

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA MONOKLONAL ANTİKOR TEKNİĞİ İLE AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ MARKIRLARININ ARAŞTIRILMASI

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

Eczacı Selma ÖZALP



İÇİNDEKİLER

SAYFA

1	TEŞEKKÜR	
2	GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
3	GENEL BİLGİLER	3
4	MATERYAL ve METOD.....	17
5	BULGULAR.....	20
6	TARTIŞMA.....	22
7	SONUÇ.....	24
8	ÖZET.....	25
9	SUMMARY.....	26
10	KAYNAKLAR.....	27

TEŞEKKÜR

Immunolojide yüksek lisans eğitimim süresince; devamlı ilgi, yardım ve desteğini gördüğüm hocam Prof.Dr.Sayın Ekrem MÜFTÜOĞLU başta olmak üzere; tezimin hazırlanmasına yardımcı olup, değerli bilgilerinden yararlandığım Doç.Dr.Sayın Zahir BOLAMAN'a, laboratuvar çalışmalarımı titizlikle takip edip yön veren Doç.Dr.Sayın Sabri BATUN'a saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Her konuda bilgilerinden yararlandığım Prof.Dr.Sayın Ali KELLE'ye, Prof.Dr. Sayın Turgay BUDAK'a, Prof. Dr.SayınYusuf ÇELİK'e, Doç.Dr.Sayın Oktay BİLGİR ve Doç.Dr.Sayın Şehmuz ERTOP'a teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi ilk defa 1884 yılında Bennet, Creige ve Vick Virchow isimli araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. 1870 yılında Nevmann lösemili hücrelerin kemik iliğinden kaynaklandığını göstermiştir.1881'de Ehrlich'in boyama metodlarını bulması ile lösemili olgularının morfolojik özellikleri tanınır hale gelmiştir.1889'da Ebstein isimli araştırmacı, akut lösemiye bir klinik antite olarak tarif etmiştir.

Lösemiler heterojen bir grup olup, genellikle hematopoetik hücrelerin malign transformasyonundan doğan neoplazmlardır. Primer olarak tutulan hücre tiplerine göre myeloid veya lenfoid, klinik gidişe göre akut veya kronik olarak isimlendirilirler.(1)

Lösemik hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması ve ilikte birikmesi sonucu normal hematopoetik hücrelerin büyüme ve farklılaşması supresse olur. Bundan dolayı hem akut lenfoblastik hem de myeloblastik lösemide normal eritrosit, granülosit ve trombositlerin üretiminde azalma gözlenir. Normal hücrelerde görülen bu yetersizlikler sonuçta anemi, enfeksiyon ve kanamaya neden olurlar. Daha az sıklıkla olmak üzere, lösemik hücreler ilik dışında deri, paranazal sinüsler, kemikler, memeler, gonadlar, lenf nodları ve diğer yerlerde çoğalarak myeloblastoma ve lenfoastomayı oluştururlar ve bulundukları yerlere göre semptom verirler.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL)'de lenfoblastlar ve onların progenitörlerinin aşırı bir şekilde birikmesi gözlenmektedir. Genel olarak çocukluk çağı malignansilerinden olmasına karşın, adult akut lösemilerinde %20'sini oluştururlar. Hastalık heterojen olup malign hücreler farklı fenotipler taşırlar ve buna göre de kemoterapiye farklı yanıt verirler. Tedavi edilmedikleri takdirde hastayı %90 olguda, 6 ay içinde ölüme götüren hastalıklar grubunu oluştururlar.

Akut lösemiler 1-5 yaş arasındaki önemli ölüm nedenlerindendir. Yetişkinlik ve orta yaş döneminde görülme sıklığı oldukça azalır ancak 50 yaşın üzerinde tekrar artmaya başlar. Bütün yaş gruplarında erkeklerde akut lösemi saptama şansı daha fazladır. (3,4).

Lösemi, akut tiplerinin birbirinden ayrılması, tedavi ve prognoz yönünden oldukça önemlidir. Histokimyasal ve morfolojik yöntemler, hastalığın tanısını sağlamakla beraber, monoklonal antikorların yardımıyla beraber immün fenotiplendirmenin yapılması, hastalığın immunolojik olarak sınıflandırılmasını sağlamakta, tanı kesinleşmekte, böylece de hastalığın prognozunu belirleyip, tedavinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.(5,21,22).

Bu tezde, Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastaların periferik kanlarında, Akut Myeloblastik Löseminin Immunolojik markırlarını, Monoklonal Antikor tekniği ile belirleyerek, Akut Mixed Lösemi olgularını saptama amacı güdülmüştür.

GENEL BİLGİLER

Lösemi ilk defa 1845 yılında Bennet tarafından İskoçya 'da ve Virchow tarafından Almanya 'da bildirilmiştir. 1870'de Neumann, lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığını yazmıştır. 1877 yılında da Paul Ehrlich granülositer seri hücrelerini özel granüllerine göre sınıflandırarak patolojik hücrelerin değerlendirilmesine yeni boyutlar getirmiştir. (2,6).

1913 yılında Schilling ve Hasan Reşat monositleri etkileyen bir lösemi tipini tarif etmişlerdir. 1930'da NAEGLI , myelo- monositer tipi bildirmiştir. (1,7)

Lösemilerin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, vücudun lökopoetik elemanlarının anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Fatal gidişli olup Lösemi, kandaki beyaz seri hücrelerinin bu hastalıkta fazla miktarda artması nedeniyle WRCHOW tarafından " Leukemia " olarak tanımlanmıştır. Diğer malign orijinli hastalıklar gibi lösemilerde retiküler ve hemopoetik sistemin anormal proliferasyonu ile karakterize edilirler. Özellikle tümoral oluşumlar olarak incelenen bu tip hastalıkları üçe ayırma eğilimi fazladır (3). Birinci de olay lokaldir. İkinci de olay geneldir ve retiküler sistemde proliferasyon sözkonusudur. Üçüncüde ise, anormal hücrelerin görülmesi ile ilgili lösemileri ve kanda yayılmaların sınırlı olduğu lenfomaları içermektedir. Bu grup hastalıklarla yakın ilgisi olan hastalıkları Myeloma, Eritremi, İdiopatik Trombositemi ve Myelofibrozis olarak sıralayabiliriz.(3). Lösemi, perifer kanın ve kemik iliğinin incelenmesi ile tanımlanırken, Lenfoma, lenf sisteminin veya dokusunun biopsisi ile tanımlanır.

ETYOLOJİ : Nedeni kesin bilinmemekle beraber tek bir sorumlu ajanının olmadığı, multifaktoriyel nedenlerin olabileceği düşünülmüştür.Kromozom anomolisi ve İmmün yetmezliği olanlarda lösemi sıklığının artması, etyolojide genetik etmenlerin ve immün sistemin önemli rol oynadığını göstermektedir.(4,7,8).

Genelde Lösemi hastalığının etyolojisinde aşağıdaki faktörler sorumlu tutulmaktadır;

1- Radyasyon: Radyasyon myelosupresyona ve immunosupresyona neden olmakta, aynı zamanda da kromozal kırılma ve rekombinasyonlara yol açmaktadır, (5,6).

Radyasyona maruz kalanlarda lösemi insidansının artması, radyasyonun neoplastik olduğuna dair bir delil sayılabilir.(4,9,15). Radyasyon, troid karsinoması ve epitelyoma olmak üzere bazı karsinomların oluşumunda rol oynar. Ayrıca radyasyon kromozom değişikliği yaparak da lösemi insidansını artırır. Bu nedenle Radyologlar arasında lösemi insidansı yüksektir.

2- Kimyasal Maddeler : Çocukluk çağı akut lösemileri ile kimyasal maddeler ve ilaçlar arasında bir ilişki bulunamamıştır. Fakat erişkinlerde bu maddelerle temasın akut lösemi oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(10).

Sitotoksik ilaçlar , klorofenoten, kloramfenikol, benzen, alkileyici ajanlar ve fenilbütason alanlarda da lösemi insidansında yükselme görülmektedir.

3- Viral Ajanlar : İnsanlarda reverse transcriptaz enzimi ihtiva eden retroviruslerden HTLV I ve II'nin lösemi ve lenfoma yaptığı kanıtlanmıştır.(4). Ayrıca insanlarda görülen lösemilerin infektif olduğu yolundaki deliller azdır. RNA viruslarının "revers transkriptaz" enzimi yolu ile genetik strüktürü değiştirdiği dikkati çekmiştir.

4- Genetik Faktörler : Anidentik ikizlerde daha az lösemi riski bulunmakla beraber, normal şahıslara göre risk beş kat daha fazladır. (2,5,6).

Blom sendromu, Ataksi-Telenjipektazi ve Fankoni anemisi gibi hastalıklarda, kromozomal kırılmalar ve endoreduplikasyon saptanmış olup, bunlarda lösemi riski fazladır.(5,14).

İdentik ikizlerde lösemi görüldüğünde diğerinde de lösemi meydana gelmesi olasılığı yüksektir. Familial lösemi olgularının tahmin edilenden daha sık olması; genetik faktörün rol oynadığı lehinde bir delildir.

Lösemiler heterojen bir grup olup, primer olarak tutulan hücre tiplerine göre myeloid ve lenfoid, klinik olarak da akut ve kronik olarak adlandırılır. Akut tipteki hastalar tedavi edilmezlerse, genellikle 3 ay içinde ölürlere ve hastalıkta belirlenen esas hücre Myeloblast, Lenfoblast veya Monoblasttır.(3).

Lösemili hücreler kontrolsüz olarak kemik iliğinde birikerek normal hemotopoetik hücrelerin büyüme ve farklılaşmalarını supresse ederler. Bundan dolayı, normal trombosit, eritrosit ve granulositlerin üretiminde azalmaya neden olur. Normal hücrelerde görülen bu yetersizlik sonunda kanama, anemi ve enfeksiyona neden olur. Daha minimum sıklıkla olmak üzere lösemili hücrelerin ilik dışında; deri, gonadlar, lenfnodları, kemikler ve memelerde ve diğer yerlerde çoğalarak , myeloblastoma ve lenfoblastomayı oluştururlar. Bulundukları yerlere göre semptom verirler.

Normal kemik iliğinde Myeloid ve Megakaryositer serilerin ara, ana ve olgun hücreleri , periferik kanda da bu serilerin olgun şekilleri bulunur. Akut lösemilerde ise normal kemik iliği hücrelerinin yerini BLAST adının verildiği, farklılaşmamış ana hücreler almıştır. Blastlar, kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut löseminin klinik tablosunu oluştururlar.(7,8).

Lökositlerin normal yapısının hangi mekanizmayla anormal proliferasyona yöneldiği bilinmemektedir. Bununla beraber, somatik mutasyonun anormal hücre yapımına sebep olacağı fikri ile, extrasellüler faktörlerin anormal hücre yapımı işinde egemen olabileceği fikri vardır. Muhtemelen çeşitli ajanlar irreversible malign transformasyona neden olmaktadır.(3).

Löseminin patofizyolojisinde bugün için inanılan " klonal yayılım" kuramıdır. Lenfoid öncüleri ve normal hematopoetik hücreler, kendilerinden önceki progenitor hücrelerin bölünmesinden meydana gelmektedir. Bu hücrelerin en önemli özelliği, bir

yandan kendini yenileme, bir yandan da farklılaşma gösterme özelliğinde olmalarıdır. Vücutta oldukça az miktarda progenitor hücre olduğundan morfolojik olarak tanınmazlar. Lakin bunlardan gelişen öncülerin bölünerek daha olgun hücre yapısına ermesi, lenfoid hücre ve normal hemotopoez yapımı devam eder, bunlar da morfolojik olarak saptanabilirler. Eğer bu gelişim zamanı içinde herhangi bir evrede olgunlaşmada duraklama olursa bu evredeki hücreler birikmektedir. Biriken bu hücrelerde de bölünme yeteneği olmasına karşılık olgunlaşma yeteneği bulunmadığından belirli bir hızla çoğalmaya devam edecek ve zamanla bu defektif popülasyon, normal popülasyona üstün gelerek lösemiye oluşturacaktır. Böylece bu hücrelerin salgıladığı maddeler, normal hücrelerin gelişimini de önleyebilmektedir. (7,8).

İNSİDANS : Her yaşta görülebildiği için yaşa bağlı olarak ve bazı hastalıkların son döneminde insidansı artar. Mesela bazı hematolojik hastalıkların terminal dönemlerinde, lenst lösemi ortaya çıkabilir. Bu durum bilhassa kronik myelopronteresol hastalıklarda ve kronik myelositer lösemide görülür,(Primer trombositopeni O-lösemik sendromu).

Kanser ilaçları ile tedavi edilen kanserli hastalarda, ikinci bir tümör olma ihtimali normale göre daha fazladır. Genellikle tedavilerden dört veya altı yıl sonra meydana gelmektedir. İkinci olarak meydana gelen bu tümörlerin çoğu, Akut Myeloid Lösemi ve Nonhodgin Lenfomadır. Tedavide alkilendirici ajanların kullanılması lösemi insidansını artırır.

İnsidansı yüzbinde üç (3/100.000) olan akut lösemilerin % 54' ünü ALL, % 46' sını AML oluşturur. Çocuklarda ilk 6 yılda yüksek sıklıkla görülür. Yetişkinlerde ise hemen hemen her yaşta görülebilmektedir. (4). Çocuklarda yüksek görülme sıklığı , diğer hastalıklara oranla belirgindir. Cinsiyete ve yaşa göre dağılım özellik ve ayrıcalık göstermektedir. (3).

Çocukluk çağı akut lösemilerinin % 15-20 ' sini AML , % 80-85 ' ini ALL, % 5 ' de UNDIFFERANSİYE lösemi oluşturur. Kız çocuklarında erkek çocuklara nazaran çok daha fazla görülür.(2,6,7,8).

Akut lösemiler, tüm lösemilerin % 57 ' sini kapsar. Bunun % 46' sı AML, geri kalan % 11'i ALL ve kalanıdır. (9,11)

Lösemi siyah ırkta daha az oranda, beyaz ırkta daha sık oranda görülür. Beyaz ırkta, yahudilerde lösemi daha çok göze çarpmaktadır.

Lösemiye rastlanma sıklığı ölüm oranı ile de yansıtılabilir. İngilterede bu oran 100.000' de 50 olarak belirlenmiştir. (8,12).

ALL genellikle 2-4 yaş arasında yükselme yapmaktadır. Oysa AML, yaş ilerledikçe daha sık saptanmaktadır. 15 yaş altındaki popülasyonda ALL/AML oranı 4/1 'dir. Bu oran Adultlarda tersine döner. Erkek kadın oranı 3/1 olup , erkeklerde artışı yaşlı erkekler ve genç erkek çocuklar sağlamaktadır.

SİTOGENETİK : Akut ALL ve AML' lerde sitogenetik anomalileri oldukça sıktır.AML'li erişkinlerin yaklaşık % 25'i , çocuklarda ise yaklaşık % 5'i t(9;22) (q34;q11) translokasyonları içeren Philadelphia kromozomu içerirler. (5,10).

AML' de standart tekniklerle ortalama %50 vakada anomaliler ortaya konur.(13,20).

ALL' de t(8;14) translokasyonu B hücreli lösemide görülüp L3 subtipine özgüdür. t(9;22) ph kromozomu ,t(4;11) ve t(1;19) pre B hücreli ALL' de rastlanır. t(4;11) translokasyonun ise mixed lösemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.(6,12). t(11;14) T hücreli ALL'de gözlenir.

AML' de ise çok sık görülen anomali t(8;21) (q22;q22) translokasyonudur. M2 suptipinde görülür, bundan sonraki görülen anomali t(15;17) (q22;q22) tipindeki translokasyon olup M3 suptipinde görülür. Inversionlar, delesyonlar,kromozom 16 9 22' de rapor edilmiş olup en çok M4 suptipinde görülür. (10).

ANEMİ TABLOSU : Eritrositlerin yaşam süresi orta derecede kısalmış olmakla beraber, aneminin esas sebebi eritrosit yapımının azalmasıdır. Akut lösemilerin büyük bir kısmında hastalık saptandığı zaman orta ve ağır bir anemi vardır.

Periferik kanda görülen hücre tipi löseminin cinsine göre de kısıklık gösterir. ALL' de periferik kanda değişik oranlarda lenfoblastlar bulunur (3,4). AML' de ise periferik kanda değişik sayıda tipik veya atipik myeloblastların yanında genel olarak myeloid serinin daha gelişmiş elemanlarına rastlanır. Beyaz küre sayısı olguların 2/3' ünde artmış olup 20.000/mm³ 'den fazladır. Vakaların 1/3' ünde ise beyaz küre sayısı düşük veya normaldir. Anemi genel olarak normokrom, normositer olmakla beraber bazı vakalarda makrositik olabilir. Çok az polikromazi vardır. Retikulosit sayısı hafifçe artabilir. Trombosit sayısı devamlı düşük olup, bazı vakalarda 50.000 altındadır.

KEMİK İLİĞİ : Kemik iliğinde kromozom analizi yapılacak olursa olguların yarısına yakın bir kısmında kromozom anomalileri saptanabilir (4).

Kemik iliğinde eritropoetik doku azalmıştır. Megakaryositlerde de azalma vardır.

Akut lösemilerde kemik iliği genellikle hipersellülerdir. Blast hücreleri görülen hücrelerin % 70 ile % 95' ini oluşturur.

AKUT LÖSEMİLERDE SINIFLANDIRMA : Tanısı kemik iliği, periferik kan ve diğer dokularda lösemili hücrelerin görülmesiyle konur. Akut lösemiler üçe ayrılır.

1- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

2- Akut Myeloblastik Lösemi (AML)

3- Akut Mixed Lösemi

Bu lösemi tiplerinde hastalığın gidişi, tedaviye verdiği cevap ve prognoz yönü ile birbirinden çok farklıdır.

AKUT LENFEBLASTİK LÖSEMİ (ALL) : ALL'de görülen lenfoblastlar dar, sitoplazmaları agranüllerdir. Nükleostoplazmik oran yüksek olup , çekirdek kıvrık veya yuvaraktır. Lenfoblastlar genel olarak myeloblastlardan küçüktür.

ABD' de 15 yaşın altında en sık görülen malign hastalıktır. ALL' de görülme sıklığı 50 yaştan sonra artış göstermekle beraber 10 yaşın altında en fazladır.

ALL' nin başlaması AML' ye göre daha akuttur. AML' ye göre , ALL' de belirtilerin başlangıcından tanıya kadar süre 6 hafta daha kısadır.ALL, erken farklılaşmanın evrelerine ait işaretler taşıyan lenfoid hücrelerin kloral çoğalması ve birikiminden oluşan hastalık tipidir. Tanıda normal kemik iliği hücreleri artan malign klon tarafından baskılanarak yerini bu hücrelere bırakır. Bu hücrelerin kemik iliği dışı bölgelere hemotogen dağılımı da gerçekleşir. Blastlar, fonksiyon ve olgunlaşma yönünden çok fakirdirler. (12,14)

Kan tablosunda ise anemi ve trombositopeni tüm olgularda gözlenir. Trombosit sayımı, $50.000/mm^3$ ' ün altına iner. Genellikle anemiye retikülositopeni eşlik eder.(12,14)

Sınıflandırmasına gelince ; ALL' nin morfolojik sınıflandırılması French American British sistemine göre yapılır (4,12,13,15).

Hücre Özellikleri	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük,üniform	Büyük,üniform	Büyük,üniform
Sitoplazma	Dar,orta derecede bazofili	Değişen büyüklükte ve bazofili	Orta derecede şiddetli bazofili
Çekirdek	Düzgün biçimli belirgin olmayan çekirdekçik	Kenarları düzensiz belirgin çekirdekçik	Düzgün biçimli belirgin çekirdekçik

Tablo 1 : ALL'nin FAB sınıflandırmasına göre subtipleri.

French-American-British (FAB) sınıflandırılmasına göre lenfoblastlar üçe ayrılır :

L1: Küçük homojen hücrelerden meydana gelmiştir. Nükleus membranı düzenlidir.

L2: Hücreler pleomorfizm gösterir. Hücrelerin sitoplazması daha geniştir. Bir kaç belirgin nükleolus ihtiva eder.

L3: Burkitt lenfomasının lösemik formunu teşkil eder. Hücreler büyük vaziküllü bir çekirdek ihtiva eder. Sitoplazma bazofilik olup ekseriya vakuolludur. ALL' in % 5'inden az bu tiptedir.

Lenfoblastlar nükleusta " terminal deoksinükleotidil transferez " denilen enzimi ihtiva ederler. Ancak L3 tipinde yoktur. Terminal deoksinükleotidil transferese (Tdt) normalde kemik iliğinde, immatür T ve B hücrelerinde bulunur. Myeloblastlarda

genellikle Tdt negatifdir. Aynı şekilde matür lenfositler, kronik lenfositik lösemi hücreleri ve hairy cell lösemide de hücreler bu enzimi ihtiva etmezler.(13,15)

Akut lösemi tiplerini morfolojik ve histokimyasal yöntemlerle ayırmak mümkündür. Akut lösemi hücrelerinin sitokimyasal reaksiyon özellikleri, tablo 2' de verilmiştir.

Lösemi Subtipi	Periyodik Acit Schiff	Peroxidaze veya Sudan Black B	Nafthol ADS Acetate	Nafthol-ADS Acetot-flouride
M1	+/-	+	+	-
M2-M3	+	+++	++	++
M4	++	++	+++	++
M5	++	+/-	+++	+/-
M6	+++	-	-	-
L1-L2-L3	+++	-	+/-	+/-

Tablo 2 : Akut Lösemi Hücrelerinin Sitokimyasal Özellikleri

Akut lenfoit löseminin gelişimi ve blastların farklılaşma özelliklerine göre immün fenotip sınıflandırılması 1975' de başlamıştır. Hücrelerin hangi seriye doğru yöneldiklerini, gen rearajmanı ve hücre yüzey antijenlerini gösteren çok sayıdaki reagent ile tespit etmek mümkün olabilmektedir. Bu yönlendirmenin en tez işareti , B hücre lösemileri için immünglobülin gen rearajmanı , T hücre lösemileri için ise T - Lenfosit antijen reseptor gen rearajmanıdır. Daha ileri hücre seri özellikleri mono klonal antikörler yardımıyla belirlenir (12,14). Immün fenotiplendirmeye yapılan klinik sınıflandırma Tablo 3' de verilmiştir.(18,16)

Non-T ALL Monoklonal Antikorlar

Grup	12	B4 CD19	CALLA CD10	B1 CD20	Sitoplazmik Ig	Membran Ig
I	+	-	-	-	-	-
II	+	+	-	-	-	-
III	+	+	+	-	-	-
IV	+	+	+	+	-	-
V	+	+	+	+	+	-
VI	+	+	+/-	+	-	+

T (+) ALL Monoklonal Antikorlar

Grup	CD7	CD1	CD2	CD3	CD4	CD8	CD10
I	+	+	+	-	-	-	-
II	+	+	+	+/-	+	+	+
III	+	+	+	+	+/-	+/-	-

Tablo 3: ALL'nin İmmünfenotiplendirmesi

Buna göre , monoklonal antikorlar , hücre differensiyasyon ve olgunlaşmanın , değişik evrelerindeki hücrelerin ayırt edilmesini sağlamaktadır (17,19).

AML' nin ALL' den subtiplerinin tayini ve ayrılması, gerek tedavi gerekse prognoz yönünden önem taşır.Histokimyasal ve morfolojik yöntemler hastalığın tanısını sağlamakla beraber, bilhassa akut lösemi vakalarının immatür AML ve ALL varyantlarında doğru tanının konması zorlaşabilir. Bu durumda, monoklonal antikorların kullanılması, tanıya büyük oranda yardımcı olmaktadır (5,21,22).

Bu nedenle monoklonal antikorlar, hücre diferansiyasyon ve olgunlaşmasının değişik evrelerindeki hücrelerin ayırt edilmesini sağlamaktadır (17,19).

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ (AML) : Lenfoblastlardan daha büyüktür.

Çekirdekte kromatin ağı ince olup, multipl nükleoluslar vardır. Myeloblastların sitoplazmaları daha geniş olup nükleositoplazmik oran düşüktür. Eritrositler granülositik ve megakaryositik seride displastik değişiklikler belirgindir.

AML, malign myeloblastların ve diğer immature myelositer hücrelerin proliferasyonu ve normal kan hücrelerinin hasarlanmasıyla karakterize hematolojik

malign bir hastalıktır. Çocuk ve gençlerde görülmekle beraber orta ve ilerlemiş yaşlarda daha fazla sıklıkla görülür. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. AML' ye rastlanma oranı 100.000' de 5-15 arasındadır (10)

Hücre-kültür teknikleri, subtiplerinin tayini, moleküler biyoloji ve viroloji alanındaki gelişmeler, hastalığın prognozu hakkında fikir vermişlerdir. Tedavi alanındaki ilerlemeler; intensiv kemoterapi , kemik iliği transplantasyonları remisyon süresini uzatmıştır.

Sınıflandırılması : Oldukça heterojen bir lösemi grubudur. Heterojenite, AML' deki blastların morfolojik özelliklerine, differansiasyonuna ve orijin aldıkları hücre grubuna göre sınıflandırılmasını gerektirmiştir (2,11,18,19).

(FAB) sınıflandırılmasıyla Morfolojik olarak 7 subtipte ayrılırlar (10,20).

Bu ayrılmanın esası, Histokimyasal reaksiyonlar, morfolojik reaksiyonlar ve yüzey markırların monoklonal antikorlarla predominant lösemi hücrelerinin gösterilmesi esasına dayanır.

M1 : Vakaların % 20' sini teşkil eder. Maturasyon göstermez. Peroksidaz ve Non Spesifik Esteraz pozitif veya negatif olabilir. Sitoplazmada azurofilik granüller hiç yok veya çok azdır.

M2 : Vakaların % 30' unu teşkil eder. Maturasyon gösterir. Hücrelerin çoğunda promyelositik granüller vardır. PAS boyası hafifçe pozitifdir. Sudan Black B boyası kuvvetlice pozitifdir.

M3 : Vakaların % 5' ini teşkil eder. Hipergranüler promyelositler hakimdir. Premyelositik lösemi peroksidaz ve sudan Black B boyası kuvvetli olarak pozitifdir. PAS hafifçe pozitif olabilir.

M4 : Vakaların % 30' unu teşkil eder. Serum lizozim enzimleri yüksektir. Akut myelomonositik lösemi kemik iliği ve periferin kanda monositoid hücreler vardır. Peroksidaz ve sudan Black B boyalarına pozitif, non-spesifik esteraz kuvvetle pozitifdir.

M5 : Vakaların % 10 ' unu teşkil eder. Akut monositik lösemi, PAS ve non-spesifik esteraz pozitifdir.

M6 : Eritrosit öncü hücrelerinde displastik şekiller vardır. Kemik iliğinde eritroblastlar belirgindir. PAS boyası pozitifdir.

M7 : Akut megakaryositik lösemi, diferensiye olmamış blastlar, antitrombositler antikorlarla reaksiyon gösterir. Peroksidaz ve sudan-Black B boyaları negatiftir. PAS boyası hafifçe müspet olup trombosit peroksidazı pozitifdir.

AML' nin FAB sınıflandırılmasına göre subtipler ile monoklonal antikorlar arasındaki korelasyon tablo 4' de verilmiştir.

CD	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
33	+	+	+	+		+	+/-
+/-							
13	+/-	+	+/-	+		+	-
RE							
11	+/-	+	+	+		+	-
RE							
15	+/-	+	+/-	+		+	RE
RE							
14	-	+/-	-	+		+	-
RE							

(RE : Rapor Edilmemiştir.)

TABLO 4 : AML'nin FAB sınıflandırılmasına göre subtipler ile monoklonal antikorlar arasındaki korelasyon

Kan tablosu: AML' de başlangıçta genel belirti ve semptomlar anemiye bağlı olarak gelişen kuvvetsizlik, nefes darlığı ve soluk görünümüdür.

Anemi sabit bir bulgudur. Eritrositlerin yaşam süresi orta derecede kısalmış olmakla beraber, aneminin esas sebebi eritrosit yapımının azalmasıdır. Retükülosit sayımları % 5 ile 2 arasında değişmektedir. Hastanın eritrositleri süratli bir harabiyete uğramaktadır.

Teshis kesinleştigi zaman trombositopeni daima mevcuttur. Trombositopeni, yeteri kadar kemik iliğinde trombosit yapılmaması ve yaşam sürelerinin kısılması nedeniyledir. Büyük trombositlerin ve granülden fakir trombositlerin mevcudiyeti trombosit fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur.

Beyaz küre sayımları, hastaların ortalama yarısında 5.000/ml' den daha düşüktür.

Myeloblastlar daima periferik kanda mevcuttur fakat lökopenik hastalarda daha az oranda rastlanır. Periferik kanda total lökositlerin % 10 ile % 90' ını myeloblastlar teşkil eder. Sitoplazmik inklusiyon cisimciği olan Auer'lere vakaların üçte birinde rastlanır. Blastların % 1ve 10 ' unda müspettir (3,4,10).

AKUT MIXED LÖSEMİ : Birden fazla hücre kökenini kapsayan,neslinin fenotipik özelliklerini görüntüleyen akut lösemi tipidir(21,22,23,24,26,36,37,38,39).

Çalışmalar akut mixed lösemnin, diğer akut lösemilere göre daha nadir görüldüğü yolundadır (34,35,36,37). Buna karşılık bazı araştırmacılar ise, akut mixed lösemnin görülme azlığını, tanı konmasındaki zorluklara bağlamışlardır (25,26,30,31).

Akut mixed lösemnin oluşumunda, gen rearajmanlarının önemli rolünün olduğu yolundadır. Pluripotent kök hücreden kaynaklanan hücrelerin, gen rearajmanlarındaki defekt nedeniyle, hücre diferansiyasyonu belli bir noktaya gelerek, orada bloklaşıp evrimleşememesi ve klonal birikmesi akut mixed lösemilerin oluşma sebeplerindendir. Bunun sonucu olarak, birden fazla kök hücre varlığı oluşmaktadır (26,31).

Bu lösemik hücreler, pluripotent hücreden orijin almakta, hem myeloid hem de lenfoid karakter taşımaktadırlar (23,28).

Özellikle adult vakalarda , hem myeloid hem de lenfoid antijenler expresse olmakta , iki subtip birarada bulunmaktadır (14,26,27,28,29).

Akut mixed lösemiler 2 alt gruba ayrılabilirler. Nedeni akut lösemili hastalarda immün fenotiplendirme ve moleküler analiz , akut mixed lösemiler için önerilmektedir. (31,32).

Birincisi , Bifenotik lösemi olup , iki veya daha fazla kanda belirgindir. Myeloblastlarla birlikte lenfoblastların görülmesi Bifenotik bir olgudur. İkincisi de , Bilineal lösemi olup, orijinini lenfoid ve myeloid blast populasyonlarından almaktadır. Mesela; Myeloblastın yüzeyinde lenfoblastik yüzey antijeninin görülmesi gibi. (30,33,41). Intrabilineal olgu, aynı kök hücre üzerinde o hücrenin supgruplarına alt antijenlerinin varlığıdır.(41)

Morfolojik olarak , akut bifenotipik lösemide, küçük el aynası görünümünde lenfoid blastlarla beraber sitoplazmik granülleri büyük blastlar ve nadir olarak Auer cisimcikleri görülür. Bunlar, sitokimyasal olarak tanımlanan myeloid ve immatür lenfoid hücrelerdir (31).

Bu hücreleri Morfolojik olarak tanımlamanın yanında, immunfenotiplendirmeye farklı subtiplerdeki hücre varlığı , akut mixed lösemiye işaret ederler (31).

Bu lösemili olgularda, kromozomal anomalisi olarak translokasyonlar görülür. t(4;11) translokasyonu en fazla görülenidir. Bu da genellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir. (32,33,42)

Akut mixed lösemilerin en çok görüldüğü hastalıklar, ph kromozomu(+) KML ve Myelodiplastik (MDS) sendromlarıdır (34,40).Akut mixed lösemide ph kromozomu genellikle negatif bulunur (34,35).Akut mixed lösemide Myeloid-lenfoid tedavi protokolleri tek başına yeterli olmamaktadır. Bu nedenle tedavi kombine uygulanmaktadır (21,26).

Akut mixed lösemili hastalarda kemoterapiye cevap genellikle zayıftır (21,26).Akut mixed lösemili vakaların kompletremisyon oranları düşük olup, yaşam süreleri de oldukça kısadır (23).

MATERYAL VE METOD

Materyal : Bu çalışma, 1993-1995 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Kliniğine başvuranlardan, periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu, hücre morfolojisi ve sitokimyasal boya metodlarıyla, kendilerine ALL tanısı konulan 25 hastanın periferik kanlarında yapıldı.

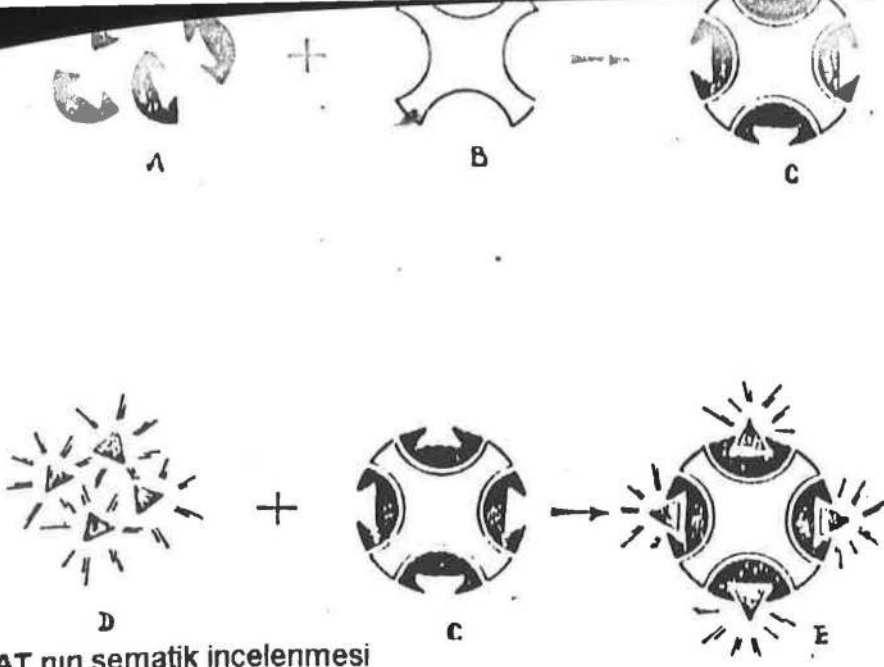
Hastaların 14' ü bayan (% 56), 11' i erkek (% 44), 5' i çocuk (% 20) olup , en küçük hasta 3 yaşında, en büyük hasta ise 61 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 22,68' dir.

Metod : Monoklonal antikorlarla yapılan İmmün Fenotiplendirme'dir. Floresan antikor özelliği nedeniyle İmmünfluoresan mikroskopta sonuçlandırılmıştır.

Fluorescein Isothiocyanate gibi floresan boyalar, özel bir yöntemle İmmünglobulinlere bağlanabilirler. Bu bağlanma, İmmünglobulinlerden Özgül antijeniyle bağlanması özelliğini pek az etkiler. Bu şekilde floresan boyalarla birleşmiş İmmünglobulinler, antijenleri ile birleştikten sonra, ultraviyole ışınlarıyla ışıklandırılacak olursa, fluoresans verirler ve görünür hale geçerler.

Direkt ve indirekt metotlar kullanılmaktadır. (Bu çalışmamda indirekt yöntemle (IFA) yapılmıştır).

Antikor (A) , kendisine uygun antijeni (B) varsa onunla spesifik olarak birleşir. (Şekil 1) Antijen-Antikor kompleksi oluşur. Ancak bu kompleksi görmek olanıksızdır. Bu kompleksi görünür hale getirmek için, floresanlanmış antiglobulin (D) ilavesi yapılır.



Şekil 1: FAT'nın şematik incelenmesi

İndirekt İmmunofluoresons deneyi

Fluoresanlanmış antiglobulin, bu komplekte antikora yapışarak fluoresan veren antijen-antikor kompleksini (E) oluşturur. Böylece de fluoresan özel mikroskobunda yeşil renkte röfle vererek görünebilir hale gelir.

Antikora uyan antijen yoksa, Antijen-Antikor kompleksi oluşmayacağından fluoresan da oluşmayacaktır. (24,25,36,37)

Gerekli Malzemeler :

- 1- Dibi konik santrifüj tüpleri
- 2- Histopaque 1077 (sigma 1077-1)
- 3- Fetal Calf Serum
- 4- Mikropipetler
- 5- Buzlu su banyosu
- 6- RPMI 1640 Medium (Gibco 041-01875 H)
- 7- F (ab) 2 Rabbit anti-mouse IgG-FITC Conguate (Serotec St-Ar 9)
- 8- Monoklonal antikor paneli
- 9- Santrifüj (Heraeus)
- 10- İmmün Fluoresan mikroskop (Olympus BH 2R)
- 11- Hasta kanı
- 12- Heparin

Uygulama :

- 1- Hastadan heparinize 10 ml kan alındı.

- 2- Bu kana 1/1 nispetinde RPMI 1640 eklendi.
- 3- Santrifüj tüpüne Histopaque 1077' den 3 ml konuldu.
- 4- 6 ml kan Histopaque üzerine ilave edildi.
- 5- 2000 RPM' de 30 dakika santrifüj edildi.
- 6- Mononükleer hücreler pipette dikkatlice çekildi.
- 7- 2 ml RPMI 1640 ilave edip, 1500 RPM' de 5 dakika santrifüj edildi.
- Böylece yıkama yapılmış olur.
- 8- Supernaten atılıp, 2 ml RPMI 1640 ilave edilip, 1500 RPM' de 5 dakika santrifüj edildi.
- 9- Hücreler, % 2' lik Fetal Calf Serumı içeren RPMI 1640 ile yoğunluk

1x10ml

- olacak şekilde dilüe edildi.
- 10- Hücre süspansiyonundan 100 µl alınıp üzerine 10 µl orthomonoklonal antikor eklendi.
- 11- 30 dakika buzlu su banyosunda inkübe edildi.
- 12- Yıkama işlemi iki kez tekrar edildi.
- 13- Hücreler üzerine 100 µl FITC (1/20 dilüe) ilave edilip karışım 30 dakika buzlu su banyosuna bırakıldı.
- 14- Yıkama işlemi iki kez daha tekrarlandı.
- 15- Elde edilen preparat lama damlatılır, lamelle kapatılıp imersiyonlandı.
- 16- İmmün Floresan mikroskopta, 100 hücre sayılarak floresan veren hücreler saptandı.

BULGULAR

Bu çalışmanın materyalini, Hücre Morfolojisi ve Sitokimyasal metodlarla kendilerine Akut Lenfonlastik Lösemi (ALL) ön tanısı konulmuş 25 hasta oluşturmaktadır.

Bu hastalardan 11'i (%44) erkek , 14'u (%56) bayan hastadır. Hastalardan en küçüğü 3 yaşında olup, en yaşlı hasta ise 61 yaşındadır. Hastaların yaş ortalaması 22,68' dir. 25 hastanın 5 tanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinin, geri kalan 20 hasta ise Erişkin Hematoloji Kliniğinin hastalarıdır.

Çalışma kriteri olarak , hastanın kemoterapi uygulanmamış olması ve beyaz küre sayılarının mm³' de 2000' den düşük olmaması arandı.

Sitokimyasal metodlarla boyanmış Peroxidaz ve Sudan Black B boya preparatları sadece iki hastada pozitif.

Sitokimyasal olarak kendilerine ALL ön tanısı konulmuş hastalarda Monoklonal Antikorlar kullanılarak, ALL yüzey antijenlerinin pozitifliği çalışmanın ilk aşamasını oluşturmaktadır. T kökeni için CD2, CD3, CD5; B kökeni için CD10, CD19, CD20 antikorları kullanılarak hücreler işaretlendi. 25 hastanın 15' inde T köken belirleyicileri olan CD2, CD5 antijenleri hepsinde pozitif , CD3 ise 13 hastada pozitif. Geri kalan 10 hastanın 5' inde sadece CD10 (CALLA) pozitif bulunmasına karşılık geri kalan 7 hastada CD10' nun pozitifliğiyle beraber CD19 ve CD20' si pozitif 2 hasta mevcuttu.

ALL ön tanılı 24 hastada 2'ci aşamada AML monoklonal antikorları çalışıldı. Myelositer kökenli hücre belirleyicileri olan CD13, CD14, CD33 monoklonal antikorları çalışıldı. Bu antikorlarla Immün Fenotiplendirilme yapılan 25 hastadan 2' sinde CD13, CD14, CD33 yüzey antijenleri pozitif bulundu.

25 ALL' li hastanın 2'sinde My(+) hücre görüldü.

NO	E/K	YAŞ	T CD2	ALL CD3	CD5	CALLA CD10	B CD19	ALL CD20	CD13	AML CD14	CD33
1	E	36	+	+	+	-	-	-	-	-	-
2	E	37	+	-	+	-	-	-	-	-	-
3	K	20	+	+	+	-	-	-	-	-	-
4	K	18	-	-	-	+	+	+	-	-	-
5	E	21	+	+	+	-	-	-	-	-	-
6	K	19	+	+	+	-	-	-	-	-	-
7	E	35	+	+	+	-	-	-	+	+	+
8	K	61	+	+	+	-	-	-	-	-	-
9	E	24	+	+	+	-	-	-	-	-	-
10	K	22	+	-	+	-	-	-	-	-	-
11	K	28	-	-	-	+	-	-	-	-	-
12	K	25	-	-	-	+	-	-	-	-	-
13	E	15	-	-	-	+	-	-	-	-	-
14	E	34	+	+	+	-	-	-	-	-	-
15	K	23	+	+	+	-	-	-	-	-	-
16	E	24	-	-	-	+	-	-	-	-	-
17	K	7	-	-	-	-	+	+	-	-	-
18	E	5	-	-	-	+	+	+	+	+	+
19	K	3	+	+	+	-	-	-	-	-	-
20	K	4	+	+	+	-	-	-	-	-	-
21	E	5	-	-	-	-	+	+	-	-	-
22	K	19	-	-	-	+	-	-	-	-	-
23	K	26	+	+	+	-	-	-	-	-	-
24	K	16	+	+	+	-	-	-	-	-	-
25	E	40	-	-	-	+	+	-	-	-	-

TABLO : 5 ALL ön tanısı konulmuş 25 hastada ALL ve AML yüzey antijenlerinin pozitifliği

TARTIŞMA

Akut lösemilerin sınıflandırılması ve subtiplerinin tayini, teşhis, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. (10)

ALL' yi subtiplerine ayırmak için 3 metod kullanılmaktadır. Bunlar Morfolojik, İmmünfenotip ve Sitogenetik metodlardır. (12,13,14,15)

ALL' nin gelişimi ve blastların farklılaşma özelliklerine göre (immünfenotip) sınıflandırılmasının geçmişi yenidir. İmmün fenotiplendirmede, hücrelerin hangi seriye doğru yöneldiklerini gen aranjmanı ve hücre yüzey antijenlerini gösteren çok sayıdaki monoklonal antikorlarla saptamak mümkündür. (12,14)

Morfolojik ve histokimyasal yöntemler akut lösemilerde tanıyı sağlamakla beraber , İmmatür AML ve ALL varyantlarında fenotiplendirme tanıya büyük oranda yardımcı olmaktadır. (5,21,22)

Çünkü, immünfenotiplendirme periferik kanda hücre diferansiyasyon ve olgunlaşmasının değişik evrelerindeki hücrelerin belirlenmesini sağlamaktadır. (17,19,30,33)

Diğer yandan, akut mixed lösemilerde teşhis, myeloid ve lenfoid kökenli akut lösemiler gibi kolay olmayıp , tanılarında zorluklar vardır. (25,30)

FAB' la akut lösemilerin sınıflandırılması, akut Bi fenotipik-Bilineal lösemi olgularını maskeleymektedir. (29,30,33,38)

Pek çok araştırmacı, monoklonal antikorları kullanarak İmmünfenotiplendirme yapmışlar ve iki ayrı hücre popülasyonunun birlikte görüldüğü akut mixed lösemi olgularında, İmmün fenotiplendirmenin gerekli bir tanı kriteri olduğunda birleşmişlerdir.

Penchansky ve arkadaşları, İmmün fenotiplendirme yapılmadan, Bifenotipik lösemi tanımlanamaz diyerek, FAB sınıflamasının yanında rutin olarak monoklonal antikor panelinin kullanılması gerektiğine işaret etmişlerdir. (29,38)

Aynı şekilde , Koichi ve arkadaşları lenfoid ve myeloid blast popülasyonları için immünofluoresans ve immünohistokimyasal analizin Bifenotipik-Bilineal

vakalarda yapılması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Aynı çalışma , yalnız moleküler analizin blast popülasyonlarını göstermediğini , bunun yanında immünfenotiplendirmenin yapılması gerektiğini de ifade etmektedir. (30,33)

Bir başka çalışmada Boban ve arkadaşları,169 akut lösemili hastada immün fenotiplendirme yaparak 6 tanesinde Ly (+) AML olgusu saptamışlardır. (39)

Yine benzer bir çalışmada Mirro ve arkadaşlarınca yapılmıştır. 24 akut lösemili hastanın 4'ünde bifenotipik lösemiye işaret etmişler ve bunların tedavilerini tartışmışlardır. (40)

Gudum ve arkadaşları da 36 akut lösemili hastada monoklonal antikor kullanarak yaptıkları Immünfenotiplendirmede 6 hastada bifenotipik hybrid lösemi olgusu saptamışlardır.

Bu tezdeki çalışmada 25 ALL tanılı hastada, önce ALL'ye özgü yüzey antijenlerinin ve daha sonra da AML'ye özgü antijenlere uygun monoklonal antikorlar kullanılarak bir immünfenotiplendirme içermektedir.

Bu amaçla 9 monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünfenotiplendirmede 2 hastada ALL antijenlerinin yanında CD13, CD33, CD14 antijenleri pozitifdir.

Bilindiği gibi CD13, CD14, CD33 antikorları AML belirleyicileridir. Bu bulgular, her iki hastada My(+) ALL olgusunu göstermektedir. Bu da, akut bifenotipik lösemiyle uyum içindedir.

Yapılan çalışmalardaki ortak özellik FAB' a göre sınıflandırılmış ve subtipi belirlenmiş akut lösemili hastalarda immünfenotiplendirme yapılarak akut bifenotipik lösemi olgularının ortaya çıkarılmasıdır. (34,35)

Bununla beraber gerek bizim çalışmamızda gerekse yapılan çalışmalarda elde edilen sonuç, akut mixed lösemi olgularının diğer akut lösemilere göre daha az görülmesidir.(34,35,36)(22,23,35,41,42).

Yukarıda anılan literatür bilgileriyle bu tezdeki çalışma arasında anlamlı fark bulunmazken, 25 ALL'li hastanın 2'sinde hem lenfoid, hem de myeloid antijenlerinin pozitif bulunması literatür bilgileriyle uyum göstermektedir.

SONUÇ

ALL tanısı konulan 25 ALL'li hastada yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, morfolojik ve histokimyasal yöntemler akut lösemilerde tanıyı sağlamakta beraber, immatür ALL ve AML varyantları ile Bifenotipik-Bilineal akut lösemi olgularında yetersiz kalmaktadır.

FAB' la akut lösemilerin sınıflandırılması genellikle akut mixed lösemi olgularını maskeleymektedir. Bu nedenle tanı koyarken, morfolojik ve histokimyasal yöntemler yanında İmmünfenotiplendirmenin yapılması, tanıya yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu olay hastalığın tedavi prognozu açısından da önem taşımaktadır.

Bifenotipik-Bilineal akut lösemi olgularında hastaların tedaviye cevabı genellikle zayıftır. Tek başına myeloid ve lenfoid tedavi protokolleri yeterli olmamaktadır. Eğer, akut lösemilerin terapötik sistemini değiştirmek veya farklı bir prognoz ile karakterize gidişi tesbit etmek istiyorsak, akut lösemi tipini iyi belirlememiz gerekmektedir.

Sonuç olarak immünfenotiplendirmenin; FAB sınıflandırması ile beraber yapılmasının hastalığın tanı, tedavi ve prognoz açısından takibi kliniğe yardımcı olabilecektir.

ÖZET

1993-1995 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde, ALL ön tanısı konan 25 hastada lenfoid ve myeloid monoklonal antikorlar çalışıldı.

2 ALL' li hastada myeloid antijenlerinde CD13, CD14 , CD33 pozitif bulundu. Bu iki olgu, akut bifenotipik lösemi kriteriyle uyumludur.

Akut lösemi vakalarında immüfenotiplendirmenin yapılması hastalığın teşhis, tedavi ve prognozunu etkilemektedir.

FAB'a göre sınıflandırılmayan bir fenotipik lösemilerin tanımlanmasını; immüfenotiplendirme sağlar.Mixed lösemilerde tek başına AML ve ALL tedavisi yetersizdir.Bu nedenle immüfenotiplendirme ile mixed löseminin tespit edilmesi, bu hastalığa uygun tedavi protokollerinin seçilmesini sağlayacaktır.

Özet olarak akut lösemilerde FAB sınıflandırılmasının yanında immüfenotiplendirmesinin yapılması hastalığın tanı,prognoz ve tedavisi açısından kliniğe yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

SUMMARY

We studied lymphoid and myeloid monoclonal antichor in 25 patients with pre ALL diagnosis in hematology Clinic of the Faculty of Medicine of Dicle University between the years 1993-1995

In two patients with ALL, CD13, CD14, CD33 in myeloid antichor were found positive.

These two cases showed that there must be an acute leukemia criteria. Making immunophenotypes in the patients with acute leukemia, effects the diagnosis, prognosis and therapy of the illness.

Immunophenotypes leukemia which cannot be classified according to FAB, can be identified by immunophenotypes. AML and ALL therapy is not sufficient (enough) in mixed leukemia.

For this reason, determining (identifying) the mixed leukemia by immunophenotypes is the better method for the therapy of this illness.

As a result, for acute leukemia, the classification of FAB and immunophenotypes can be a better method for the diagnosis, prognosis and the therapy of the illness.

KAYNAKLAR

- 1- Williams, WJ., Beutler, E., Örslew AJ, Lichtman, AA.: "Haematology ", 3rd Edition. 971-980, 1986
- 2- Braunwald, I. , Petersdorf, W. Martin, F.: "Harrison's principles of internal medicina" Eleventh Edition. 1541-1518, 1987.
- 3- Berk Ö.: "Kan Hastalıkları". Hekimler Birliği Vakfı. Türkiye klinikleri yayınevi. 381-386, 1989
- 4- Müftüoğlu, E.: "Klinik Hematoloji". Dicle Üniversitesi Basımevi , 311-337, 1986
- 5- Champlin, R., Alan R.L.: "Bone Marrow Tansplantation for AML. " 92-95, 1989.
- 6- Neyzi, O., Ertuğrul, T., Koç L.: "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları". İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı. 315-329, 1982
- 7- Edward, Y.C. Chloroma, " Rare Manifestation of Acute Leukemia", Pastgraduate Med.vol (67), 125-130, 1980
- 8- Çağlar, MK.: "Çocukluk Çağı Akut Lösemileri". Katkı yay.vol (3) 1161-1189, 1982
- 9- Budey, GP.: "The Treatment for Acute Leukemia in Adults". Chiocogo year book 330-333, 1970
- 10- Sardaş So.: "Yeni Gelişmeler Işığında Lösemiler ". Sağlık Elemanları Vakfı Yay.vol(2), 1-1250, 1991
- 11- Gezer, S.: "Hematoloji". Anadolu Üniversitesi. Yay.vol(720) , 78-80, 1993.
- 12- Cacciola, E.: "AML and Hepatitis". Ann Int. Med.vol (92), 122-128, 1980
- 13- Yunis, JJ.: "Clinacal Hematology". (15), 595- 597, 1986.
- 14- Beksaç, M.: "Yeni Gelişmeler Işığında Lösemiler". Sağlık Elemanları Vakfı Yay. vol. (2), 1-275, 1991
- 15- Bennet, JM., Catovsky, D., Daniel, MT.: "Proposals for the Classification of the Acute Leukemia". Br J. Haem.vol (33), 172-178, 1976

- 16-Foon,KA.,Toda, RF.: "Immunologie Classification of Leukemia and lymphoma". Blood derg vol (68), 1-31, 1986
- 17-Sardaş So.,Akan, H., Bektaş,M., İlhan, O., Koç.H., Gürman,G.,Güneyli,A.: "Akut Lösemilerde İmmünofenotiplendirme". A.T.F. Dergisi.:(4) 1910-1915, 1990.
- 18-Crowther D.: "Factors Influencing Prognosis in Adult with AML" . Br J.cancer.vol (32), 456-464, 1975
- 19-Kansal,et al.: "Prognosis in Adult AML related to Performance Status and Other Factors". Cancer derg. vol (38) 329-330,1976
- 20-Poplack, DG.: "ALL in Childhood, Pediatric Oncology ". The Pediatric Clinics of Nort America. 1.ed.vol (3) 669-691,1985
- 21-Casanova,ER.,Cabrea, ME., Elaasen, R., Tapia, P., Yanöz, V.: "Mixed Myelocytic and lymphocytic acute leukemia". Case Report. Rev.Med.Chil.vol(9), 1006-1033,1992
- 22-Gale, Rp.,Ben-Bassat, I.: "Hybrid acute leukemia do they really exit ".Blood derg.vol(62),171-173,1983
- 23-Mrro, J.: "Acute Mixed Leukemia". Simultaneous Expression of both a lymphoid and Myeloid Phenotype". Blood Derg.vol(62)175-178, 1983
- 24-Pul.CH.: "Acute Leukemia With Mixed lymphoid Phenotype". Br J. Haematology.vol (56)119-121, 1984
- 25-Delaat, CA., Files,B., Harris,RE.,Neodorf, S.,Lampkin,BC.: "Undifferentiated acute Leukemia and Lineage Infidelity". Med.Pediatr Oncol.vol,(1), 15-21,1990
- 26-Gale, Rp., Ben Bassat. I.: "Hybrid acute leukemia".Br.J.Haemetology.vol (65) 261-264,1987
- 27-Yazgan, TS.: "Akut LösemilerinAyırıcı Tansında Serum Lizozim Düzeylerinin Değeri". Ankara ÜniversitesiTıp Fakültesi.Derg.vol:12,441-448,1989
- 28-Ben-Bassat, I., Gale, Rp.: "Hybrid leukemia" .Leukemia research.vol (8) 929-936,1984
- 29-Greaves,MF.,Chan,Lc.: "Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia". Blood Derg.vol (67) ,8-11, 1986

- 30-Kachi.A: "Acute Bilineal-Biphenotypic leukemia".Br.J.Haemastology.vol (74),402-407,1990
- 31-Zucker, ML., Plapp, Fv., Rachel, JM., Murphy, CA.,Bohn,BA.,Boeschen, JL., "An adult case of acute biphenotypic leukemia with charateristic Mixed Morphology". Morpholog-Med.vol (9) 601-604, 1993
- 32-Arthur, DC, Bloomfield,CD, Lindovist, Il.,Nesbit,MF.: "Translocation in ALL". Blood Derg.vol (59) 96-99,1982
- 33-Parkin,JL.: "Acute leukemia assoicated with the Choromosome Rearrange-ment".Blood Derg. vol (60) 1321-1325,1982
- 34-Janossy,G.: "Membrane marker and cell separation stuard.Studies in ph-positive leukemia.: Blood Derg.vol (51)859-861,1978
- 35-Neame. BP.: "Simultaneus or sequentialn expression of lymphoid and Myeloid phenotypes in acute leukemia". Blood Derg.vol (65) 142-148, 1985
- 36-Bikgehan H.: "Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi ". Ege Üniversitesi Yay.: 304-306,1981
- 37-Dilşen,N.: "Temel ve Klinik İmmünoloji ". İstanbul Üni. yay.: 370-372,1984
- 38-Penchansky.L.,Kaplan, SS., Storc.V, Krause JR.: "Downs syndrome and mixed acute leukemia in infants".Cancer Derg.vol (2) 414-417,1991
- 39-Boban D., Sucic M., Markowic M., Uzarevic B., Batinic D., Marusic M., Nemet D., Labar B.,Hitrecv.: "Correlation of Morphological FAB classification and Immunphenotyping".Eur.J.Cancer Derg.vol (8) ,1167-1172,1993
- 40-Mirro J.: "Acute Mixed Lineage Leukemia. Clinicopathologic correlations and prognostic signitiance". Blood Derg.vol(66), 1115-1116,1985
- 41-Bettelheim P.: "Expression of Myeloid Marker on TdT-positive ALL cells". Blood Derg. vol (60) 1392-1395,1982
- 42-Smith JJ."Lineage infidelity in acute leukemia".Blood Derg.vol(61),1135-1138,1983