, M. (toim.) Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Osa 4. Hematology. 21. painos. Kiina: Saunders Elsevier. 484-503

Itkonen, M. 2012. Typografian käsikirja. 4. painos. Helsinki: RPS-yhtiöt.

Kemppi, R. 2005. Solumorfologian kriteerit. Työohjeen liite. Versio 1.1. Fimlab Laboratoriot Oy. Käyttöönottopäivä 15.8.2014. Tulostettu 12.9.2011.

Koski, T. 2013. Leukosyytit, erittelylaskenta. Tutkimusohje. Versio 1.6. Fimlab Laboratoriot Oy. Käyttöönottopäivä 10.6.2014. Tulostettu 25.7.2014.

Koski, T., Pelliniemi, T-T., Savolainen, E-R. & Åkerman, K. 2010. Laboratoriolaitteet. Teoksessa Niemelä, O. & Pulkki, K. (toim.) Laboratoriolääketiede kliininen kemia ja hematologia. 3. painos. Helsinki: Kandidaatti kustannus Oy. 79-92.

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

Leppäluoto, J., Kettunen, R., Rintamäki, H., Vakkuri, O., Vierimaa, H. & Lätti, S. 2013. Anatomia ja fysiologia. Rakenteesta toimintaan. 3. uudistettu painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Loiri, P. & Juholin, E. 1998. Visuaalisen viestinnän käsikirja. Helsinki: Inforviestintä Oy.

Lustig, S. & Virtanen, A. 2014. Tampereen ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma.

Mahlamäki, E. 2004. Verenkuvan tutkimukset. Teoksessa Penttilä, E. (toim.) Kliiniset laboratoriotutkimukset. Porvoo: WS Bookwell Oy. 268-281.

Matinlauri, I. & Vilpo, J. 2010. Hematopoiesi ja sen tutkiminen. Teoksessa Niemelä, O. & Pulkki, K. (toim.) Laboratoriolääketiede kliininen kemia ja hematologia. 3. painos. Helsinki: Kandidaatti kustannus Oy. 247-254.

Mattila, H., Ruusunen, T. & Uola, K. 2006. Viestinnän työkaluja AMK-opiskelijalle. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy.

Mattila-Oksanen, L. 2014. Henkilökohtainen tiedonanto. 19.9.2014. Tampereen Ammattikorkeakoulu.

Mellanoura, J. 2008. Laadukas perifeerisen veren sivelyvalmiste. Bioanalyttikko 2/2008. 12-14.

Meri, S. 2009. Malaria Suomessa vuonna 2008. Moodi 1/2009. 26-27.

- Meri, S., Jokiranta, S., Meri, T. & Alitalo, R. 2009. Malaria diagnostiikka päivystystilanteissa. *Moodi* 5/2009. 259-262.
- Perkins, S. 2009. Laboratory Hematology. Examination of the Blood and Bone Marrow. Teoksessa Arber, D., Foerster, J., Glader, B., Greer, J., Means, R., Paraskevas, F. & Rodgers, G. (toim.) *Wintrobe's Clinical LHematology*. Osa 1. 12. painos. Kiina: Lippincott Williams & Wilkins. 1-20.
- Pirkanmaan sairaanhoitopiiri. 2014. Fimlab Laboratoriot Oy. Julkaistu 19.6.2007. Päivitetty 24.7.2014. Luettu 17.9.2014.
www.pshp.fi/default.aspx?contentid=325
- Porkka, K. & Elonen, E. 2007. Harvinaiset lymfoproliferatiiviset taudit. Teoksessa Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. (toim.) *Veritaudit*. Osa 3. Pahanlaatuiset veritaudit. 3. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy. 443-453.
- Repo, I. & Nuutinen, T. 2005. Viestintätaito: Opas aikuisopiskelun ja työelämän vuorovaikutustilanteisiin. 2. painos. Keuruu: Otavan Kirjapaino Oy.
- Rodak, B. & Carr, J. 2013. *Clinical Hematology Atlas*. 4. painos. Kanada: Saunders Elsevier.
- Roivas & Karjalainen. 2013. Sosiaali- ja terveystieteen viestintä. Helsinki: Edita Publishing Oy.
- Rontu, R. 2011. Cellavision DM1200. Automaattimikroskoopi verisolujen morfologiseen luokitteluun. Työohje. Versio 1.1. Fimlab Laboratoriot Oy. Laadittu 15.2.2011. Hyväksytty 15.2.2011. Käyttöönottopäivä 15.2.2011. Tulostettu 15.2.2011.
- Rounioja, S. 2014. Lymfoproliferatiivisten tautien diagnostiikka – morfologiaa. Luentomateriaali. Fimlab Laboratoriot Oy. Luettu 16.9.2014.
- Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. 2007. (toim.) *Veritaudit*. 3. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy.
- Savolainen, E-R. 2007. Verinäytteet ja verenkuvatutkimukset. Teoksessa Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. (toim.) *Veritaudit*. Osa 2. Hematologiset laboratoriotutkimukset. 3. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy. 85-98.
- Siitonen, S. 2012. Leukosyyttien erittelylaskenta –valkosolujen kummajaisia. *Moodi* 4/2012. 58-163.
- Siitonen, S. & Jansson, S-E. 2007. Morfologiset tutkimukset. Teoksessa Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. (toim.) *Veritaudit*. Osa 2. Hematologiset laboratoriotutkimukset. 3. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy. 100-111.
- Siitonen, T. & Koistinen, P. 2007. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. (toim.) *Veritaudit*. Osa 1. Johdatus hematologiaan. 3. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy. 16-31.
- Siro, P. 2012. Vakuuloituneet Lymfosyytit. Työohje. Versio 1.0. Fimlab Laboratoriot Oy. Laadittu 8.10.2012. Hyväksytty 10.10.2012. Käyttöönottopäivä 11.10.2012. Tulostettu 10.10.2012

- Siro, P. & Soppa, K. 2014. Henkilökohtainen tiedonanto. 15.9.2014. Fimlab Laboratoriot Oy.
- Sysmex. 2014a. CellaVision® DM1200 Cell Image Analysis System. Luettu 24.9.2014. <https://www.sysmex.com/us/en/Products/Hematology/CellImageAnalysis/Pages/CellaVision-DM1200.aspx>
- Sysmex. 2014b. Sysmex SP-1000i™ Automated Hematology Slide Preparation Unit. Luettu 24.9.2014. <https://www.sysmex.com/us/en/Products/Hematology/Sysmex-Hematology-Automation/Pages/SP-1000-Side-Maker-Stainer.aspx>
- Sysmex Europe GMBH. 2007. Slide preparation with Sysmex SP-Series. Sysmex Xtra Online, Volume N°1. Luettu 25.9.2014. http://www.sysmex.co.za/files/articles/Xtra_SP1000i.pdf
- Teerenhovi, L. & Karjalainen-Lindsberg, M-L. 2007. Non-Hodgkin-lymfoomat. Teoksessa Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. (toim.) Veritaudit. Osa 4. Pahanlaatuiset veritaudit. 3. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy. 409-442.
- Theml, H., Diem, H. & Haferlach, T. 2004. Color Atlas of Hematology. Practical Microscopic and Clinical Diagnosis. 2. painos. Saksa/Yhdysvallat: Thieme.
- Tienhaara, A. 2014. Verisolujen tunnistaminen mikroskopoimalla pitää pintansa. Moodi 2/2014. 54-55.
- Turgeon, M. 2005. Clinical Hematology Theory and Procedures. 4. painos. Yhdysvallat: Lippincott Williams & Wilkins.
- Vajpayee, N., Graham, S. & Bem, S. 2007. Basic Examination of Blood and Bone Marrow. Teoksessa McPherson, R. & Pincus, M. (toim.) Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Osa 4. Hematology. 21. painos. Kiina: Saunders Elsevier. 457-483.
- Valo, H., Ronkainen, T. & Korelin, P. 2014. Plasmodiumin osoittaminen pikatestillä. Malarian pikadiagnostiikka. Työohje. Versio 1.2. Fimlab Laboratoriot Oy. Käyttöönottopäivä 8.4.2014. Tulostettu 9.4.2014.
- Valtonen, K. 2013. Leukosyytit, erittelylaskenta (manuaalinen). Työohje B-Diffi. Versio 1.6. Fimlab Laboratoriot Oy. Käyttöönottopäivä 28.8.2013. Tulostettu 25.7.2014.
- Vilka & Airaksinen. 2004. Toiminnallinen opinnäytetyö. 1.-2. painos. Jyväskylä: Gummerus kirjapaino Oy.
- Vilpo, J. 2010. Hematopoieesi. Teoksessa Vilpo, J. (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy. 15-20.
- Vilpo, J. 2010. Verisolujen rakenne ja funktiot. Teoksessa Vilpo, J. (toim.) Ilmari Palvan veritaudit. 3. painos. Helsinki: Medivil Oy. 21-27.

LIITTEET

Liite 1. Keskeisimmät hematopoeettiset kasvutekijät

Kasvutekijä	Keskeinen vaikutus
FLT3-Ligandi	Stimuloi monikykyisiä kantasoluja ja dendriittisolujen tuotantoa.
Kit-Ligandi	Stimuloi monikykyisiä kantasoluja ja voimistaa syöttösolujen tuotantoa.
Trombopoietiini	Stimuloi trombosyyttien tuotantoa ja aktivoi monikykyisiä kantasoluja.
Granulosyytti-makrofagikasvutekijä, GM-CSF	Lisää monosyyttien ja dendriittisolujen tuotantoa.
Granulosyyttikasvutekijä, G-CSF	Stimuloi monikykyisiä kantasoluja sekä granulosyyttien tuotantoa ja toimintaa.
Makrofagikasvutekijä, M-CSF	Stimuloi monosyyttien tuotantoa ja toimintaa.
Erytropoietiini	Stimuloi punasolujen tuotantoa.
Interleukiini-1	Stimuloi monikykyisiä kantasoluja ja indusoi sytokiinejä.
Interleukiini-2	Stimuloi T- ja B-lymfosyyttejä sekä NK-soluja.
Interleukiini-3	Stimuloi monien erilaistumislinjojen solutuotantoa.
Interleukiini-4	Stimuloi B-lymfosyyttejä ja dendriittisoluja.
Interleukiini-5	Stimuloi eosinofiilejä.
Interleukiini-6 ja Interleukiini-11	Stimuloi monikykyisiä ja suuntautuneita kantasoluja, trombopoeesia ja plasmisolujen proliferaatiota.
Interleukiini-7	Aktivoi lymfaattisia kantasoluja ja stimuloi B- ja T-lymfosyyttien tuotantoa.
Interleukiini-8	Moduloi neutrofiilien tuotantoa ja toimintaa.
Interleukiini-9	Stimuloi suuntautuneiden kantasolujen pesäkekasvua, lisää T-lymfosyyttien ja syöttösolujen tuottoa.
Interleukiini-10	Estää monien sytokiinien tuotantoa ja stimuloi syöttösoluja.
Interleukiini-12	Lisää T-lymfosyyttien tuottoa ja aktivoi NK-soluja.
Interleukiini-13	Stimuloi B-lymfosyyttejä sekä estää monosyyttien ja NK-solujen sytokiinituotantoa.
Interleukiini-14	B-lymfosyyttien kasvutekijä.
Interleukiini-15	Moduloi T-lymfosyyttien ja NK-solujen aktiivisuutta.
Interleukiini-16	T-lymfosyyttien kasvutekijä.
Interleukiini-17	Stimuloi stroomasolujen kasvutekijätuotantoa.
Interleukiini-18	Moduloi T-lymfosyyttien sytokiineritystä.
Fibroblastikasvutekijä, bFGF	Aktivoi monikykyisiä kantasoluja ja megakaryoottilinjan kantasoluja yhdessä muiden sytokiinien kanssa.
Leukemiasoluja estävä tekijä, LIF	Estää G-CSF:n ja GM-CSF:n vaikutusta granulosyyttien ja granulosyytti/makrofagien pesäkekasvuun.
Maksasolujen tuottama kasvutekijä, HGF	Aktivoi monikykyisiä kantasoluja yhdessä muiden sytokiinien kanssa.
Transformoiva kasvutekijä beeta, TGF-beeta	Estää monikykyisiä kantasoluja.
Tuumorinekroositekijä-alfa, TNF-alfa	Estää monikykyisiä kantasoluja, erityisesti erytroisen linjan kantasoluja.
Makrofagin inflammatorinen proteiini, MIP-1alfa	Estää monikykyisten kantasolujen pesäkekasvua ja stimuloi suuntautuneiden kantasolujen pesäkekasvua.
Insuliinin kaltainen kasvutekijä, IGF-1	Stimuloi punasolutuotantoa ja estää erytroisten progenitorien apoptoosia.
Trombosyyteistä peräisin oleva kasvutekijä, PDGF	Stimuloi punasolujen ja granulosyyttien tuotantoa.
Interferonit, IFN	Estävät verisolujen ja sytokiinien tuotantoa.

(Siitonen ja Koistinen 2007, 23, Muokattu)

SOLUMORFOLOGIAN KRITEERIT

Liite työhöjeseen 2225 B-Diffi

Sonja Lustig ja Anna Virtanen

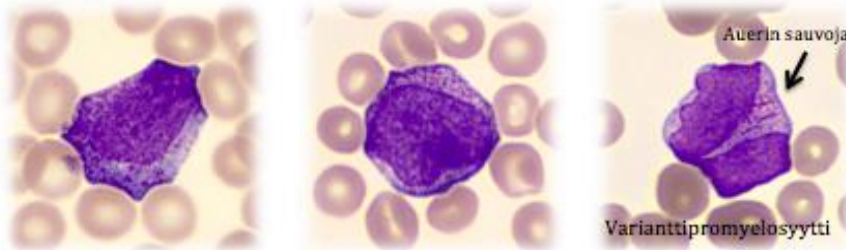
Tampereen ammattikorkeakoulu

Bioanalytiikan koulutusohjelma

Fimlab
LABORATORIOT OY

TAMK
TAMPEREEN
AMMATTIKORKEAKOULU

Promyelosyytti



KOKO	14-24 µm
-------------	----------

TUMA	
Koko	Suuri
Kromatiini	Löyhä, karkeampaa kuin blasteilla
Muoto	Eksentrinen, pyöreä tai hieman soikea
Nukleolit	1-3 nukleolia voi olla nähtävissä.

SYTOPLASMA	
Värjäytyminen	Vaaleansininen tai sininen
Granulat	Sinistä tai punertavaa azurofiilistagranulaa, täyttää koko solun.

NORMAALI LÖYDÖS	0 %
LISÄTIETOJA	Akuutissa promyelosyyttileukemiassa promyelosyyttien morfologia poikkeavaa, jolloin tuma voi olla kaksilohkoinen tai munuaisenmuotoinen ja sytoplasmassa karkeaa granulaa sekä Auerin sauvoja. Lisäksi voidaan nähdä variantti solumuoto, jonka tuma on kaksilohkoinen ja sytoplasma granulatton.
KLIININEN MERKITYS	Promyelosyyttileukemia Myeloproliferatiiviset sairaudet Infektiot