



**ERİŞKİN HASTALARA AİT KEMİK İLİĞİ
BİYOPSİ MATERYALLERİNİN BİYOPSİ
ENDİKASYONLARI VE ÖN TANILARI İLE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ VE
HİSTOPATOLOJİK TANILARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Burcu BELEN AYDOĞMUŞ

DANIŞMAN

Dr.Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZDEMİR

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2023

T. C.
AFYONKARAHİSARSAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

ERİŞKİN HASTALARA AİT KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ
MATERYALLERİNİN BİYOPSİ ENDİKASYONLARI VE ÖN TANILARI
İLE HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ VE HİSTOPATOLOJİK
TANILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Burcu BELEN AYDOĞMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZDEMİR

AFYONKARAHİSAR 2023

T. C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Erişkin Hastalara Ait Kemik İliği Biyopsi Materyallerinin Biyopsi Endikasyonları Ve Ön Tanıları İle Histopatolojik Bulgularının Ve Histopatolojik Tanılarının Karşılaştırılması

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Burcu BELEN AYDOĞMUŞ

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZDEMİR

İş bu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JURİ:

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Hematopatoloji konusunda öğrettikleri ile ufkumu aydınlatan, tez konusunda büyük yardımlarıyla tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Çiğdem Özdemir'e,

AFSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD. Başkanı Prof. Dr. Çiğdem Tokyol hocama,

Asistanlığımın ilk 3 senesini geçirdiğim Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji bölümünde, patoloji sevdamın temellerini atan çok saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Armağan Günel'a, Prof. Dr. Betül Çelik Erdoğan'a, Prof. Dr. Dinç Süren'e, Doç. Dr. Arsenal Sezgin Alikanoğlu'na, Doç. Dr. Canan Sadullahoğlu'na, Doç. Dr. Hülya Tosun Yıldırım'a, Doç. Dr. Tangül Pınarcı'ya, Başasistan Özlem Etli'ye, bölümdeki uzman abi ve ablalarım, birlikte çok şey öğrendiğim yol arkadaşlarım İrem'e, Ayşen ablama, sevgili eşkıdemim Gamze'ye, Bilge'ye, Cahit'e, Asena'ya, Gözde'ye, Sinem'e, Ecem'e, Sena'ya, Tuğçe'ye,

Asistanlığın hoca-öğrenciden çok usta-çırak ilişkisiyle olacağını işleyen değerli hocam Prof. Dr. Cem Sezer'e,

İstatistik konusunda tezime verdiği katkılarla Prof. Dr. İsmet Doğan'a,

AFSÜ'de beraber çalışmaktan ve tanımaktan çok mutlu olduğum öncelikle Olgun'a, Gözde'ye, Merve'ye, Cansu'ya, Sena'ya, Sümeyye'ye, Büşra'ya, Merve Sultan'a,

Her konuda en büyük destekçim, uğruna asistanlığa başladığım yeri bırakıp geldiğim kıymetli ve çok sevgili eşim Burak'a, asistanlık süresince çoğu zaman ihmal ettiğim çocuklarım Kemal Deniz ve Meral Nehir'e,

Her zor zamanımın ilacı ablam Buket'e, babama ve çocukluk arkadaşım patoloji uzmanı Dr. Aslı Aydoğdu Yeşiloğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Kazandığı Hacettepe Tıp Fakültesine babası tarafından gönderilmeyen, en büyük hayali doktor olmak olan, hayalini gerçekleştirdiğim, en büyük sevdam, can yoldaşım, yaşam kaynağım, anneme ithafen.

ERİŞKİN HASTALARA AİT KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ MATERYALLERİNİN BİYOPSİ ENDİKASYONLARI VE ÖN TANILARI İLE HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ VE HİSTOPATOLOJİK TANILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Arş Gör. Dr. Burcu BELEN AYDOĞMUŞ

T. C. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Mart 2023
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZDEMİR

ÖZET

Amaç:Erişkin hastalara ait kemik iliği biyopsilerinde hastaların demografik özellikleri, klinik ön tanı, biyopsi endikasyonu ile histopatolojik bulguların ve nihai histopatolojik tanının değerlendirilmesini yaparak klinikopatolojik uyumu ve bunun sonucunda hem klinisyenlere hem patoloğlara kemik iliği biyopsi yapımında ve değerlendirilmesinde yol haritası çizmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01. 01. 2017-31. 12. 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarına, İç Hastalıklar Hematoloji Bölümünden gönderilen 900 vakaya ait kemik iliği biyopsi materyallerinin arşivimizde bulunan raporları retrospektif olarak incelendi. 18 adet yetersiz kemik iliği materyali ve 184 adet tedavi yanıtı ön tanısıyla gönderilen takip vakaları çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya 698 vaka dahil edildi. Elde edilen istatistiksel değerlendirme sonuçları ve analiz için SPSS v26 programı kullanılıp $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir. Klinikopatolojik uyum için McNemar testi uygulandı.

Bulgular: Hastalarda kemik iliği biyopsisi için en sık görülen endikasyon lenfoma olup cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadınlarda en sık endikasyon pansitopeni, erkelerde ise lenfoma oldu. Klinik tarafından en sık sorulan ön tanı her iki cinsten de myelomdur. Tanı açısından değerlendirme yapıldığında hem kadında hem erkekte en sık normoselüler kemik iliği tanısı olduğu görüldü. Normoselüler kemik iliği ve hiposelüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik olarak sıklıkla ek bir patolojik bulgu ve spesifik tanı saptamadık. Hiperselüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik spesifik tanı en sık kronik miyeloproliferatif hastalıklar ile uyumlu bulgular olduğu görüldü. Pansitopeni ve bisitopeni endikasyonu ile gelen, ön tanı verilemeyen hastaların en sık hiperselüler kemik iliği tanısı aldığı görüldü. Klinik ön tanı ve histopatolojik bulgu açısından uyum değerlendirildiğinde kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, lenfoplazmositik lenfoma, aplastik anemi ve miyelofibrozis tanılarında uyum olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda en sık verilen tanıların nonneoplastik olduğu görüldü. En sık görülen endikasyon olan lenfomanın ön tanı ve tanı uyumu açısından anlamlı olduğu görüldü ve bu nedenle lenfoma evrelemesi için kemik iliği biyopsi işlemi rutin haline getirilebilir. Bisitopeni ve pansitopeni endikasyonu ile gelen hastalarda önceden tanısı olmayan karsinom infiltrasyonu tanısı verilen hastalar oldu. Pansitopeni endikasyonu ile gelen ön tanı verilemeyen hastalarda otoimmün hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları gibi etkenler pansitopeninin nedeni

olabilir, bu hastalara sistemik tarama yapılması gereklidir. Önceden solid tümör tanısı olan hastalarda histopatolojik olarak atipik plazma hücreleri görüldü, bu durum kemoterapi ve radyoterapi etkisi olabilir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki verileri genişletecek ve bu konudaki araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Kemik İliği Biyopsisi, Endikasyon, Histopatolojik Bulgular, Tanı, Ön Tanı



COMPARİSON OF BİOPSY İNDİCATIONS AND PRELİMİNARY DİAGNOSİS, HİSTOPATHOLOGİCAL FİNDİNGS AND HİSTOPATHOLOGİCAL DİAGNOSES OF BONE MARROW BİOPSY MATERİALS FROM ADULT PATİENTS

Research Assistant Dr. Burcu BELEN AYDOĞMUŞ

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculcty of Medicine, Department of Pathology, Research Thesis in Medicine
March 2023

Advisor: Assistant Professor Doctor Çiğdem ÖZDEMİR

ABSTRACT

Objective: In bone marrow biopsies of adult patients, we aimed to evaluate the demographic characteristics of the patients, clinical preliminary diagnosis, biopsy indication, histopathological findings and final histopathological diagnosis, and as a result, to draw a road map for clinicians and pathologists in the production and evaluation of bone marrow biopsy.

Material and Method: In our study, the reports of bone marrow biopsy materials of 900 cases sent to Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Pathology Laboratory from the Department of Internal Diseases Hematology between 01. 01. 2017 and 31. 12. 2021 in our archive were retrospectively analyzed. 18 follow-up cases sent with the prediagnosis of insufficient bone marrow material and 184 cases of treatment response were excluded from the study. 698 cases were included in the study. SPSS v26 program was used for statistical evaluation results and analysis, and $p < 0.05$ level was considered significant. McNemar test was used for clinicopathological agreement.

Results: Lymphoma is the most common indication for bone marrow biopsy in patients, and the most common indication was pancytopenia in women, and lymphoma in men. The most frequently asked preliminary diagnosis by the clinic was myeloma, and when the distribution by gender was examined, it was myeloma for both men and women. When evaluated in terms of diagnosis; it was seen that the most common diagnosis was normocellular bone marrow, and when the distribution according to gender was examined, normocellular bone marrow was diagnosed for both men and women. The most common pathological finding was not observed histopathologically in patients diagnosed with normocellular bone marrow and hypocellular bone marrow. Histopathologically, the most common findings consistent with chronic myeloproliferative diseases were seen in patients diagnosed with hypercellular bone marrow. It was observed that the most common diagnosis of hypercellular bone marrow was in the patients who presented with the indication of pancytopenia and bicytopenia and without a preliminary diagnosis. When the agreement was evaluated in terms of clinical prediagnosis and histopathological findings, it was found that there was agreement in the diagnoses of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, mantle cell lymphoma, marginal zone lymphoma, lymphoplasmocytic lymphoma, aplastic anemia and myelofibrosis.

Conclusion:In our study, it was seen that the most common diagnoses were nonneoplastic. Lymphoma, which is the most common indication, was found to be significant in terms of pre-diagnosis and diagnostic compliance, and therefore, bone marrow biopsy can be routinely performed for lymphoma staging. There were patients who were admitted with the indication of bicytopenia and pancytopenia, who were diagnosed with carcinoma infiltration without a previous diagnosis. Factors such as autoimmune diseases and chronic liver diseases may be the cause of pancytopenia in patients with an indication of pancytopenia and a preliminary diagnosis cannot be made, and systemic screening is required for these patients. Histopathologically atypical plasma cells were seen in patients with a previous diagnosis of solid tumor, which may be due to the effect of chemotherapy and radiotherapy. The results of our study will expand the data in the literature and shed light on research on this subject.

Keywords:Bone Marrow Biopsy, Indication, Histopathological Findings, Diagnosis, Pre-diagnosis



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ	2
2.1.1. Kemik İliğı Biyopsi Endikasyonları	2
2.1.2. Kemik İliğı Biyopsi İşlemi	3
2.1.3. Spesifik İşlemler	5
2.2. HEMATOPOEZ VE KEMİK İLİĞİ HİSTOLOJİSİ.....	5
2.3. KEMİK İLİĞİ SELLÜLARİTESİ	7
2.3.1. Pansitopeni.....	8
2.3.2. Hiposellüler Kemik İliğı	9
2.3.3. Hipersellüler Kemik İliğı	9
2.3.4. Neoplastik Hastalıklarda Sellülarite	10
2.3.5. Kemik İliğı Transplantasyonunu Takiben Sellülaritede Değışiklikler ...	11
2.3.6. Seröz Atrofi	11
2.3.7. Kemik İliğı Nekrozu	12
2.4. KEMİK İLİĞİNİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI	12
2.4.1. Granülomlar	12
2.4.2. Otoimmün Hastalıklar	13
2.4.3. Reaktif Miyelofibrozis.....	13
2.4.4. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliğı Sendromu (AIDS)	14
2.5. AKUT LÖSEMİLER VE MİYELODİSPASTİK SENDROMLAR	15
2.5.1. Akut Myeloid Lösemi.....	17
2.5.1.1. Tekrarlayan Genetik Anormalliklerle Birlikte Olan Akut Miyeloid Lösemi.....	18

2.5.1.2. Miyelodisplazi İlişkili Değişiklikler İçeren Akut Miyeloid Lösemi	19
2.5.1.3. Akut Miyeloid Lösemi, İleri Sınıflandırma Yapılamayan (NOS) ..	20
2.5.1.4. Miyeloid Sarkom	22
2.5.2. Sekonder Miyeloid Neoplaziler	22
2.5.2.1. Tedavi İlişkili Miyeloid Neoplazmlar.....	22
2.5.2.2. Herediter Mutasyonu Olan Miyeloid Neoplaziler	23
2.5.2.3. Down Sendromu ile İlişkili Miyeloid Proliferasyonlar	23
2.5.3. Serisi Tam Olarak Bilinmeyen Akut Lösemiler	24
2.5.3.1. Genetik Anomaliler ile Birlikte Serisi Bilinmeyen Akut Lösemi...	24
2.5.3.2. İmmünofenotipi Tanımlanmış Olan Serisi Bilinmeyen Akut Lösemi	24
2.5.4. Miyeloid/Lenfoid Neoplaziler	24
2.5.5. Prekürsör Lenfoid Neoplaziler	25
2.5.5.1. Prekürsör B Hücreli Neoplaziler.....	25
2.5.5.1.1. B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, (NOS)	25
2.5.5.1.2. B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, Tekrarlayan Genetik Anormallikler İçeren	26
2.5.5.1.3. B-ALL Diğer Tanımlanmış Genetik Değişiklikler İle Birlikte	27
2.5.5.2. Prekürsör T Hücreli Neoplaziler	28
2.5.5.2.1. Erken T-Prekürsör Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	28
2.5.5.2.2. T Lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma.....	28
2.5.5.3. Natural Killer (NK) Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	29
2.5.6. Miyelodisplastik Sendrom	29
2.5.6.1. Tek Seride Displazi İçeren MDS	30
2.5.6.2. Ring Sideroblastlar İçeren MDS	31
2.5.6.3. Birden Fazla Seride Displazi İzlenen MDS	31
2.5.6.4. Artmış Blast İçeren MDS.....	31
2.5.6.5. İzole del (5q) İçeren MDS	32
2.5.6.6. Çocukluk Çağı MDS.....	32
2.5.6.7. Sınıflandırılmayan MDS	32
2.6. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER.....	32
2.6.1. Kronik Miyeloid Lösemi, BCR-ABL1 pozitif.....	32
2.6.2. Kronik Nötrofilik Lösemi	33

2.6.3. Polisitemi Vera	33
2.6.4.Kronik Eozinofilik Lösemi, NOS	34
2.6.5. Esansiyel Trombositemi	34
2.6.6. Primer Miyelofibrozis.....	35
2.6.7. Juvenil Myelomonositik Lösemi	36
2.6.8. Miyeloproliferatif Neoplaziler, Sınıflandırılmayan	36
2.7. MASTOSİTOZ.....	37
2.8. KEMİK İLİĞİ LENFOİD HASTALIKLARI	38
2.8.1. Matür B Hücre Neoplazileri	38
2.8.1.1. Pre-neoplastik ve Neoplastik Küçük Lenfositik Proliferasyon.....	38
2.8.1.1.1. Monoklonal B Hücreli Lenfositosis.....	38
2.8.1.1.2. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma	38
2.8.1.2. Splenik B Hücreli Lösemi ve Lenfoma	40
2.8.1.2.1. Hairy Hücreli Lösemi.....	40
2.8.1.2.2. Splenik Marjinal Zon Lenfoma	40
2.8.1.2.3. Dalığın Kırmızı Pulpasının Diffüz Küçük B Hücreli Lenfoması	40
2.8.1.2.4. Nükleolü Belirgin Splenik B Hücreli Lösemi-Lenfoma	40
2.8.1.3. Lenfoplazmositik Lenfoma (LPL)	40
2.8.1.4. Marjinal Zon Lenfoma (MZL).....	40
2.8.1.4.1. Mukoza İlişkili Lenfoid Dokunun Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoması.....	40
2.8.1.4.2. Primer Kutanöz Marjinal Zon Lenfoma.....	40
2.8.1.4.3. Nodal Marjinal Zon Lenfoma	40
2.8.1.4.4. Pediatrik Marjinal Zon Lenfoma.....	40
2.8.1.5. Foliküler Lenfoma(FL)	40
2.8.1.5.1. İn situ foliküler B hücreli Neoplazi.....	40
2.8.1.5.2. Foliküler Lenfoma.....	40
2.8.1.5.3. Pediatrik tip Foliküler Lenfoma	40
2.8.1.5.4. Duodenal tip Foliküler Lenfoma	41
2.8.1.6. Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma.....	41
2.8.1.6.1. Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma.....	41
2.8.1.7. Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)	41
2.8.1.7.1. İn situ Mantle Hücreli Lenfoma	41

2.8.1.7.2. Mantle Hücreli Lenfoma	41
2.8.1.7.3. Lösemik Nodal Olmayan Mantle Hücreli Lenfoma.....	41
2.8.1.8. Yavaş Seyirli B-Hücreli Lenfoma	41
2.8.1.9. Büyük B Hücreli Lenfoma.....	41
2.8.1.9.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), NOS	41
2.8.1.9.2. T hücreli/Histiyosit Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma.....	41
2.8.1.9.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma/Yüksek Gradel B Hücreli Lenfoma MYC ve BCL2 rearanjmanı ile Birlikte	41
2.8.1.9.4. ALK Pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma	41
2.8.1.9.5. Büyük B Hücreli Lenfoma IRF4 rearanjmanı ile Birlikte.....	41
2.8.1.9.6. Yüksek Gradel B Hücreli Lenfoma 11q Aberrasyonu ile.....	41
2.8.1.9.7. Lenfomatoid Granüloatozis.....	41
2.8.1.9.8. EBV Pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	41
2.8.1.9.9. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Kronik İnflamasyon İlişkili	41
2.8.1.9.10. Fibrin İlişkili Büyük B Hücreli Lenfoma.....	41
2.8.1.9.11. Aşırı Sıvı Yükleme ile İlişkili Büyük B Hücreli Lenfoma.	41
2.8.1.9.12. Plazmoblastik Lenfoma.....	41
2.8.1.9.13. Primer Büyük B Hücreli Lenfoma immunoprivilegedsites...	42
2.8.1.9.14. Primer Kutanoz Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi	42
2.8.1.9.15. İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma.....	42
2.8.1.9.16. Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma	42
2.8.1.9.17. Mediastinal Gri Zon Lenfoma.....	42
2.8.1.9.18. Yüksek Gradel B Hücreli Lenfoma, NOS.....	42
2.8.1.10. Burkitt Lenfoma.....	42
2.8.1.11. KSHV/HHV8 İlişkili B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar	42
2.8.1.11.1. Primer Efüzyon Lenfoması	42
2.8.1.11.2. KSHV/HHV8 Pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	42
2.8.1.11.3. KSHV/HHV8 Pozitif Germinotropik Lenfoproliferatif Hastalıklar	42
2.8.1.12. Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar İmmün Yetmezlik/Disregülasyon İlişkili	42

2.8.1.12.1. Hiperplazi Artışı İmmün Yetmezlik/Disregülasyon İlişkili..	42
2.8.1.12.2. Polimorfik Lenfoproliferatif Hastalıklar İmmün Yetmezlik/Disregülasyon İlişkili.....	42
2.8.1.12.3. Epstein- Barr Virüsü (EBV) Pozitif Mukokutanöz Ülser	42
2.8.1.12.4. Lenfoma İmmün Yetmezlik/Disregülasyon İlişkili.....	42
2.8.1.12.5. Doğuştan İmmün Sistem Hatası ile İlişkili Lenfoid Proliferasyon ve Lenfomalar	42
2.8.2. Hodgkin Lenfoma	42
2.8.2.1. Klasik Hodgkin Lenfoma.....	43
2.8.2.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma	43
2.8.3. Plazma Hücreli Neoplaziler	43
2.8.3.1. Plazmasitom	43
2.8.3.2. Plazma Hücreli Myelom	43
1.8.3.3. Plazma Hücreli Neoplaziler Paraneoplastik Sendromlar ile Birlikte	43
2.8.4. Matür T Hücreli ve NK Hücreli Neoplaziler	44
2.8.4.1. Matür T Hücreli ve NK Hücreli Lösemiler.....	44
2.8.4.1.1. T-Prolenfositik Lösemi	44
2.8.4.1.2. T-Büyük Granüler Lenfositik Lösemi	44
2.8.4.1.3. NK-Büyük Granüler Lenfositik Lösemi	44
2.8.4.1.4. Yetişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma	44
2.8.4.1.5. Sezary Sendromu.....	44
2.8.4.1.6. Agresif NK Hücreli Lösemi	45
2.8.4.2. Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoma	45
2.8.4.2.1. Primer Kutanöz CD4-Pozitif Küçük veya Orta T Hücreli Lenfoproliferasyonlar	45
2.8.4.2.2. Primer Kutanöz Akral CD8-Pozitif Lenfoproliferasyonlar.....	45
2.8.4.2.3. Mikozis Fungoides	45
2.8.4.2.4. Primer Kutanöz CD30-Pozitif T Hücreli Lenfoproliferasyonlar: LenfomatoidPapülozis.....	45
2.8.4.2.5. Primer Kutanöz CD30-Pozitif T Hücreli Lenfoproliferasyonlar: Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.2.6. SubkutanözPannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.2.7. Primer Kutanöz Gamma/Delta T Hücreli Lenfoma	46

2.8.4.2.8. Primer Kutanöz Periferal T Hücreli Lenfoma, NOS.....	46
2.8.4.3. İntestinal T Hücreli ve NK Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar.....	46
2.8.4.3.1. Gastrointestinal Sistemin Yavaş Seyirli T Hücreli Lenfoması	46
2.8.4.3.2. Gastrointestinal Sistemin Yavaş Seyirli NK Hücreli Lenfoproliferatif Hastalığı.....	46
2.8.4.3.3. Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma.....	46
2.8.4.3.4. Monomorfik Epiteliotropik İntestinal T Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.3.5. İntestinal T Hücreli Lenfoma, NOS	46
2.8.4.4. Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma.....	46
2.8.4.5. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.5.1. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.5.2. ALK Negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.5.3. Meme İmplant İlişkili Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma ...	46
2.8.4.6. Nodal T Foliküler Helper (TFH) Hücreli Lenfoma	46
2.8.4.6.1. Nodal TFH Hücreli Lenfoma, Anjiyoimmünoblastik Tip	46
2.8.4.6.2. Nodal TFH Hücreli Lenfoma, Foliküler Tip.....	46
2.8.4.6.3. Nodal TFH Hücreli Lenfoma, NOS	46
2.8.4.7. Periferal T Hücreli Lenfoma, NOS.....	47
2.8.4.8. EBV Pozitif NK ve T Hücreli Lenfoma	47
2.8.4.8.1. EBV Pozitif Nodal NK ve T Hücreli Lenfoma.....	47
2.8.4.8.2. Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma.....	47
2.8.4.8.3. Çocukluk Çağı EBV Pozitif T ve NK Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar.....	47
2.8.4.8.4. Sivrisinek Isırığı Şiddetli Allerjisi	47
2.8.4.8.5. Hidroa Vaksiniforme Lenfoproliferatif Hastalığı	47
2.8.4.8.6. Sistemik Kronik Aktif EBV Hastalığı.....	47
2.8.4.8.7. Çocukluk Çağı Sistemik EBV Pozitif T Hücreli Lenfoması (15)	47
2.9. HİSTİYOSİTİK PROLİFERASYONLAR	47
2.9.1. Depo Histiyosit Bozuklukları	47
2.9.2. Gaucher Hastalığı	47
2.9.3. Niemann-Pick Hastalığı.....	47

2.9.4. Langerhans Hücreli Histiyoitoz	48
2.10. METASTATİK TÜMÖRLER	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇLAR	97
7. KAYNAKLAR	100



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.Pansitopeni Nedenleri	8
Tablo 2.Akut Lösemilerin Sitolojik Özellikleri	16
Tablo 3.T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalıkların İmmünofenotipi	45
Tablo 4.Fibrozis derecelendirmesi	50
Tablo 5.İmmünohistokimya belirteçleri.....	51
Tablo 6.Endikasyonlar	55
Tablo 7.Cinsiyete göre endikasyonlar.....	56
Tablo 8. Ön Tanılar	57
Tablo 9.Cinsiyete Göre Ön Tanılar.....	58
Tablo 10.Tanılar.....	59
Tablo 11.Cinsiyete Göre Tanılar.....	60
Tablo 12. Retikülin Fibrozis Derecelendirmesi	65
Tablo 13.Normoselüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik bulgular	66
Tablo 14.Hiperselüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik bulgular	67
Tablo 15.Hiposelüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik bulgular	68
Tablo 16. Pansitopeni endikasyonu ile gelen ve ön tanısı olmayan vakalara verilen tanılar.....	69
Tablo 17.Bisitopeni endikasyonu ile gelen ve ön tanısı olmayan vakalara verilen tanılar.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Aplastik anemi (A, x10 HE) Hiposellüler kemik iliği (B, x10 HE) Normosellüler kemik iliği (C, x10 HE) Hipersellüler kemik iliği (D, x10 HE)	10
Şekil 2.	Nekrotik kemik iliği, x10 HE	12
Şekil 3.	Granülom yapısı (A,B, x20 HE) Granülom (C, x40 HE) İHK yöntemle çalışılan CD68 pozitif histiyositler (D, x40)	15
Şekil 4.	Karsinom infiltrasyonu; İlik mesafesinde, olağan kemik iliği hücreleri yanı sıra; iri hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler (A,x40 HE). B) İlik mesafesinde İHK yöntemle çalışılan Pansitokeratin pozitif epitelyal hücreler(B, X40 HE).	49
Şekil 5.	T Lenfoblastik Lösemi (A, x20 HE) T Lenfoblastik Lösemi, yer yer mitotik aktivitenin de izlendiği lenfoblastlar (B, x40 HE) T ALL, İHK yöntemle çalışılan CD3 ile kuvvetli boyanan lenfoblastlar (C, x40) T ALL, CD99 (D, x40)	71
Şekil 6.	B Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, ilik mesafesini tamamen doldurmuş diffüz paternde blastik infiltrasyon (A, x10 HE) B ALL, orta-büyük boyutlarda, nükleus/sitoplazma oranı artmış blastik hücre infiltrasyonu (B, x40 HE)	72
Şekil 7.	B lenfoblastik Lösemi, İHK yöntemle çalışılan B Hücre belirteçleri (A, x40 CD79a) (B, x40 CD19) (C, x40 CD20)	72
Şekil 8.	B lenfoblastik lösemi, İHK yöntemle çalışılan diffüz CD123 pozitifliği (A, x40) B lenfoblastik lösemi (B, x40 CD10)	73
Şekil 9.	Miyelodisplastik sendrom (A, x10 HE) MDS, megakaryositlerde displazi (hipolobülasyon, hiperlobülasyon, çıplak nükleuslar) (B, x40 HE) MDS (C, x40 MPO) MDS, eritroid seri öncüllerinde İHK yöntemle çalışılan CD71 diffüz kuvvetli pozitif boyanma (D, x40).....	74
Şekil 10.	Miyelofibrozis (A, x10 HE) Miyelofibrozis, megakaryositlerde displazi ve sayıca artış (B, x40 HE) Miyelofibrozis, artmış megakaryositlerde İHK yöntemle çalışılan CD61 pozitifliği (C, x40) Retikülin fibrozis derecesi:3, (D, x40)	75

- Şekil 11.** Akut Myeloid Lösemi (A, x10 HE) AkutMyeloid Lösemi, ilik mesafesini tamamen dolduran diffüz paternde atipik blastik infiltrasyon (B, x40 HE) AML, İHK yöntemle uygulanan CD33 diffüz pozitif boyanma (C, x40) AML, İHK yöntemle uygulanan CD123 yaygın pozitif boyanma (D, x40) 76
- Şekil 12.** Kronik Miyeloproliferatif Hastalık, hiperselüler görünümde kemik iliği (A, x20 HE) KMPH, tüm hücre serilerinde artış (B, x40 HE) KMPH, çok sayıda atipik megakaryosit (C, x40 HE) KMPH, retikülin fibrozis derecesi:3, (D, x40) 77
- Şekil 13.** Küçük lenfositik lenfoma/ Kronik lenfositer lösemi, hiperselüler görünümde ilik mesafesini dolduran hücreler (A, x10 HE) KLL/SLL, diffüz paternde hiperkromatik küçük nükleuslu dar sitoplazmalı küçük boyutta hücre infiltrasyonu (B, x40 HE) KLL/SLL,İHK yöntemle çalışılan CD43 pozitif lenfositler (C, x40) KLL/SLL, İHK yöntemle çalışılan Bcl2 yaygın pozitifliği (D, x40)..... 78
- Şekil 14.** KLL/SLL, CD20 pozitif lenfositler (A, x40) KLL/SLL CD5 pozitifliği (B, x40) KLL/SLL CD23 pozitif lenfositler (C, x40) 79
- Şekil 15.** Hodgkin lenfoma, hiperselüler görünümde ilik mesafesi (A, x10 HE) HL, eozinofilik zeminde olağan kemik iliği hücreleri yanı sıra binükleer atipik hücreler (B, x40 HE) HL, CD15 pozitifliği (C, x40) HL, yaygın CD30 pozitifliği (D, x40) 80
- Şekil 16.** Diffüz Büyük B Hücreleri Lenfoma, diffüz paternde lenfositik infiltrasyon (A, x10 HE) DBBHL, büyük boyutlarda geniş sitoplazmalı atipik lenfositik infiltrasyon (B, x40 HE) DBBHL, yaygın CD20 pozitif B lenfositler (C, x40) DBBHL, seyrek Mum1 pozitifliği (D, x40)..... 81
- Şekil 17.** Foliküler lenfoma, ilik mesafesini tamamen doldurmuş lenfositik infiltrasyon (A x10 HE) FL, diffüz paternde orta büyüklükte atipik lenfositler (B, x40 HE) FL, İHK yöntemle çalışılan diffüz kuvvetli CD20 pozitifliği (C, x40) FL, yaygın CD 10 pozitifliği (D, x40)..... 82
- Şekil 18.** Foliküler lenfoma, diffüz kuvvetli Bcl2 pozitifliği (A, x40) FL, lenfositlerde yaygın Bcl6 pozitifliği (B, x40) 83
- Şekil 19.** Mantle Hücreli Lenfoma, ilik mesafesinde hiperselüler görünümde atipik lenfositler (A, x10 HE) MHL, geniş şeffaf sitoplazmalı atipik lenfositik infiltrasyon (B, x40 HE) MHL, diffüz kuvvetli CD20 pozitif

	B lenfositler (C, x40) MHL, İHK yöntemle çalışılan yaygın CD5 pozitifliği (D, x40).....	84
Şekil 20.	Mantle Hücreli Lenfoma, SOX 11 diffüz yaygın pozitifliği (A, x40) MHL, bcl2 ile yaygın boyanma (B, x40)	85
Şekil 21.	Marjinal zon lenfoma (A, x40 HE) MZL, diffüz kuvvetli CD20 pozitifliği (B, x40) MZL, CD19 diffüz pozitif boyanma (C, x40) MZL, Bcl2 ile yaygın pozitiflik (D, x40)	86
Şekil 22.	Marjinal zon lenfoma, İHK yöntemle çalışılan negatif belirteçler (A, x40 CD5) (B, x40 CD23) (C, x40 Siklin-D1 (D, x40 SOX11).....	87



KISALTMALAR LİSTESİ

CRP	: C-Reaktif Protein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
Kİ	: Kemik İliği
İHK	:İmmünohistokimya
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
EDTA	: Etilen Diaminetetraasetik Asit
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
G-CSF	: Granülosit Kolonisi Stimüle Edici Faktör
CMV	:Sitomegalovirüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
TdT	: Terminal Deoksिनükleotidil Transferaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
NOS	:İleri Sınıflandırma Yapılamayan
AMML	: Akut Myelomonositik Lösemi
AMKL	: Akut Megakaryoblastik Lösemi
PAS	: Periodik Asit Schiff
TAM	: Geçici Anormal Miyelopoez
B-LBL	: B lenfoblastik Lösemi
B-ALL	: B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
T-ALL	: T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
ETP	: Erken T Prekürsör
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
NK	: Natural Killer
MPN	:Miyeloproliferatif Neoplazi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
PV	: Polisitemi Vera
EBV	: Epstein- Barr Virüsü
PMF	: Primer Miyelofibrozis
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma

MPO	: Miyeloperoksidaz
KMPH	: Kronik Miyeloproliferatif Hastalık
HL	: Hodgkin Lenfoma
HCL	: Hairy Hücreli Lenfoma
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
MHL	: Mantle Hücreli Lenfoma
LPL	: Lenfoplazmositik Lenfoma
APML	: Akut Promiyelositer Lösemi
HTLV-1	: İnsan T- Hücre Lenfotropik Virüs Tip 1
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
TLL	: T Lenfositik Lösemi
KLL/SLL	: Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
MM	: Multipl Myelom
TFH:T	: Foliküler Helper
FISH	: Floresan İn-situ Hibridizasyon
ACD	: Acit-Citrate-Dextroz
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
HE	: Hemotoksilen Eozin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trepan biyopsiler, son 100 yıldır hematolojik hastalıkların teşhisinde kullanılan en yaygın yöntemdir (1). Kemik iliği biyopsilerinin incelenmesi hematolojik hastalıklar başta olmak üzere hematolojik olmayan hastalıklar, nedeni bilinmeyen ateş ve enfeksiyöz hastalıklar açısından da vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Ayrıca kemoterapi ve kemik iliği nakli yapılan hastaların takibi için de değerlidir (1). Kemik iliği biyopsi endikasyonlarında başlıca faktörler sitopeni, hepatomegali ve splenomegalidir (2). Kemik iliği biyopsisi planlanan hastalarda klinik bulgular arasında CRP (C-Reaktif Protein), LDH (Laktat Dehidrogenaz), sedimantasyon yüksekliği, tam kan sayımında saptanan anomaliler, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, disproteinemi, kemik lezyonları dikkati çekmektedir (3, 4). Anemik hastalar çeşitli laboratuvar tahlilleri yapıldıktan sonra nedeni belirlenemediyse kemik iliği incelemesine gidilmektedir. Açıklanamayan ateş etyolojisi araştırılırken de hastalarda mikrobiyolojik kültür materyali elde etmek için kemik iliği incelemesi istenebilir (3). Kemik iliği incelemesi ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar ile nöroblastom ve diğer çocukluk çağı tümörleri gibi bazı hematopoetik olmayan maligniteleri olan yeni tanı almış hastalarda evreleme süreci için kullanılır. Romatizmal hastalıkların seyri sırasında hematolojik tutulum veya hematolojik malignitelerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsi incelemeleri, romatoloji klinik pratiğinde saptanan hematolojik bulguları açıklamak için de önemli role sahip olabilmektedir (4). İnflamatuvar romatizmal hastalığın seyrinde gelişen sitopeni, sistemik lupus eritematozus hastalığında veya makrofaj aktivasyon sendromunda görülen miyelofibrozis ve immün supresyon tedavi aşamasında izlenen kemik iliği deplesyonu incelemeleri kemik iliği biyopsisi endikasyonları içinde yer almaktadır (4). Bu sebeple biz de bu çalışmada Ocak 2017 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıklarında alınan ve bölümümüze gönderilen kemik iliği biyopsilerinin retrospektif değerlendirilmesini planladık. Hastaların klinik ön tanı ve biyopsi endikasyonları, klinik bulguları, yaş, cinsiyet, retikülin derecelendirmesi, histopatolojik bulgular ile histopatolojik tanılarınmarşivimiz kayıtlarından elde edilerek istatistiksel olarak incelenmesi düşünüldü. Bu çalışmanın amacı klinik ön tanı ve endikasyonları ile histopatolojik bulgu ve tanıların karşılaştırılması, uyum analizi ve hastalıkların görülme sıklığının dağılımının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ

Kemik iliği (Kİ) kor biyopsileri hücresel özellikleri, solid organ tümör metastazlarını veya hematolojik malign hastalıklara ait tutulumları ortaya koymak için yapılan önemli incelemelerdir .Biyopsi alınma işlemi invaziv bir yöntemdir .Biyopsi materyalleri tanıverme yanı sıra, hastalığın evresi, tedaviye yanıtının takibi açısından da önemli bilgiler sağlamaktadır. Kİ'den kor biyopsi ve aspirasyon yaymaları olmak üzere iki tip materyal alınır. Biyopsinin ve aspiratın birlikte değerlendirilmesi histopatolojik tanı için önemlidir .Biyopsinin büyüklüğü ve kalitesi doğru tanı ve klinik süreci etkilemektedir. Biyopsi materyalleri sadece morfolojik olarak değerlendirilmemektedir. Bu örneklerle immunhistokimyasal (İHK) boyamalar, moleküler tanı yöntemleri, flowsitometri, sitogenetik çalışmalarda uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin de sağlıklı olarak değerlendirilmesinde yeterli ve kaliteli biyopsi materyalleri gereklidir. Biyopsilerin yeterliliği ve kalitesi alan kişinin eğitimi ve becerisi yanı sıra hastanın bazı özelliklerine bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir. Biyopsiler genellikle posterioriliak kanat ya da sternumdan özel tru-cut iğnelerle alınmakta ve aspirasyon yapılmaktadır Biyopsilerde kemik trabekülleri ve trabeküller arasındaki konnektif doku, yağ hücreleri ve hematopoetik hücreler izlenmektedir .Kİ hücre tipleri işlevsel olarak hematopoetik, parankimal, stromal veya mezenkimal hücreler olarak sınıflandırılabilir .Aspirasyon yaymalarında ise trabeküller arasındaki ilik parçacıklarının çekilip lamellere yayılmasıyla hematopoetik hücrelerini tek tek görebiliriz .Kİ biyopsilerinin optimal koşullarda 15-25 milimetre (mm) arasında ve/veya 5-10 intertrabeküler alan içermesi gerektiği ve küçük biyopsi materyallerinin tanı için yeterli olmadığı belirtilmektedir(5).

2.1.1. Kemik İliği Biyopsi Endikasyonları

- Aspirasyonla yeterli örnek alınamaması durumunda
- Hücresellüğün değerlendirilmesi istendiğinde (Aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom)
- Fokal kemik iliği tutulumundan şüphelenilen durumlarda (lenfoma, myelom)
- Lenfoma ve Hodgkin hastalığının tanı, tutulum şekli ve evrenmesinde

- Miyeloproliferatif hastalıklar ve miyelodisplastik sendromda tanı ve kemik iliğinin durumunu belirlemede
- Fibroz ,seröz atrofi ve diğer stromal değişikliklerin belirlenmesinde
- Rezidüel normal hematopoezin değerlendirilmesinde
- Tedavi cevabının belirlenmesinde
- Kemik iliği transplantasyon öncesi kemik iliği durumunun tespitinde
- Demir depolarının değerlendirilmesinde
- Diğerleri: İnfeksiyonlar, granülomatöz hastalıklar, amiloidoz, vasküliter hastalıklar, sebebi bilinmeyen ateş, metabolik bozukluklar ve depo hastalıkları(6)

2.1.2. Kemik İliği Biyopsi İşlemi

Kemik iliği biyopsisi hematolojik hastalıklar, metastatik tümörler ile enfeksiyöz ve metabolik hastalıkların tanısında kullanılan rutin bir yöntemdir. Kemik iliği biyopsisinin yorumundaki deneyim patolog için değerli bir özelliktir. Kemik iliği örneğinin alınması ve hazırlanmasındaki sistematik yaklaşım optimum laboratuvar süreci ve incelenmesi için çok önemlidir. Bu süreç hastanın klinik doktoruyla, özellikle klinisyen biyopsi işlemini uygulayacak kişi ise, yakın diyalogu içermelidir.

Çoğu kemik iliği biyopsi iğnesinin tasarımı ile kullanımdaki prensip ve teknik benzerdir .Özellikle pediatrik hastalar için tasarlanmış küçük çaplıları da içeren farklı çaplarda lümene sahip iğneler vardır. Kullanıcılar iliak kanadın anatomisi konusunda detaylı bilgiye sahip olmalı ve kullanacağı biyopsi iğnesi için önerilen teknik konusunda eğitilmiş olmalıdır. Deneyimsiz bireyler yeterince deneyim kazanana kadar bu konuda tecrübeli klinisyenlerin gözetimi altında biyopsi alınmalıdır. Kemik iliği biyopsisi doğru kararı verme ve gerekli dikkat konusunda deneyim kazanmış, yeterli eğitime sahip kişilerin elinde güvenli bir işlemdir.

Kemik iliğinin işlem sürecinde kullanılan farklı bir çok yöntem, mikroskopik inceleme için çok iyi materyal sağlar. Kullanılan tekniği kişisel tercihler ve spesifik laboratuvar için uygunluk belirler. Burada tanımlanan yöntemler otörler tarafından önerilenlerdir.

Biyopsi yöntemi steril koşullarda hasta ya da poliklinik odasında uygulanabilir. Lokal anestezi biyopsi alanının üzerindeki deri ve periosta uygulanır. Biyopsi öncesi sedasyon, sıklıkla pediatrik hastalar ve işlem hakkında yüksek anksiyeteye sahip erişkinlerde faydalıdır. Posterior iliak kanat biyopsi için önerilen anatomik alandır. Anterior iliak kanat alternatif olarak kullanılabilir. Sternum biyopsi için hiçbir zaman kullanılmamalıdır. Kemik iliği aspirasyonu sternumda, sternumu delip geçmeyi önleyecek şekilde özel olarak tasarlanmış iğneler ile uygulanabilir. Bilateral iliak kanat biyopsileri lenfomalar ve metastatik tümörler gibi sıklıkla fokal olarak dağılan lezyonların tanısında hastalığı değerlendirmek için önerilir.

Biyopsi materyalini alır almaz fiksatife koymadan önce imprint yayma hazırlanmalıdır. Kemik iliği aspiratının elde edilemediği olgularda dokundurma preparatlar Romanowsky boyaları ile boyalı sitolojik inceleme için tek materyal olacaktır. Fiksatife bağlı olarak sitolojik detay farklı olmakla birlikte, biyopsi için farklı fiksatifler kullanılabilir. Fiksasyonu takiben materyal dekalsifiye edilir ve rutin histolojik işlem için takibe alınır. Kesitler 4µm 'den kalın olmamalıdır. Lezyonların küçük ve fokal dağılıma sahip olduğu düşünülen olgularda farklı seviyelere ait çok sayıda kesit hazırlanmalıdır. Ara kesitler histokimyasal ya da immünohistokimyasal (İHK) boyamalar için gerekli olduğunda kullanılmak üzere geçici süre ile saklanabilir. Çoğu olguda doğru hazırlanmış parafin bloklar, kemik iliği aspirasyon yaymaları ve uygun özel incelemeler ile birlikte tanı için yeterlidir. Bazı laboratuvarlar daha iyi sitolojik detay elde etmek için plastiğe gömülmüş biyopsileri tercih ederler .

Kemik iliği aspirasyon materyali tercihen aynı deri insizyon alanından girilerek biyopsi alanına birkaç milimetre mesafeden elde edilir. Aspirasyon materyalinin çoğu antikoagülan olarak ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 'ya konur. Geri kalanı hasta başı yayma hazırlamak için kullanılır. Hasta başı yaymalar hazırlanır hazırlanmaz kemik iliği aspiratları ve biyopsi materyali laboratuvara gönderilir. Laboratuvarda antikoagüle kemik iliği aspiratı sıvı ve partikül kısımlarına ayrılır. Yayma preparatlar santrifüj edilen kemik iliği sıvısının nükleuslu hücre tabakasından (buffyciat) ve partikülün ezme tekniği ile yayılmasıyla hazırlanabilir. Kalan partiküller çökertilir ve pıhtı kesiti hazırlamak için kullanılır(7).

2.1.3. Spesifik İşlemler

Kemik iliği, klinik bulgular iyi bilinerek incelenirse, mevcut materyalin morfolojik değerlendirme ve özel incelemeler için optimum kullanımı planlanabilir. Hematopatoloji uygulamalarının çoğunda tanıya yardımcı özel yöntemler yer alır. Bunlar histokimya, İHK, akım sitometri, sitogenetik/floresan in-situ hibridizasyon (FISH) ve farklı moleküler incelemelerdir. Morfolojik bulguların tanı için yeterli olduğu durumlarda farklı teknik yaklaşımların kullanılması her zaman gerekli değildir. Ancak ilave çalışmalar zamanla artarak sadece tanı için değil, aynı zamanda prognozu tahmin etmek ve optimum hasta yönetimi için de gerekli bilgiyi sağlamaktadır. Akım sitometri ya da moleküler incelemeler gerekli olduğu zaman EDTA, sodyum heparin ya da acit-citrate-dextroz (ACD) içeren tüplere alınmış kemik iliği aspiratı işlem için hemen gönderilir. Sitogenetik inceleme için antikoagülen olarak heparin tercih edilir. Kemik iliği aspirasyonunun elde edilemediği olgularda taze biyopsiden dökülerek elde edilen hücreler, akım sitometri, sitogenetik ve moleküler çalışmalar için kullanılabilir. Enfeksiyöz hastalıklarda mikrobiyolojik kültürler taze kemik iliği aspiratına ya da biyopsiye uygulanabilir (7).

2.2. HEMATOPOEZ VE KEMİK İLİĞİ HİSTOLOJİSİ

Çoğu bireyde kemik iliği toplam vücut ağırlığının %3,5-6 'sını oluşturur. Hematopoezin temel organıdır. Hücre çoğalması ve immünolojik etkileşim için ortam sağlayan hem primer hem de sekonder organdır. Kemik iliği hematopoetik hücreler ile yağ ve stromadan oluşur. Stroma, bağ doku ile arterioller, venüller, kapillerler ve sinüzoidlerin sistemini içeren vasküler yapılardan oluşmaktadır.

Hematopoez kemik iliğinde gebeliğin 3. ve 4. ayında başlar ve 6. aydan sonra esas yeri kemik iliğidir. Yaşamın ilk yılında, tüm aksial ve radial iskelette vardır. Yirmibeş yaşından sonra santral iskelet sisteminin yassı kemikleri ile femur ve humerus shaftlarının proksimal ¼ 'üne sınırlıdır .Hematopoezmiyeloid ve lenfoid olmak üzere iki temel hücre dizisinden oluşmaktadır. Ortak prekürsörleri kemik iliğinin pluripotent kök hücresidir. Miyeloid hücrelerin dört tipinin (granülositler, monositler, eritrositler ve megakaryositler) ve bazı lenfoid hücrelerin differansiyasyon ve matürasyonu kemik iliğinde olur. Bununla birlikte lenfositlerin

çoğunun differansiyasyon ve matürasyonu esas olarak kemik iliği dışındadır. Hematopoez belirli bir kemik iliği mikroçevresinde, kemik spikülleri ile çevrili boşluklardan oluşur. Trabeküler boşluklar dinamik bir ilişkiye sahip iki komponentten meydana gelir; stroma ve hematopoietik hücreler. Stroma, stromal hücrelerden ve laminin, fibronektin, trombospondin gibi protein matriksinden oluşur.

Miyeloid hücrelerin tüm tipleri bir ortak prekürsöre sahiptir. Tüm miyeloid seriler için morfolojik olarak tanınabilen en erken prekürsör blasttır. Nötrofiller kemik iliğinde iki fonksiyonel gruba ayrılabilir: mitotik ve depo havuzu. Erken prekürsörler (miyeloblastlar, promiyelositler ve miyelositler) 2-3 gün mitotik havuzda bulunur. Burada çoğalır ve matürasyon gösterirler. Mitotik havuzdaki hücreler genellikle paratrabeküler ve perivasküler lokalizasyonda bulunur. Sonraki matürasyonmetamiyelositler, bantlar ve segmente nötrofil lökositlerden oluşan depo havuzunda olur. Genel olarak hücreler depo havuzunda yaklaşık 5-7 gün kalır. Nötrofiller kana ve sonuç olarak dokulara ulaşmak üzere depo havuzundan ayrılır. Monositler nötrofillerle orijin olarak yakından ilişkilidir. Ancak matürasyon aşamaları daha az bilinmektedir. Histiyositler, monositlerin doku formu, kemik iliğinde sıklıkla görülmektedir. Eritroid prekürsörler kemik iliğinde matürleştikçe küçülür ve hemoglobinden zenginleşir. Erken prekürsörler rastgele dağınık genellikle perivasküler hücresel kümeler şeklinde bulunur. Immatürnükleuslu eritroid prekürsör retikülosit haline gelmek için nükleusunu atar. Retikülosit sitoplazma matürasyonunun devam ettiği son 1-2 günü kemik iliğinde geçirir. Megakaryositler, kemik iliğinde rastgele, tek tek dağınık olarak bulunur ve normal olarak paratrabeküler lokalizasyonda bulunmaz. Matürasyon gösterdikçe büyür ve lobları artar.

Kemik iliği lenfositlerin gelişimi ve immünolojik etkileşim için ortam sağlar. Kemik iliğinde, özellikle çocuklarda, değişen sayılarda B hücre prekürsörleri (hematogonlar) bulunur. Bununla birlikte, lenfosit gelişiminin çoğu kemik iliği dışında ve özellikle lenf nodlarında olur. Immünolojik belirteçler lenfoid matürasyon aşamalarını gösterebilir, fakat morfolojik gelişim evreleri miyeloid hücrelerde olduğu gibi lenfositlerde belirlenemez. Lenfositler erişkinlerde kemik iliği hücrelerinin yaklaşık %10 'unu oluşturur. Plazma hücreleri esas olarak perivasküler alanda bulunur ve kemik iliği hematopoetik hücrelerinin yaklaşık %1-2 'sini oluşturur.

Osteoblastlar ve osteoklastlar biyopsilerde kemik iliği trabeküllerinin endosteal yüzeyi boyunca bulunurlar, fakat çocuklar hariç normal aspirasyon yaymalarında nadiren görülürler. Birçok patolojik durumda aspiratta bulunabilirler. Mast hücreleri endosteal hücrelere komşu olarak ve perivasküler alanda bulunur ve normal kemik iliğinin küçük bir komponentidir (7, 8, 9)

2.3. KEMİK İLİĞİ SELLÜLARİTESİ

Kemik iliği sellülaritesinin değerlendirilmesi, birçok klinik durumda tanı ve tedavi için önemlidir. Bunlar sitopenilerin değerlendirilmesi, kemoterapi altındaki hastaların takibi ve kemik iliği transplant alıcılarında engraftmanın değerlendirilmesini içerir. Sellülaritenin değerlendirilmesinde biyopsi kesitleri, aspirasyon yaymalarına tercih edilir. Aspirasyon yaymaları hemodilüsyon ve teknik farklılıklardan etkilenir. Posterior iliak kanattan alınan biyopsiler genellikle hematopoetik kemik iliğinin sellülaritesini yansıtır. Bununla birlikte kemik iliğine olan lokal etkiler özellikle önceden uygulanan radyoterapi iliak kanadın ortalama kemik iliği sellülaritesini temsil etmemesine neden olabilir.

Yenidoğanda, hematopoetik hücreler iliak kemik iliği alanının yaklaşık %100 'ünü oluşturur. Yenidoğan döneminden sonra yaşamın ilk dekatında hematopoetik hücreler yaklaşık %80, yağ %20, oran 4/1 'dir. 30 yaşına kadar oran yaklaşık 1/1-1.2/1 olarak değişir. Hematopoetik kemik iliği ve kemik trabeküllerinin azalıp, yağ dokusunun arttığı yedinci dekata kadar sellülarite göreceli olarak stabil kalır. Aynı yaştaki farklı bireyler arasında sellülarite açısından anlamlı farklar vardır. Hematopoetik kemik iliğinin oranı kemiğin farklı alanlarında değişken olabilir; erişkinde, subkortikal kemik iliği alanı sıklıkla derin alanlara göre daha az sellülerdir. Bu bulgu yaşla birlikte belirginleşir (7, 10).

Tablo 1.Pansitopeni Nedenleri

• Kemik iliği yetmezliği
○ Aplastik anemi
○ Ciddi İnfeksiyonlar
○ Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS)
• İnefektif hematopoez
○ Megaloblastik anemi
○ Miyelodisplastik sendrom
○ AIDS
• Kemik iliği replasmanı/invazyon
○ Lösemi/lenfoma
○ Metastatik tümör
○ Miyelofibroz
○ Metabolik kemik hastalığı
○ Depo hastalığı
○ Granümatöz hastalık/infeksiyon hastalığı
• Periferik yıkım
○ Hipersplenik sendromlar
○ Diğer hastalıklar

2.3.1. Pansitopeni

Kan üç ana hücresel element içerir; eritrositler, lökositler ve trombositler. Bu üç komponentin de normal düzeyin altına düşmesine pansitopeni denir. Pansitopeninin çok sayıda nedeni vardır (Tablo 1) ve kemik iliği selüleritesi ile kompozisyonu nedene bağlı olarak farklıdır. Primer proliferasyon defektinin neden olduğu pansitopeni vakalarında kemik iliği genellikle hiposellülerdir. Hücrelerin artmış periferik kullanımı ya da yıkımını içeren inefektifhematopoez ve kemik iliği

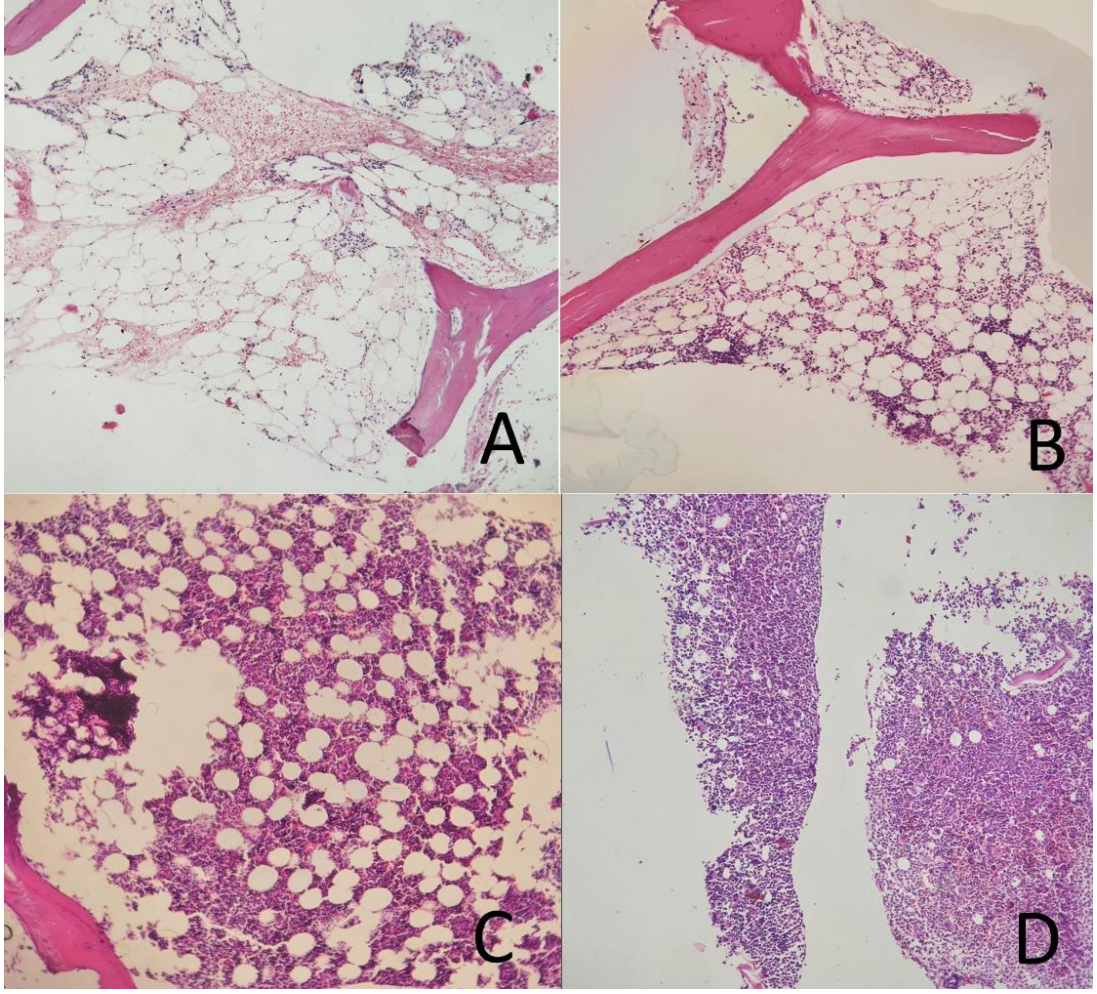
invazyonuna bağılı sitopenilerdenormosellüller ya da hipersellüler kemik iliğı görölür (7, 11).

2.3.2. Hiposellüler Kemik İliğı

Şiddetli aplastik anemide, kemik iliğı hematopoetik dokuda belirgin azalma ve eşlik eden kemik iliğı yağında artışla birlikte belirgin hiposellülerdir. Hemosiderin yüklü makrofajlar sıklıkla belirgindir. Lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücrelerinin oranı artmıştır. Lenfositler gevşek agregatlar ve nodüller oluşturabilir. Dağılık eritroid adalar, seyrek granüositler ve megakaryositler görülebilir. Rezidüel hematopoetik hücrelerin miktarı aplastik aneminin şiddetine göre değışir. Kemik iliğı kesitlerinin dikkatle incelenmesi spontan düzelme olasılığını tahmin etmeye yardım edebilir. Genellikle aplazi ne kadar şiddetli ise düzelme olasılığı o kadar düşüktür (7).

2.3.3. Hipersellüler Kemik İliğı

Hipersellüler kemik iliğinde hematopoetik doku artmış, yağ doku azalmıştır. Çoğu vakada hipersellülerite artmış kan hücresi ihtiyacına normal fizyolojik cevaptır. Fizyolojik durumlar infeksiyon hastalığında artmış granülopoez, hemolitik anemilerde ya da kan kayıplarında artmış eritropoezi içerir. Patolojik hipersellüleriteinefektifhematopoez, displastik hematopoez, lösemi, miyeloproliferatif sendromlar ve invaziv neoplazmlara bağılıdır. Hipersellüleritenin nedeni genellikle kemik iliğinin hücrel kompozisyonuna yansır (7).



Şekil 1: Aplastik anemi (A, x10 HE) Hiposellüler kemik iliği (B, x10 HE) Normosellüler kemik iliği (C, x10 HE) Hipersellüler kemik iliği (D, x10 HE)

2.3.4. Neoplastik Hastalıklarda Sellülarite

Kemik iliği sellülaritesini belirlemek lösemi ve diğer hematopoetik neoplastik hastaların tanısında ve yönetiminde önemlidir. Kemoterapiye cevap olarak kemik iliği sellülaritesindeki değişikliklerin değerlendirilmesi tedaviyi planlamada kullanılır. Akut lösemide, indüksiyon kemoterapisinin başarısının bulgusu, ilaçların sitotoksik etkilerine bağlı erken belirgin kemik iliği hiposellülaritesidir. Bu aşamada kemik iliği alanında esas olarak nekrotik doku ve proteinözdebri vardır. Diğer bulgular sinüzoidal dilatasyon, dejeneratif stromal değişiklikler, multiloküle yağ hücreleri ve artmış retikülin liflerini içerir. Periferik kanda belirgin sitopeni vardır. İndüksiyon kemoterapisinin ilk haftasında sellülaritede belirgin azalmanın olmaması kemoterapiye direncin ve kötü prognozun habercisidir.

Başarılı indüksiyonla normal kemik iliğinin rejenerasyonu tedavinin başlangıcından sonra ilk ya da ikinci haftada başlar. Büyüme faktörleri uygulanmazsa ilk olarak eritroid rejenerasyon ve takiben sırasıyla granülosit ve megakaryosit rejenerasyonu başlar. Granülosit koloni stimüle edici faktörle (G-CSF) tedavi edilen hastalarda granülosit proliferasyonu çok hızlı olur. Kemik iliği rejenerasyonu 2. ve 3. haftada hızlanır, kan değerleri düzelir ve bazı hastalarda 28. günde normal değerlere ulaşır (7, 12).

2.3.5. Kemik İliği Transplantasyonunu Takiben Sellülaritede Değişiklikler

Kemik iliği sellülaritesinin değerlendirilmesi hematopoetik kök hücre ya da kemik iliği transplant alıcılarının engraftmanı ve rejeksiyonun takibinde önemlidir. Genellikle değişikliklerin sırası kemik iliği ve kordon kanı ya da periferik kan kök hücre transplantlarında benzerdir. Değişiklikler daha önce tanımlanan kemoterapiyi taklit eden rejenerasyona benzer.

Allojenik transplantlarda transplante kemik iliğinin engraftmentinin ilk bulguları transplant sonrası 1. -2. haftada ortaya çıkar. Eritropoetin ve stimüle edici faktör gibi büyüme faktörü tedavileri rejenerasyon olayını hızlandırır ve sıralarını değiştirebilir. Çoğu hastaya transplantasyonu takiben hemen granülopoezi uyarmak için G-CSF verilir ve engraftment fazının erken döneminde çok sayıda iri promiyelosit ve miyelositlerde granülopoezde sola kayma ile sıklıkla dolaşan miyeloblastlar görülür. Transplantasyon sonrası 3. haftada engraftment genellikle belirgindir. Eritroid prekürsör kümeleri çok sayıda matürasyon gösteren granülosit prekürsörleri ile birlikte görülür. Megakaryositler dağınık seyrek görülebilir. 4-8 haftalar arası kemik iliği sellülaritesi artar ve kan değerleri normal ve ya normale yakın düzeylere ulaşır. Transplant sonrası 4. haftadan sonra kan değerlerinde düşme enfeksiyöz komplikasyonlar ve ya graft yetmezliğinin işareti olabilir. Neoplastik hastalığın nüksü genellikle daha geç ortaya çıkar (7, 12).

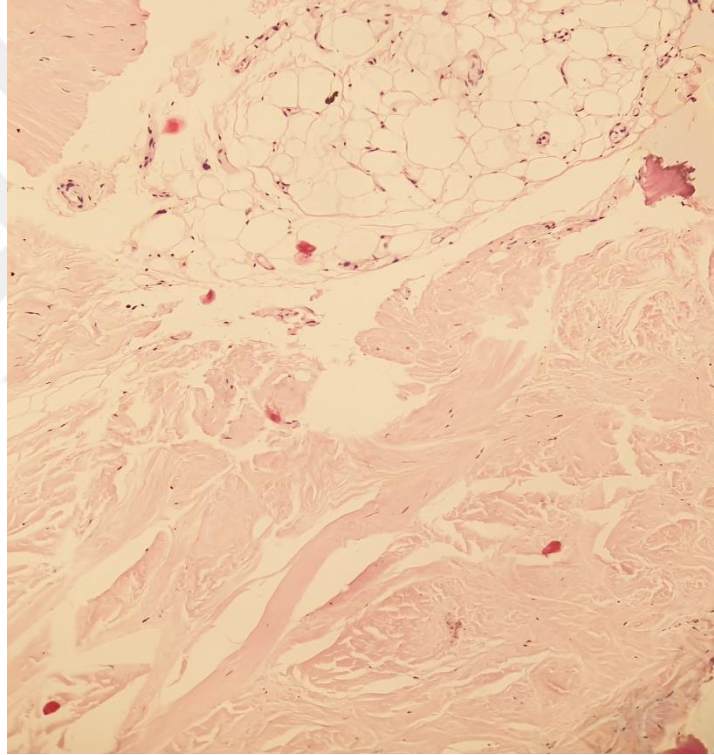
2.3.6. Seröz Atrofi

Seröz atrofi bazen yağ dokusunun jelatinöz transformasyonu olarak ifade edilir. Genellikle şiddetli malnütrisyonla birlikte görülür. Kwashiorkor, anoreksiya nervoza, kaşeksi ile diğer nedenlere bağlı açlıklar, ülseratif kolit, tüberküloz, kronik

renal hastalıklar, yaygın malignite ve AIDS'te bulunabilir. Hastalar genellikle anemiktir. Lökopeni ve trombositopeni olabilir. Kemik iliği hiposellülerdir(13).

2.3.7. Kemik İliği Nekrozu

Kemik iliği nekrozu infeksiyon hastalıkları, lösemi, lenfoma, metastatik tümörler, intravasküler koagülasyon, sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi ve diğer çeşitli hastalıklarda görülebilir. Nekroz kemik iliğinin geniş alanını ya da sadece fokal malign tümör ya da granülom alanını tutabilir. Yaygın kemik iliği nekrozu olan hastalarda altta yatan primer hastalık genellikle infeksiyon ve sepsisle komplikedir(7, 9).



Şekil 2. Nekrotik kemik iliği, x10 HE

2.4. KEMİK İLİĞİNİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI

2.4.1. Granülomlar

Granülomlar, kemik iliği biyopsilerinde tesadüfen ya da infeksiyon hastalıklarının ve nedeni bilinmeyen ateşin araştırılması sırasında görülebilir. Kemik iliği granülomlarının çoğunda infeksiyöz etyoloji gösterilemez. Buna rağmen gerekli

özel boyalar ve mikrobiyolojik kültürler uygulanmalıdır. İnfeksiyöz etyolojilerin olmadığı granülomların çoğu epitelioid histiositler, lenfositler, seyrek dev hücreler ve eozinofillerden oluşur.

Genellikle küçük fokal iyi sınırlıdır. Bu spesifik olmayan granülomlar, sarkoidoz, Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfomalar, ilaç reaksiyonları, çeşitli otoimmün hastalıklar, diğer maligniteler ve çeşitli birçok diğer durumda rapor edilmektedir. Hodgkin lenfomalı hastaların yüzde beşinde, non-Hodgkin lenfomalı hastaların %2-3'ünde granülom vardır.

İnfeksiyöz etyolojinin olduğu kemik iliği granülomları, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, bruselloz, tifo ateşi, Q humması ile infeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları ve herpeszosteri içeren viral enfeksiyonlarda bulunur. Belli enfeksiyonlar için patogonomik morfolojik bulgu yoktur. Nekroz mikobakteriyel enfeksiyonlar ve immün vaskülitlerin neden olduğu granülomlarda görülebilir. Mikobakterler ve funguslar için uygun histokimyasal boyalar ve kültürler her zaman uygulanmalıdır.

Penisilamin, klorpromamid, tolmetin ve amiadoron da dahil bir çok ilaç granülom oluşumu ile ilişkili olmasına rağmen en sık prokainamid ve sülfonaminler sebep olur (7, 9).

2.4.2. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda periferik kan ve kemik iliği anomalileri görülmesi mümkündür, bu tablo en sık sistemik lupus eritematosus (SLE) ile birliktedir. Buna romatoid artrit, mikst bağ doku hastalıkları, skleroderma, Sjögren's sendromu ve polimiyozit eşlik eder. Sitopeni sıklıkla görülür. Histopatolojik görülen en sık bulgular; çeşitli selülarite, megaloblastik değişiklikler, lenfoid agregatlar, plasmositozis, granülomlar, fibrozistir (9).

2.4.3. Reaktif Miyelofibrozis

Reaktif miyelofibrozis infeksiyöz ve metabolik hastalıklarda, neoplastik hastalıklarda, farklı fiziksel ve kimyasal etkenlere sekonder olarak ve otoimmün hastalığa sahip hastalıklarda görülebilir. Fibrozis primer hastalığın tuttuğu alana

sınırlıdır ve artmış retikülin liflerinden ya da farklı miktarda kollajenden oluşabilir (7).

2.4.4. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS)

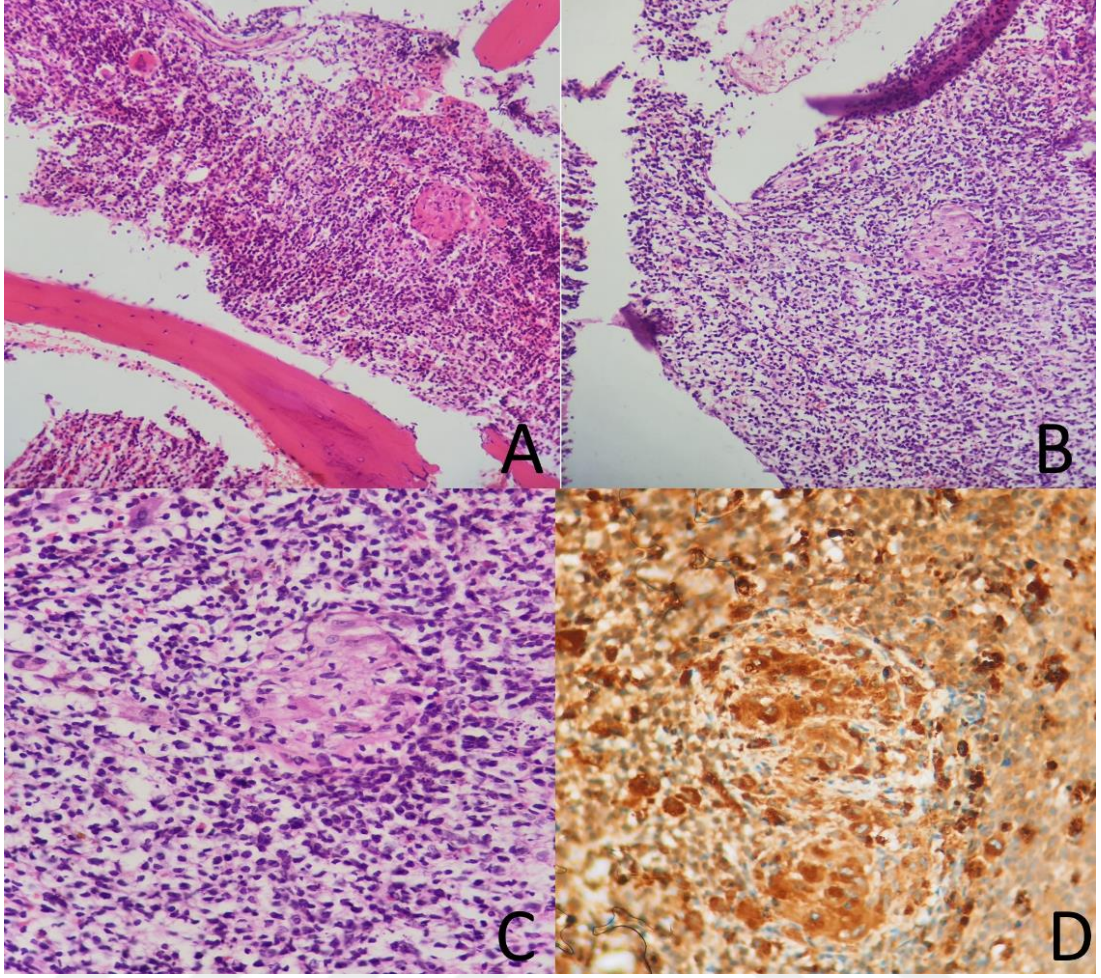
AIDS'li hastaların kemik iliğinde ve kanında sıklıkla farklı tiplerde patolojik değişiklikler gözlenir. Bunlar farklı sitopenileri, kemik iliği sellüleritesindeki değişiklikleri, inefektifhematopoezi, dispoezi, hiperkromatik ve çıplak megakaryosit nükleuslarını, artmış kemik iliği plazma hücrelerini, artmış histiyositler, seröz atrofi, reaktif polimorfik lenfositik lezyonları, reaktif germinal merkezleri, granülomları ve lenfoma tarafından tutulumu içerir. Hiçbiri AIDS için spesifik olmamakla birlikte birçoğunun birlikte görülmesi kuvvetle tanıyı düşündürür. Sıklıkla anemi, trompositopeni ve nötropeni izlenir.

Kemik iliği biyopsisi, sitopenisi olan, infeksiyöz hastalık semptomları, nedeni bilinmeyen ateş ve lenfoma şüphesi olan Human Immunodeficiency Virüs (HIV) ile infekte hastalarda uygulanabilir. Hastaların çoğu kronik olarak infektidir, beslenme bozukluğu vardır ve çok sayıda ilaç almaktadır. Bu ilaçların bir kısmı hematopoezi baskılayabilir ve displaziye neden olabilir.

AIDS'li hastalarda mikobakteriyel, histoplazma ve kriptokokal infeksiyonlar kemik iliğini özellikle tutmaya eğilimlidir, Pneumocystiscarinii nadiren bulunur. Granülomlar, histiositik gruplar, diffüz histiositikinfiltrat ve kemik iliği nekrozu görülebilir.

AIDS'li hastada dirençli "red cell" aplazi kronik parvovirüs B19 infeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kemik iliğinde seyrek dev eritroblastlar veya biyopsi kesitlerinde daha iyi görülen intranükleer inklüzyonlar içeren, sayıca normal, değişik derecelerde dispoeitik eritroid prekürsörlerin izlendiği "red cell" aplazi görülebilir.

AIDS'li hastalarda hem Hodgkin lenfoma (HL) hem de Hodgkin dışı lenfoma (NHL) insidansı artmıştır ve kemik iliği tutulumu sıktır. En sık görülen Hodgkin dışı lenfomalar Burkitt ve diffüz büyük B hücreli lenfomalardır (7, 9, 14).



Şekil 3. Granülom yapısı (A,B, x20 HE) Granülom (C, x40 HE) İHK yöntemle çalışılan CD68 pozitif histiyositler (D, x40)

2.5. AKUT LÖSEMİLER VE MİYELODİSPLASTİK SENDROMLAR

Akut Lösemiler:

Miyeloiddiferansiasyonuna ait özellikler gösteren lösemikblastları içeren akut miyeloid lösemi (AML) olgularında tanı sıklıkla kan ve kemik iliği morfolojik incelemesi ve seçilmiş sitokimyasal ve İHK boyaları ile konur. Bazı vakalar tanı için ilave çalışmalar gerektirir. Kötü diferansiye AML ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanı için tercihen akım sitometriye bağlı immünfenotiplendirme gerektirir.

Morfoloji:

Kan ve kemik iliği yaymaları ile biyopsi kesitlerinin morfolojik değerlendirmesi, lösemileri diğer neoplazmlar ve neoplazi dışı proliferasyonlardan,

AML'yi ALL'den ayırmada ve akut lösemilerin sınıflandırılmasında önemlidir. Rutin kan ve kemik iliği yaymalarında AML'yi ALL'den ayırmada yardımcı temel özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akut Lösemilerin Sitolojik Özellikleri

	Akut Miyeloid Lösemi	Akut Lenfoblastik Lösemi
Blast büyüklüğü	Büyük, sıklıkla uniform	Değişken, genellikle küçük veya orta
Sitoplazma	Orta derecede geniş, sıklıkla granül var	Sıklıkla dar, bazen kaba granüller olabilir
Auer Çubuğu	Olguların %60-70'inde var	Yok
Kromatin	Genellikle ince dağılmış	Kaba ya da ince
Nükleol	1-4, sıklıkla belirgin	Yok ya da 1-2, sıklıkla belirsiz
Diğer hücre tipleri	Matürasyon gösteren miyeloid hücrelerde displastik değişiklikler sık	Miyeloid hücreler displastik değil

Yorum yaparken tüm morfolojik özellikler birlikte değerlendirilmelidir. Sadece açıkça auer çubuğunun varlığı AML'yi ALL'den ayıran bir özelliktir. Biyopsi kesitleri akut lösemili olguların çoğunda belirgin olarak hipersellülerdir. Fakat bazen AML'de kemik iliği normosellüler hatta hiposellüler olabilir. Hematopoetik hücrelerin normal dağılımı ve matürasyonu kaybolmuştur. Kemik iliği geniş alanda immatür hücrelerle yer değiştirmiştir. Mitotik aktivite akut lösemide değişkendir. ALL'de blastlar AML'ye göre daha uniformdur. AML'de sitolojik bulgular miyeloblastların oranına göre ve diferansiyasyon paternine göre değişir. Miyelofibrozis hem AML'de hem ALL'de bazı olgularda görülebilir ve özellikle akut megakaryoblastik lösemide belirgindir(7, 9).

Sitokimya:

Miyeloperoksidaz ya da sudan black boyası ile non-spesifik esteraz boyasının birlikte kullanılması çoğu olguda önemli bilgi sağlar. Miyeloperoksidaz (MPO) ya da sudan black reaksiyonları AML'yi belirlemede en faydalı olanlardır. Nöron spesifik enolaz (NSE) boyası AML'de monositik komponenti belirler ve kötü diferansiye monoblastik lösemiye minimal diferansiye AML'den ve ALL'den ayırt eder(7, 9).

İmmünofenotip:

Lösemikblastlar morfolojik ve sitokimyasal olarak tanısal özelliklere sahip olmadığı zaman akım sitometri ile immünofenotipleme ALL ve AML ayırımında kullanılan birincil yöntemdir. İmmünofenotipleme, B ve T ALL ayırımında, mikst fenotipik akut lösemileri içeren nadir vakalarda ve minimal rezidüel hastalığın belirlenmesinde hayati öneme sahiptir. Blastların, progenitör hücre ilişkili antijenler terminal deoksिनükleotidil transferaz (TdT) ve CD34, T hücre ilişkili antijenler (CD2, yüzey ve sitoplazmik CD3, CD5,CD7) ve B hücre ilişkili antijenler HLA-DR, CD10,CD19,CD22,CD79a) açısından ekspresyonunun değerlendirilmesi ALL'li olguların hemen tümünü belirler ve sınıflandırır. Benzer şekilde miyeloid ilişkili antijenler için (CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD61, CD64 gibi) değerlendirme AML'li olguların çoğunu belirleyecektir. Antijen kaybı ya da aberan ekspresyon akut lösemilerde yayındır(7, 9).

Moleküler inceleme:

Akut lösemili hastaların tanısına ve yönetimine katkıda bulunur. Moleküler translokasyonlar ve gen mutasyonlarının belirlenmesi ile elde edilen bilgi, direkt olarak lösemilerin sınıflandırılmasına katkıda bulunur ve tedavi ve prognozda önemli bilgiler sağlayabilir (7, 9).

Akut Lösemilerin Sınıflandırılması:

Hematopoetik neoplazilerin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması akut lösemiler için kullanılan en yaygın sınıflamadır. Biyolojik olarak homojen ve klinikle uyumlu akut lösemi tiplerini tanımlamak için morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özellikleri bir araya getirir.

2.5.1. Akut Myeloid Lösemi

DSÖ sınıflandırmasında AML ve ilişkili prekürsör neoplazilerin 7 grubu vardır. Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olanlar daha homojen biyolojik ve prognostik özelliklere sahip olan AML'leri içerir. Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML, MDS'deki morfolojik özellikler ile sitogenetik anormalliklere sahip grubu tanımlar. Bu lösemiler primer veya var olan MDS'den ortaya çıkabilir.

2.5.1.1. Tekrarlayan Genetik Anormalliklerle Birlikte Olan Akut Miyeloid Lösemi

AML'yi diğer miyeloid neoplazilerden ayıran tanımlayıcı özellik kan ya da kemik iliğinde minimum %20 blast ya da blast eşdeğeri hücrenin varlığıdır. Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte bulunan AML kategorisinde yer alan 3 tip için %20 şartı aranmaz; bunlar t(8;21) ve inv(16) ile birlikte olan AML'ler ve akut promiyelositik lösemi (APML), t(15;17)'dir. Bu miyeloidneoplazmlarblast sayısı %20'nin altında da olsa akut lösemi olarak kabul edilir.

AML, t(8;21) RUNX1::RUNX1T1 füzyonu,karakteristik morfolojik, immünofenotip ve klinik bulgular gösterir ve AML'nin %8'ini oluşturur. Nötrofil serisinde belirgin displazi ve sıklıkla büyük auer çubuklu iri blastlar içerir. İmmünofenotipik olarak genellikle B lenfosit ilişkili antijenler CD19, PAX-5, CD79a aberanekspresyonu vardır, CD56 ekspresyonu sıktır. AML t(8;21) erişkin hastalarda iyi prognozla birlikte dir. Kötü prognoz faktörleri CD56 ekspresyonu ve KİT mutasyonlarıdır.

AML, inv(16) veya t(16;16) CBFβ::MYH11 füzyonu, kemik iliğinde artmış ve displastik eozinofillerle birlikte genellikle akut myelomonositik löseminin morfolojik özelliklerine sahiptir. Displastik eozinofiller çok sayıda büyük bazofilik granüllerle tanınır. Miyelomonositik lösemilerin %25'idir. Ekstramedüller hastalık sıklığı diğer bir çok AML tipine göre yüksektir.

Akut promiyelositik lösemi, t(15;17) PML::RARA füzyonu,AML'lerin yaklaşık %8'ini oluşturur. Lösemik hücre popülasyonu genellikle çok sayıda kırmızı-pembe sitoplazmik granül içeren anormal promiyelositlerdir. Granüller sıklıkla normalden daha büyük ve koyudur. Auer çubukları çok sayıda ve birbirine girmiştir. Hücrelerin çoğunun nükleusu böbrek şeklinde veya iki lobludur.

AML, t(9;11) KMT2A rearanjmanı, genellikle monoblastik, monositik veya myelomonositiktir ve sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkar.

AML, t(6;9) DEK::NUP214 füzyonu, sıklıkla birden çok seride displazi bulguları vardır. Bazofili sıktır. Prognosu kötüdür.

AML, inv(3) MECOM(EVİ1) rearanjmanı, primer olarak ya da MDS'yi takiben ortaya çıkar. Genellikle tanı anında platelet değerleri çok yüksektir. Kemik iliğinde megakaryositler sayıca artmıştır ve displazi vardır.

AML, t(1;22) RBM15::MRTFA füzyonu, akut megakaryoblastik löseminin nadir formudur. En sık yenidoğanda görülür. Beraberinde belirgin organomegali ve miyelofibrozis izlenir.

AML, BCR-ABL1 hastaların kronik lösemi kanıtı göstermediği bir de novoAML'dir. Daha sıklıkla yetişkin ve erkek hastalarda görülür.

AML, mutant NPM1 sıklıkla myelomonositik veya monositik morfolojiye sahiptir. En sık kadınlarda ortaya çıkar.

AML, mutant CEBPA AML'lerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Genellikle iyi prognozludur.

AML, mutant RUNX1 AML'lerin yaklaşık %4-16'sını oluşturur. Yaşlı hastalarda daha sıklıkla izlenir. Fanconi anemisi ve konjenital nötropenisi olan hastalarda sıklıkla RUNX1 mutasyonu izlenir.

AML, NUP98 rearanjmanı, anemi, trombositopeni, lökositoz ile seyreder. Blast hücreleri myeloperoksidaz pozitifdir. Prognozu kötüdür(7, 9, 15, 16).

2.5.1.2. Miyelodisplazi ilişkili Değişiklikler İçeren Akut Miyeloid Lösemi

MDS ilişkili değişiklikler içeren AML, MDS'li hastalarda da çıkabilir primer de olabilir. Bu löseminin sıklığı yaşla birlikte artar. Tüm AML'lerin üçte birini oluşturur. Kromozom 3,5,11 içeren translokasyonlar, blast sayısı %20 veya üzerinde ise MDS ilişkili değişiklikler içeren AML tanısı için yeterlidir. Prognoz genellikle kötüdür.

AML, diğer tanımlanmış genetik değişiklikler; AMLRUNX1T3(CBFA2T3)::GLIS2 füzyonu,AML KAT6A::CREBBPfüzyonu, AML FUS::ERG füzyonu,AML MNX1::ETV6 füzyonu, AML NPM1::MLF1füzyonu alt tipleridir (15, 16).

2.5.1.3. Akut Miyeloid Lösemi, İleri Sınıflandırma Yapılamayan(NOS)

Daha önce bahsedilen üç ana kategoriden birinde yer almayan AML vakaları AML, NOS olarak sınıflandırılır.

AML minimal diferansiye; morfolojik ve sitokimyasal olarak miyeloiddiferansiasyonaait net bulgu göstermez, blastların natürü immünofenotipik olarak belirlenir. Blastlar granülsüzdür, auer çubuğu içermez ve miyeloperoksidaz ve sudan black B negatiftir. CD13, CD33, CD117 gibi bir veya daha fazla panmiyelid antijen eksprese ederler ve diğer miyeloid seri ilişkili antijenleri de eksprese edebilirler. CD34 ve TdT diğer AML tiplerinden daha sık olarak belirlenir. Prognozu kötüdür.

AML, matürasyonsuz; AML vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Blastların toplamı kemik iliğinde eritroid seri dışındaki hücrelerin %90 veya daha fazlası olmalıdır. Blast nükleusu yuvarlak ve girintili olabilir. Bazı olgularda belirgin invaginasyon görülebilir. Sitoplazmik granülasyon belirgin olandan hiç olmayana kadar değişkenlik gösterebilir. Auer çubuğu yaklaşık %50'sinde bulunur. Auer çubuğu olmayanlarda, blastaların en az %3'ünde miyeloperoksidez veya sudan black B pozitif olmalıdır.

AML, matürasyonlu; AML, NOS'un en sık görülen tipidir, Her yaşta görülebilse de en sık yaşlı hastalarda izlenir. Kemik iliği blast oranı eritroid seri dışındaki hücrelerin %20-89'u arasındadır. Promiyelositlerden nötrofillere kadar matürasyon gösteren hücreler granülositseriye ait hücrelerin %10'dan fazlasını oluşturur. Monositler ve prekürsörleri %20'den azdır. Matürasyon gösteren nötrofiller genellikle dipslastiktir. Yaklaşık %70 vakada auer çubuğu izlenir. Eritroid ve megakaryosit öncülleri dispoez bulguları gösterebilir. Blastlar ve matürasyon gösteren granülositler, miyeloperoksidaz ve sudan black B pozitifdir. Prognoz değişkendir.

Akut myelomonositik lösemi (AMML); kemik iliğinde miyeloblastlar ve monoblastlar/promonositler sayıca %20 ya da daha fazladır, ancak miyeloblast, nötrofiller ve prekürsörler %80 ya da altındadır, monositik seriye ait hücreler %20

veya daha fazladır. Monositler kemik iliğinde %20'nin altında iken periferik kanda monositlerin sayısı 5000'nin üzerinde ise tanı hala AMML'dir. Granülositik ve monositik hücreleri içeren iki farklı immünofenotipik popülasyon vardır. Tanı anında ortalama yaş yaklaşık 50'dir. Lökosit değerleri sıklıkla belirgin olarak yüksektir. Organomegali, lenfadenopati, diğer organ tutulumları sıktır. Prognoz değişkendir.

Akut monoblastik ve monositik lösemi; lösemik hücrelerin %80 veya daha fazlasını monositik seri oluşturur. Akut monoblastik lösemi genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Monoblastlar orta genişlikte, peroksidaz negatif, sıklıkla ince azorofil granüller içeren değişken bazofilik sitoplazmaya sahiptir. Nükleus yuvarlaktır, retiküler kromatine ve bir veya daha fazla nükleole sahiptir. Akut monositik lösemi her yaş grubunda görülebilir. Lösemik hücreler arasında promonositik hücreler hakimdir, monositik diferansiyasyon ve matürasyona ait bulgular belirgindir. Nükleus ince kromatinli, katlantılı ya da serebriform görünümündedir. Sitoplazma monoblasta göre daha az bazofiliktir ve değişik sayıda azorofil granülleri içerir. Hemmonoblast hem de promonositler NSE pozitifdir. Monoblastlar genellikle miyeloperoksidaz negatiftir ancak promonositler zayıf ve ya orta şiddetli pozitiflik gösterebilir. Akut monoblastik ve monositik lösemide organomegali, lenfadenopati ve diğer organ tutulumları (gingiva, deri gibi) görülme olasılığı sıktır. Santral sinir sistemi tutulumu diğer AML tiplerine göre sıktır. Prognoz kötü ve orta arasında değişmektedir.

Pür eritroid lösemi; lösemik hücreler arasında eritroid prekürsörlerin hakimiyeti ile karakterizedir. Kemik iliği hücrelerinin %80'den fazlası eritroiddir bunun %30'dan fazlasını proeritroblastlar oluşturur. Dana önce eritroid/miyeloid tip olarak sınıflandırılan vakalar artık bu sınıfta yer almaktadır. Hücreler genellikle yuvarlak çekirdekli, ince kromatinli ve bir veya daha fazla nükleollü orta ve büyük eritroblastların varlığı ile karakterizedir. Sitoplazmaları periodik asit schiff (PAS) pozitif reaksiyon veren vakuoller içerebilir. Hücreler MPO ve Sudan black B negatiftir.

Akut megakaryoblastik lösemi (AMKL); AML'lerin %3-5'ini oluşturur. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülebilir. Lösemikblastların %50 ve fazlasını megakaryosit seri oluşturur. Megakaryoblastları içeren MDS ilişkili değişikliklerle birlikte AML vakalarını ve t(1,22) ya da inv(3) ve Down sendromu ilişkili vakaları

kapsamaz. Kan ve kemik iliği yaymalarında, megakaryoblastlar genellikle yüksek nükleer/sitoplazmik orana sahip orta büyüklükte ya da büyük hücrelerdir. Kromatin yoğun ve homojendir. Bazen vakuollü, dar, değişik derecelerde bazofilik sitoplazmaları vardır. Sıklıkla düzensiz sınırları olan sitoplazmalı olup atipik platelet tomurcuklarına benzer çıkıntılar izlenebilmektedir. Megakaryoblastlar MPO negatiftir, değişken oranda CD13, CD33, HLA-DR, CD71 ve yüksek oranda CD36 pozitifdir. Olguların hemen tümünde blastların bir kısmı megakaryosit spesifik antijenler CD41 ve CD61 pozitifdir.

Akut bazofilik lösemi; AML'nin nadir formudur. Akutbazofilik lösemi peroksidaz negatiftir. Granüller toludin mavisi ile metakromatik boyanır. CD13 ve CD33 gibi miyeloid antijenler genellikle pozitifdir. Prognozu kötüdür.

Miyelofibrozis ile birlikte akut panmiyelozis; esas olarak erişkinlerde nadiren de çocuklarda görülür. Hastalarda pansitopeni ve panmiyelozis vardır. Miyelofibrozisle birlikte akut panmiyelozis olguları MDS ilişkili değişiklikler içeren AML kriterlerini karşılamaz. Blastların yarısından azı megakaryoblasttır. Çoğunlukla retikülin fibrozis vardır, kollajen fibrozis daha azdır. Prognozu kötüdür(7, 15, 16, 17).

2.5.1.4. Miyeloid Sarkom

Ekstramedüller alanda neoplastik immatür miyeloid hücrelerden oluşan tümöral kitledir. Genellikle hastalar kemik iliğinde ve kanda miyeloid lösemnin bulgularına sahiptir. Miyeloid sarkomun en sık görüldüğü yerler periost altı kemik, deri, lenf nodları, orbita, spinal kanal ve mediastendir (7, 16).

2.5.2. Sekonder Miyeloid Neoplaziler

2.5.2.1. Tedavi İlişkili Miyeloid Neoplazmlar

Tedavi ilişkili AML ve MDS önceden kemoterapi ya da radyasyon tedavisi almış hastalarda ortaya çıkar. Alkile edici ilaçlar ve topoizomera II inhibitörleri en yaygın etkenlerdir. Alkile edici ajanlarla tedavi ile ilişkili olgularda, hastalar tipik olarak pansitopeni ve MDS bulguları ile ortaya çıkar. Kanda ve kemik iliğinde displastik hücreler belirgindir ancak miyeloblastlar %5'in altında olabilir. Miyelofibrozis, ring sideroblastlar ve hiposellülarite primer AML veya MDS'de

görülenden daha sıktır. Topoizomerez II inhibitörü içeren ilaçlar sıklıkla akut monositik veya myelomonositik lösemiye neden olur(15).

2.5.2.2. Herediter Mutasyonu Olan Miyeloid Neoplaziler

Miyeloid neoplazilerönceden trombosit fonksiyon bozukluğu ya daorgan disfonksiyonu olmadan

- ✓ Mutasyon CEBPA P/LP varyant
- ✓ MutasyonDDX41 P/LP varyant
- ✓ MutasyonTP53 P/LP varyant (Li-Fraumeni Sendromu)

Miyeloid neoplaziler platelet fonksiyon bozukluğu beraberinde

- ✓ MutasyonRUNX1 P/LP varyant
- ✓ MutasyonANKRD26 P/LP varyant (Trombositopeni 2)
- ✓ MutasyonETV6 P/LP varyant (Trombositopeni 5)
- ✓

Miyeloid neoplaziler organ disfonksiyonu beraberinde

- ✓ MutasyonGATA2 P/LP varyant
- ✓ Kemik iliği hatası sendromu
 - Siddetli konjenital nötropeni
 - Shwachman-Diamondsendromu
 - Fanconi anemisi
- ✓ Telomerez hataları
- ✓ Nörofıbrmatozis tip1, Noonansendromu ya da Noonansendromu benzerihastalıklar)
- ✓ Downsendromu
- ✓ Mutasyon SAMD9 P/LP varyant (MIRAGE Sendromu)
- ✓ Mutasyon SAMD9L P/LP varyant (SAMD9L)
- ✓ Biallenik mutasyonlar BLM P/LP varyant (Bloom sendromu)(15, 17)

2.5.2.3. Down Sendromu ile İlişkiliMiyeloid Proliferasyonlar

Down sendromlu küçük çocuklarda akut lösemi sıklığı belirgin olarak fazladır. Down sendromlu olmayan çocuklardan farklı olarak AML ve ALL benzer orandadır ve daha da fazlası AMKL indisansında belirgin artış vardır. Down sendromlu yeni doğanların yaklaşık %10'unda TAM(geçici anormal miyelopoez)ortaya çıkar. TAM kanda miyeloidblastların ve diğer immatürmiyeloid hücrelerin anormal artışıdır. TAM'da total lökosit ve blast sayıları hafiften belirgin artışa kadar değişkenlik gösterir. Tipik olarak proliferasyon gösteren belirgin

megakaryoblast komponenti vardır ve blast oranı kanda kemik iliğinden fazladır. Bu durum genellikle tedavi girişimi olmaksızın 2-14 haftada düzelir. TAM'lı hastaların %20-30'unda 1-3 yıl sonra AML ortaya çıkar ve genellikle AMKL'dir. AMKL morfolojik olarak TAM'a benzer ama tedavisiz düzelmez. İki olay arasındaki klinik fark başlangıç yaşıdır, AMKL yaşamın ilk ayında nadiren ortaya çıkar(7, 15, 16).

2.5.3. Serisi Tam Olarak Bilinmeyen Akut Lösemiler

Bu lösemilerde blastların morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik bulguları ne miyeloid ne de lenfoblastik olarak sınıflandırmak için yeterince spesifik değildir. Bunlar seriye spesifik diferansiyasyon antijen ekspresyon kaybının olduğu akut indifferansiye lösemiler olabilir. Hem miyeloid hem de lenfoblastik hücrelere ait morfolojik ve immünofenotipik özellikleri yansıtabilir. Bunlar biri miyeloid diğeri lenfoid karakteristiklere sahip farklı blast popülasyonlarını içeren iki seriye ait lösemiler ya da spesifik seriyi söylemenin mümkün olmadığı hem miyeloid hem de lenfoid özelliklerini yansıtan blastlardan oluşan iki fenotipli lösemiler olabilir. Karma fenotipe sahip akut lösemilerde 11q23 veya t(9,22) içeren kromozom translokasyonları izlenebilir (15, 16).

2.5.3.1. Genetik Anomaliler ile Birlikte Serisi Bilinmeyen Akut Lösemi

Mikst Fenotip Akut LösemiBCR::ABL1 füzyonu ile

Mikst Fenotip Akut Lösemi KMT2A rearanjmanı

Serisi Bilinmeyen Akut Lösemi diğer genetik anomaliler ile(15, 16)

2.5.3.2. İmmünofenotipi Tanımlanmış Olan Serisi Bilinmeyen Akut Lösemi

Mikst Fenotip Akut Lösemi B/miyeloid

Mikst Fenotip Akut Lösemi, T/miyeloid

Mikst Fenotip Akut Lösemi ,Serisi Bilinmeyen Akut Lösemi, NOS

AkutAndifferansiye Lösemi(15, 17)

2.5.4.Miyeloid/Lenfoid Neoplaziler

Miyeloid/Lenfoid neoplazi eozinofili ve rearanjmanlar ile birlikte

Miyeloid/Lenfoid neoplazi PDGFRA rearanjmanı ile birlikte

Miyeloid/Lenfoid neoplazi PDGFRB rearanjmanı ile birlikte
Miyeloid/Lenfoid neoplazi FGFR1 rearanjmanı ile birlikte
Miyeloid/Lenfoid neoplazi JAK2 rearanjmanı ile birlikte
Miyeloid/Lenfoid neoplazi FLT3 rearanjmanı ile birlikte
Miyeloid/Lenfoid neoplazi ETV6::ABL1 füzyonu ile birlikte
Miyeloid/Lenfoid neoplazidiğer tirozin kinaz gen füzyonları ile birlikte(15, 17)

2.5.5. Prekürsör Lenfoid Neoplaziler

Lenfoblastik tümörlerinin DSÖ sınıflandırması, immünofenotiplendirme ve sitogenetik/moleküler bulgulara dayanmaktadır ve önemli tedavi ve prognoz gruplarını belirlemektedir.

2.5.5.1. Prekürsör B Hücreli Neoplaziler

2.5.5.1.1. B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma,(NOS)

Tipik olarak küçük orta büyüklükte, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, dar sitoplazmalı, nükleusu yuvarlak veya oval, değişken sayıda hücrede girintili veya kıvrık nükleer özellikleri olan, kromatini kaba retiküler ve homojen, primer olarak nodal ya da ektranodal tutulum yapabilen B hücre kökenli bir neoplazmdir. Genel olarak lenfoma terimi, kan ve kemik iliği tutulumuna dair hiç ya da çok az kanıt olduğunda kitle ile sınırlı olgularda kullanılır. Lösemiye tanımlamak için kemik iliğinde >%25 blast varlığı tedavi protokolünde önemlidir. %20'den az blast varlığında lösemi tanımından kaçınmak gerekir.

Vakaların %75'i 6 yaşından küçük çocuklardır. Tanım gereği B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) olarak sınıflandırılan tüm vakalarda kemik iliği tutulumu mevcuttur ve genellikle periferik kan tutulumu da izlenir. Ekstramedüller tutulum yaygındır, özellikle merkezi sinir sistemi, lenf nodları, dalak, karaciğer ve testislertutulur .B lenfoblastik lösemi/ lenfomada (B-LBL) en sık görülen tutulum yerleri deri, yumuşak doku, kemik ve lenf nodlarıdır.

B-ALL'delenfoblastlar CD19, CD22, CD79a, CD24, CD10 gibi çeşitli B lenfosit ilişkili antijen kombinasyonları ile, CD9 ve CD34, TdT, HLA-DR, CD38 ve CD45'i içeren spesifik olmayan antijenleri eksprese eder.

Çocuklarda iyi prognozlu seyreder(7, 15, 16, 18).

2.5.5.1.2. B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, Tekrarlayan Genetik Anormallikler İçeren

B-ALL t(9;22) (q34; q11), BCR/ABL1,kromozom 9q34 üzerinde bulunan sitoplazmik tirozin kinaz geni ABL ve kromozom 22q11'de bulunan BCR arasında bir karşılıklı translokasyon ortaya çıkar. t(9;22) ALL'li çocukların %3-5'inde yetişkinlerin %30'unda lenfoblastlarda bulunur, yetişkin yaştaki ALL'lerde en sık görülen yapısal anomalidir. Tanımlanmış sitolojik özellikleri yoktur ancak diğer B-ALL'lerden daha yüksek oranda, daha belirgin nükleollü büyük blastlar görülmektedir ve sitoplazmik granüller daha yaygın görülür. t(9;22) ALL, yaşlı olgularda ve yüksek lökosit sayısı ve daha sık organomegali ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile karakterizedir. Hem çocuk hem de erişkinlerde prognozu kötüdür.

B-ALL t(v;11q23) KMT2A reanjanı; ALL'si olan infantların %80'inde ve daha büyük çocukların %10'unda bulunur. ALL t(4;11)'de lökosit sayısı genellikle belirgin yüksektir, kan ve kemik iliği yaymalarında belirgin sitolojik özellik yoktur. KMT2A reanjanı bir yaşın altındaki çocuklarda, belirgin yüksek lökosit sayısı ve nispeten yüksek riskli klinik özellikler ile önemli ölçüde ilişkilidir.

B-ALL t(1;19) (q23;p13. 3) TCF3- PBX1 prekürsör B-ALL'li çocuklarda konvensiyonel sitogenetik tarafından belirlenen en sık lokasyondur. Lenfoblastların immünofenotipi homojen CD19, CD10, CD9 ekspresyonu, CD34 negatifliği ve ya CD20 düşük ekspresyonu ile karakterizedir.

B-ALL t(12;21) (p13. 2;q22. 1) ETV6-RUNX1, segmentlerin çok küçük olması nedeniyle klasik sitogenetik karyotipleme ile genellikle bulunamayan bir translokasyondur. Bu translokasyon moleküler teknikler ile tanımlanır. Çocukların %16-39'unda yetişkinlerin %3-4'ünde bulunmaktadır ve çocukluk çağı ALL'de en sık görülen yapısal kromozal anomalidir. CD10 ve HLA-DR ekspresyonu, CD9 ve CD20 negatifliği ile CD13 ve CD33 gibi miyeloid ilişkili antijenlerin sıklıkla ekspresyonu karakteristiktir. Prognozu çok iyidir.

B-ALL hiperdiploidi içeren; prekürsör B-ALL'li çocukların %25-30'unda ve yetişkinlerin yaklaşık %5'inde bulunur. Çocuklarda >50 hiperdiploidi klinik özellikleri daha iyidir ve mükemmel bir prognoz ile ilişkilidir.

B-ALL hipodiploidi içeren; olguların %2-9 unda mevcuttur. Bunların çoğunda 45 kromozom vardır, çocuklarda çoğunlukla kromozom 20 kayıptır. <45 kromozomlu hipodiploidi, çocuklarda kötü prognoz ile ilişkilidir.

B-ALL t(5;14) (q31. 1;q32. 1) IGH/IL3 hipereozinofili ile karakterize nadir bir kategoridir. Artmış IL-3 muhtemelen kemik iliğinde eozinofillerin artan üretimi tetikler. Hipereozinofilik sendrom belirtileri öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, deri döküntüsü, pulmoner infiltrasyon, BOS'ta eozinofili, splenomegali ve lenadenopati yaygındır. Eozinofili genellikle tam remisyon ile düzelir. Kötü prognozlu ve yüksek riskli bir hastalıktır.

B-ALL BCR-ABL1 benzeri; ALL'li hastaların %10-25'inde görülür. Down sendromlu çocuklarda CRFL2 translokasyonlu B-ALL sıklığı yüksektir. Blastlar genellikle CD19 ve CD10 pozitifdir. Genellikle kötü prognozlu seyrederek.

B-ALL iAMP21 ile birlikte; B-ALL vakalarının %2'sini oluşturur. Çocuklarda daha sık görülmekle birlikte büyük çocuklarda düşük lökosit değerleriyle beraber görülmektedir. Prognozu kötüdür.

B-ALL ETV-RUNX1 benzeri; B-ALL'lerin %1-3'ünü oluşturur. Sıklıkla çocukluk çağında görülür. Tanımlanmış hasta sayısı çok az olduğu için prognoz hakkında yorum yapılamamaktadır.

B-ALL TCF3-HLF füzyonu; B-ALL'li hastaların %1'den azdır, bu vakaların da çoğu çocuk hastadır, yetişkin hastalarda çok az tanımlanmıştır. Prognozu kötüdür (7, 15, 16, 17).

2.5.5.1.3. B-ALL Diğer Tanımlanmış Genetik Değişiklikler İle Birlikte

- a. B-ALL DUX4 rearanjmanı ile birlikte
- b. B-ALLMEF2D rearanjmanı ile birlikte
- c. B-ALL ZNF384 rearanjmanı ile birlikte
- d. B-ALL PAX5alt

- e. B-ALL PAX5 p. P80R
- f. B-ALL NUTM1 rearanjmanı ile birlikte
- g. B-ALL MYC rearanjmanı ile birlikte(15)

2.5.5.2. Prekürsör T Hücreli Neoplaziler

2.5.5.2.1. Erken T-Prekürsör Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

Başvuru anında sitopeni ve ekstramedüller hastalık belirtileri izlenir. Genellikle lökosit değerleri düşük olarak tespit edilmiştir. Çocuklarda T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) vakalarının %12-17'sini, yetişkin hastalarda %22-40'ını oluşturur. İmmünohistokimyasal yöntemle CD3 sitoplazmik pozitif, CD1a ve CD8 negatif, CD5 negatif ya da zayıf pozitif, 1 veya daha fazla miyeloidbelirteç(CD11b, CD13, CD33, CD65, CD117) ve/veya kök hücre belirteci (CD34, HLA-DR) pozitif olarak izlenir. CD123 pozitifliği de izlenebilmektedir. MPO negatiftir.

Diagnostik Kriterler;

1. Lenfoblastik lösemi/lenfoma morfolojisi
2. Blast hücreleri erken T prekürsör (ETP) immünofenotipinde izlenir;
 - a) CD3 sitoplazmik pozitifliği
 - b) CD1a ve CD8 ekspresyon kaybı (<%5 pozitif blast)
 - c) CD5 ekspresyon kaybı veya zayıf pozitifliği (<%75 pozitif blast)
 - d) Miyeloid(CD11b,CD13,CD33,CD65,CD117) ve/veya kök hücre (CD34, HLA-DR) belirteçlerinden 1 veya daha fazlasının pozitifliği ($\geq$ %25 pozitif blast)
 - e) Miyeloperoksidaz negatifliği

Prognozugenellikle çocuk ve yetişkinlerde benzerdir ve kötüdür (7, 15).

2.5.5.2.2. T Lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma

T-ALL'li çocukların ortanca yaşı B-ALL vakalarından daha büyüktür ve hastaların büyük bir kısmı yetişkindir, olguların %80'i erkektir. Ekstramedüller tutulum daha sık izlenmektedir. Belirgin lökositoz vardır.

Kemik iliği biyopsi görünümü B-ALL ile benzerdir ancak bazı T-ALL olgularında lenfoblastlar kıvrıntılıdır, bir BBA'da (büyük büyütme alanı) B-ALL'nin yaklaşık iki katı kadar mitoz sayısı mevcuttur.

İmmünofenotipik olarak T-ALL'de izlenen lenfoblastlar CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 gibi çeşitli T hücresi ile ilişkili antijenler yanı sıra diziye özgü olmayan CD45, CD34, TdT gibi antijenler eksprese eder. Çocuklarda neredeyse tüm T-ALL olgularında CD7, CD5 ve CD2 olmak üzere bir ya da daha fazla antijen pozitifliği vardır. CD3 T lösemilerin en spesifik antijeni olsa da T-ALL vakalarının yarısından fazlasında hücre yüzeyinde eksprese olmaz fakat çoğu olguda sitoplazmik CD3 pozitifliği vardır. TdT vakaların %90'ında pozitifdir. CD34 B-ALL çocuklara oranla az olup yetişkin vakaların yaklaşık üçte birinde pozitiflik izlenmektedir. TdT T hücreli lösemi/lenfomaları periferik T hücreli neoplazmlardan ayırt etmede değerlidir.

Erken T hücreli prekürsör lösemi, çok yüksek riskli bir ALL olup, bu lösemilerin kök hücre benzeri özelliklerini koruyan timositlerin bir alt kümesini oluşturan erken T prekürsör hücreden köken aldığı düşünülmektedir. CD1a (-), CD8 (-), CD5 zayıf pozitif boyanarak kök hücre/miyeloid antijenler ve erken T hücre prekürsör ilişkili gen ekspresyonu ile farklı bir immünofenotipe sahiptir (15, 16).

2.5.5.3. Natural Killer (NK) Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

NK lenfoblastik lösemi/lenfoma tanımlaması literatürde çok zor olmuştur, bunun en büyük sebebi CD56 ekspresyonuna bağlı vakaların NK lösemi olarak rapor edilmesidir. Aslında bu vakaların bir çoğunun blastik plazmositoid dentritik hücreli neoplazm olduğu anlaşılmıştır. Erken dönemde NK hücresi progenitörleri hiçbir spesifik antijen içermez veya CD7, CD2hatta CD5ve cCD3-epsilon dahil T-ALL'de görülenlerle benzer belirteçler izlenir. Bu nedenle T-ALL ve NK hücreli lösemi ayırımı yapmak çok zor olabilir(7, 15, 16).

2.5.6. Miyelodisplastik Sendrom

MDS hematopoetik hücrelerin geri dönüşümsüz sayısal ve nitelik kusurları ile kendini gösteren, düzensiz ve etkisiz hematopoez ile sonuçlanan bir kemik iliği kök

hücre hastalığıdır. Çoğu hasta 50 yaş üzeri olsa da genç yetişkinler ve çocukları da etkileyebilir.

Bazı hastalarda şiddetli displastik değişiklikler ve artan miyeloblast mevcuttur, ve bu doğrudan MDS tanısına götürebilmektedir. MDS'nin daha agresif tiplerinin ve AML'nin klinik ve morfolojik ayrımı genellikle zordur. İkisinin ayırt edilmesinde kriter, kan ve kemik iliğindeki miyeloblast yüzdesidir; %20 ya da daha fazla miyeloblastlar varsa AML tanısı konmaktadır. MDS hastalarının yaklaşık üçte birinde aylar sonra AML gelişir.

MDS'de kemik iliği genellikle hiperselülerdir. Ancak normoselüler hatta hiposelüler görünüm akut lösemiden daha yaygındır. Proliferatif hücrelerin çoğu erken aşamada olgunlaşma gösteren miyeloid hücrelerdir. Panmiyelopati belirgin olabilir ya da bir hücre tipinin anormallikleri baskın olabilir. Refrakter anemide, genellikle çarpıcı eritroid hiperplazisi ve yüksek depo demiri yaygındır. MDS'nin agresif formlarında tüm kemik iliği hücre dizileri etkilenebilir ve sıklıkla immatür hücrelerin artışı vardır. Bazı durumlarda, miyeloblastlar ve promyelositler, olağan paratrabeküler alandan uzakta kümeler halinde bulunur. Artmış ve displastik megakaryositler bir çok vakada bulunur. Hastaların bir kısmında, biyopsilerde artmış retikülün izlenmektedir.

Akut lösemide olduğu gibi kemik iliği sitogenetik çalışmaları tanı ve prognoz göstergesi olarak önemlidir. Kemik iliğinde klonal anormal sitogenetiksitopeni, displazi MDS tanısını destekleyen çok güçlü kanıtlardır. MDS için spesifik hiçbir sitogenetik değişiklik yoktur. Hastaların çoğunda tekrarlayan kromozom kaybı vardır fakat AML'den daha az olmakla birlikte translokasyon ve inversiyon da bulunabilir. MDS hastalarında sık yinelenen kromozom defektleri, kromozom 5 veya 7, +8, 20q-tam veya kısmi kaybı ve karmaşık kromozom anomalileri şeklindedir. Tek başına veya kombinasyon halinde 5q- en sık defekt olduğu izlenmektedir (7, 15, 16, 19).

2.5.6.1. Tek Seride Displazi İçeren MDS

Etkisiz hematopoez ve tek bir dizide (eritropoez, granülopoez, megakaryopoez) izlenen displazidir. Refrakter anemi sıklıkla ve anemi, retikülositopeni ve kemik iliğinde eritroid hiperplazi ile karakterizedir. Nötrofil ve trombositlerde displastik değişiklikler izlenmez. Miyeloblastlar periferik yaymada

izlenmez. Kemik iliği çoğu durumda eritroid hiperplazi nedeniyle hiperselüler veya normoselülerdir, bazen kemik iliği hioplastiktir. Diseritropoez olabilir ancak şiddetli değildir. Ring sideroblastlar nadir izlenir. Disgranülopoezis ve dismegakaryopoezis yoktur. Miyeloblastlar kemik iliğinde %5'den azdır (7, 16).

2.5.6.2. Ring Sideroblastlar İçeren MDS

Kemik iliğinde eritroblastların %15 ya da daha fazlasında ring sideroblast izlenir. Normal eritrositler ile mikrositik ve hipokrompoikilositoz içeren dimorfik anemi sık bulunur. Nötropeni ve trombositopeni gözlenmez ya da çok azdır, her iki dizide de displazi izlenmez. Miyeloblastlar periferik kanda izlenmez. Hafif- orta derecede diseritropoez olabilir ancak granülosit ve megakaryositlerde displastik değişiklik izlenmez (7, 16).

2.5.6.3. Birden Fazla Seride Displazi İzlenen MDS

Kanda bir ya da daha fazla hücrede sitopeni ve iki ya da daha fazla miyeloid dizide %10 ya da daha fazla displastik değişiklikler bulunmaktadır. Kemik iliği ve kanda miyeloblastlar sırasıyla <%5 ve <%1'dir. Bazı durumlarda disgranülopoez ve dismegakaryopoez temel anomalilerdir (7, 16).

2.5.6.4. Artmış Blast İçeren MDS

Pansitopeni veya bisitopeni bu tipin özelliğidir. Displastik değişiklikler eritrosit, granülosit ve trombositlerde yaygın görülmektedir. Çekirdekli kırmızı kan hücreleri miyeloblastları da içeren immatür granülositler, zaman zaman mikromegakaryositler kan yaymalarında bulunabilir. Miyeloblastlar kanda lökositlerin %19 kadarını teşkil edebilir.

Kemik iliği normoselüler veya hiperselüler olup granülositer veya eritroid hiperplazi mevcuttur. Miyeloblastlar ez az %5 olup %20'nin altında olmak şartıyla artmıştır. Auer çubukları mevcut olabilir. Disgranülopoezis genellikle belirgindir. Biyopsi kesitlerinde megakaryositik kümeler ile megakaryositik hiperplazi

görülebılır. Bu tipi diğerlerinden ayırt eden özellikler, pansitopeni ya da bisitopeni derecesi, birden fazla hücre dizisinde izlenen displastik değişiklikler ve kan veya kemik iliğinde $\geq 5\%$ miyeloblastların varlığıdır (7, 16).

2.5.6.5. İzole del (5q) İçeren MDS

Makrositer anemi, sıklıkla trombositoz, eritroblastopeni, nükleer hipolobülasyon gösteren megakaryosit hiperplazisi ve izole intertisyel kromozom 5 delesyonu ile karakterizedir. 5q- sendromu ağırlıklı olarak yaşlı kadınlarda bulunur(7, 16).

2.5.6.6. Çocukluk Çağı MDS

Çocuklarda en sık görülen MDS, tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturan çocukluk çağı refrakter sitopenisidir. Kalıcı sitopeni, kemik iliğinde 5% 'ten daha az ve kanda 2% 'den daha az blast ile karakterizedir. Displastik değişiklikler iki farklı dizide ya da tek bir dizide hücrelerin $>10\%$ bulunmaktadır. Olguların yaklaşık 75% 'inde kemik iliği genellikle hiposelülerdir(7, 15).

2.5.6.7. Sınıflandırılmayan MDS

Olgular genellikle üç nedenden biri kaynaklı bu tipte yer alırlar; tek bir seriyi tutan MDS özellikleri sergileyen ancak kanda $\geq 1\%$ blast olan olgular, tek bir seriyi tutan MDS dışında başka türlü sınıflandırılmayan ancak pansitopeni olan olgular, sitopenileri ve MDS için tipik sitogenetik anormallikleri olan ancak herhangi bir dizide displazi kanıtı olmayan olgular (7, 16).

2.6. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Klonal hematopoetik kök hücrelerden haynaklanır. Bunlar bir veya daha fazla miyeloid kökenli otonom proliferasyonu sonucu kanda lökosit, eritrosit ve/veya trombosit sayısında artış ile karakterizedir. Kan sayımında yükseklik genellikle belirgindir. Klinik, moleküler, sitogenetik ve histopatolojik bir tablodur (20).

2.6.1. Kronik Miyeloid Lösemi, BCR-ABL1 pozitif

Genellikle Kronik Miyeloid Lösemi (KML) tanısı periferik yaymanın incelenmesi ile konulur. Miyeloblasttan parçalı nötrofillere kadar tüm nötrofil

serisini içeren belirgin bir lökositoz vardır, en çok nötrofil miyelosit ve parçalı nötrofiller izlenir. Miyeloblastlar genellikle lökositlerin <%5'dir. Tüm hastalarda bazofili vardır ve trombosit sayısı olguların yarısından fazlasında yüksektir.

KML'de kemik iliği genellikle yağ dokusunun tam olarak yokluğuyla karakterize şekilde belirgin olarak hiperselülerdir. Özellikle nötrofil dizinde olmak üzere belirgin granülositik hiperplazi vardır, bazofillerde ve eozinofillerde de artış vardır, bazen monositlerde de artış görülebilir. Megakaryositler, çoğu olguda belirgin olarak artmıştır ve biyopside kümelenmiş olarak izlenir, genellikle normalden daha küçük ve hipolobüledir. Bu bulgu megakaryositlerin büyüklüğünün normal veya daha büyük ve sık sık hiperlobe olduğu diğer kronik miyeloproliferatif hastalıklardan KML'nin ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Retikülin lif artışı hafif olarak izlenebilir fakat belirgin miyelofibrozis tanısında nadirdir. KML'de imatinib tedavisi retikülin fibrozisinde azalmaya neden olur. Miyelofibrozis gelişmesi kötü prognoz belirteçidir.

Spesifik kromozomal rearanjman (9;22) (q34;q11. 2) Philadelphia kromozomu olarak bilinmektedir, vakaların %95'inde konvansiyonel sitogenetik tarafından tanımlanır. Tedavi edilmeye KML yaklaşık 3 yıllık süreçte akselere ya da blast aşamasına ilerler (15, 16, 19).

2.6.2. Kronik Nötrofilik Lösemi

Tanımlanabilir bir neden olmadan olgun kan nötrofillerinin sürekli bir artışı ile karakterizedir. Kemik iliği granülositik hiperplazi ile hiperselülerdir, eritroid ve megakaryositik hiperplazi bazı durumlarda ortaya çıkabilir. Miyeloblastlarda artış görülmez. Splenomegali sıklıkla bulunur. Sitogenetik, vakaların %90'ında normaldir (7, 16).

2.6.3. Polisitemi Vera

Kanda eritrositoz, lökositoz ve trombositoz, kemik iliğinde panhiperplazi ile karakterize bir miyeloproliferatif hastalıktır. Eritroid ve megakaryositler hiperplazi şiddetlidir. Hemogloblin, hematokrit, trombosit sayısında genellikle belirgin bir artış vardır.

Major tanı kriterleri;

1) Hemoglobin artışı (erkeklerde $>16,5$ g/dL, kadınlarda >16 g/dL), hematokrit yüksekliği(erkeklerde $>49\%$, kadınlarda $>48\%$), eritrosit kütlesinde artış (beklenenden $>25\%$)

2) Panmiyelozis ile hiperselüler kemik iliği

3) JAK2 V617F varlığı veya JAK2 ekson 12 mutasyonu

Minör tanı kriterleri;

Düşük serum eritropoietin düzeyi

Belirgin düşük eritropoietin düzeyi genellikle ikincil nedenlere bağlı eritrositozuPolisitemi Vera (PV)'den ayırmada kullanılır. Çarpıcı eritroid hiperplazi ve sıklıkla polimorfik, birçoğu normalden daha büyük megakaryositlerin artması ile kemik iliği biyopsisi orta-belirgin hiperselülerdir. Kemik iliğinde damarlanma artışı ve depo demirinde azalma görülebilir (15, 16, 19).

2.6.4.Kronik Eozinofilik Lösemi, NOS

Sürekli bir eozinofili vardır, kemik iliğinde eozinofiller yüksektir ve miyeloblastlar $\%20$ 'den azdır. Reaktif eozinofili nedenleri klonalite değerlendirilmesi ile dışlanmalı veya miyeloblast artışı gösterilmelidir. Eozinofillerin klonalitesi ortaya konulmadığı ve miyeloblastlarda herhangi bir artış olmamasına rağmen kalıcı eozinofili ilişkili organ fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda 'idiyopatikhipereozinofilik sendrom' tercih edilir.

Eozinofillerin çoğu olgun ama dağınıktır, bazen olgunlaşmamış eozinofiller mevcut olabilir. Nötrofili bazı durumlarda mevcuttur. Kemik iliği eozinofil öncüllerinin belirgin bir artışı ile hiperselülerdir(15, 16, 19).

2.6.5. Esansiyel Trombositemi

En çarpıcı özelliği megakaryositlerde belirgin bir artış ve floridtrombositoz olan bir miyeloproliferatif neoplazi (MPN)'dir.

Majör tanı kriterleri

1) Trombosit sayısının $\geq 450 \times 10^9/L$

2) Kemik iliği biyopsisinde büyük ve matür morfolojili megakaryositlerin artışı ancak eritroid veya trombositler seride artış olmaması

3) DSÖ kriterlerine göre BCR-ABL1 pozitif KML, PV, primer miyelofibrozis (PMF), MDS ve diğer miyeloid neoplazilerin olmaması

4) JAK2, CALR ya da MLR mutasyonu

Minör kriterleri

1) Klonal marker varlığı ya da reaktif trombositozun dışlanması

Periferik kan yaymasında trombositler normalden büyüğe çeşitli atipik formlar içerebilir. Kemik iliği normoselüler veya hiperselülerdir. Karakteristik megakaryositler büyük boyutlu ve son derece hiperlobe çekirdekli olup geyik boynuzu olarak adlandırılmaktadır. Hafif retikülin lif artışı olsa da belirgin fibrozis yoktur. Trombosit sayısı genellikle ikincil trombositoz kadar yükselmiş değildir, ayırım en iyi klinik bulgular ile yapılır. Panhiperplazi, esansiyel trombositemili bazı olgularda mevcuttur, fakat eritroid öncüllerindeki artış PV'den daha az belirgindir. Primer miyelofibroziste esansiyel trombositemide görülen gevşek kümeli ve tek megakaryosit hiperplazi aksine sıkı, büyük, atipik megakaryosit kümeleri ve arka planda granülosit hiperplazisi vardır (15, 16, 19).

2.6.6. Primer Miyelofibrozis

Kemik iliği fibrozisi, ekstramedüller hematopoiez, orta-belirgin splenomegali ile karakterize bir kronik miyeloproliferatif neoplazidir. Hastalığın doğal seyrinde, kemik iliği giderek fibrotik ve bazı durumlarda osteosklerotik hale gelir, normal hematopoetik doku kademeli olarak azalır. Miyelofibrozis anormal megakaryositler tarafından üretilen ve salınan faktörlerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Kemik iliği histopatolojik olarak hastalığın ilerlemesini yansıtan üç aşamaya ayrılabilir. Hiperselüler faz, hematopoetik elemanların öncelikle megakaryositler ve granülositlerin artışı ile karakterizedir. Artan fibröz bağ dokusu her zaman hiperselüler aşamada belli değildir, ancak artan retikülin lifler genellikle

megakaryosit kümeleri etrafında ortaya konabilir. Obliteratifmyeloskleroz (fibrozis) aşaması fibröz bağ dokusu ile yoğun bir şekilde kemik iliğinin yer değiştirmesi ile karakterizedir. Geriye kalan dağınık hematopoetik hücre kümeleri, fibrotik ilik içinde sıkışmış kalmış durumdadır, megakaryositler belirgin olarak bozuk olabilir. Osteoskleroz hastalığının bu terminal döneminde sıklıkla belirgindir. Megakaryositik atipik üç aşamada da ortak özelliştir. Megakaryositler morfolojik olarak 'bulut gibi' soğan şeklinde nükleer lobülasyon ve hiperkromatik çekirdekler ile karakterize, sıklıkla kümeler halinde, küçükten büyüğe değişen boyutlar halinde izlenmektedir. Diğer miyeloproliferatif neoplaziler arasında primer miyelofibrozisi diğer hastalıklardan ayırt etmek için kullanılabilecek en belirgin özellik megakaryositlerde izlenen atipidir (7, 16).

2.6.7. Juvenil Myelomonositik Lösemi

Neoplastik hücrelerin kemik iliğinde artışı ve periferik kanda granülosit ve monositlerin artışı ile izlenir. Lösemik infiltratlar dalakta sık görülmekle birlikte karaciğerde de izlenebilir. Diğer infiltre dokular arasında lenf nodları, deri, respiratuar sistem ve gastrointestinal sistem bulunur. Ayrıca santral sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Fizik muayenede splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati ve makülopapüler deri döküntüsü görülür. Kemik iliği kesitlerinde selülarite artmış ya da normal olarak izlenir, granülosit proliferasyonu, eritroid hiperplazi, sınırlı monosit infiltrasyonu görülür (%5-10 hücre). Megakaryositler genellikle displastiktir (7, 16).

2.6.8. Miyeloproliferatif Neoplaziler, Sınıflandırılmayan

Sınıflandırılmayan miyeloproliferatif neoplaziler üç gruptan birine girer:

1) Maskeli/pre-polisitemik olan polisitemi vera, prefibrotik/erken miyelofibrozis ya da erken faz esansiyel trombositemi tablosunda olan karakteristik özelliklerin tam oluşmadığı vakalar veya spesifik antitelerin tam kritlerini karşılamayan portal veya splenik ven trombozu ile başvuran hastalar

2) Belirgin miyelofibrozis, osteoskleroz veya ileri derecede artmış blast sayısı ve miyelodisplastik değişiklikler içeren nedeni bilinmeyen ileri evre miyeloproliferatif neoplaziler

3) Neoplastik veya inflamatuvar sebebin eşlik ettiği klinik ya da morfolojik özelliklerin bazılarının gizlendiği miyeloproliferatif neoplazilere benzer tablonun izlendiği vakalar(15).

2.7. MASTOSİTOZ

Mastositoz bir veya daha fazla organda mast hücrelerinin anormal, klonal çoğalması sonucu, çeşitli klinik sendromları kapsamaktadır. Bu hastalıklar soliter organ tutulumundan yaygın sistemik hastalığa kadar değişir ve iyi huylu lezyonlardan agresif lösemiye kadar değişen klinik davranışlara sahiptir.

DSÖ'ne göre sistemik mastositozun tanısı için, olgularda bir majör kriter ve bir minör kriter veya üç minör kriteri içermelidir.

Majör kriter

Kemik iliği biyopsisinde ya da deri dışında diğer organlarda 15 veya daha fazla mast hücrelerinden oluşan multifokal yoğun veya kompakt infiltratların varlığıdır.

Minör kriterler

1) Biyopside infiltrasyonun %25'ten fazlası iğ şeklinde ya da atipik morfolojide mast hücreleri içeriyorsa ya da bir kemik iliği aspirasyonunda mast hücrelerinin %25'ten fazla olgunlaşmamış veya atipik ise

2) KIT nokta mutasyonunun saptanması

3) Mast hücrelerinde anormal CD2 ve/veya CD25 ekspresyonu

4) Devamlılık gösteren >20 ng/ml serum triptaz düzeyi (klonal bir miyeloid hastalık ile ilişkili olmaksızın)

Mastosiztoz sistemik ve kutanöz olarak ikiye ayrılır. Kemik iliği sistemik mastositoz tanısını koymak için en sık yapılan biyopsidir ve çoğu durumda da tutuludur. Tutulum derecesi ve paterni olgudan olguya geniş varyasyonlar göstermektedir. Hastaların %80'den fazlasında tutulum paterni fokal ve %20'den daha azında ise diffüzdür. Fokal lezyonlar paratrabeküler, perivasküler veya rastgele

dağılmış olabilir ve bu iç tip patern, aynı biyopsi örneğinde görülebilir. Paratrabeküler lezyonlar trabekülün genişlemesi ve fibrozis ile ilişkilidir. Perivasküler lezyonlar, belirgin medial ve adventisyal hipertrofiyi uyarmaktadır.

Mast hücreleri, bol eozinofilik sitoplazmalı olup genellikle yuvarlak veya ovaldır. Tek hücreli fokal lezyonlar nadir lenfosit ve eozinofil içermekle birlikte öncelikle mast hücrelerinden oluşur. Mast hücreleri sıklıkla soluk hafif eozinofilik sitoplazmalı olup iğsi şekillidir. Nükleuslar yuvarlak, oval, uzun ya da monositoid görünümlüdür; bu mast hücreleri histiyositler veya fibroblastlara benzerler. Fokal lezyonların tüm tiplerinde, nükleol belirsizdir ve mitoz yoktur. Kemik iliğinin tutulmayan bölümü normoselülerdir veya artan granülositler ile hiperselüler olabilir.

Mast hücreli sarkom: İnfiltratif ve destrukte paternde immatür ve atipik hücrelerin lokalize olduğu tümördür. Sıklıkla eozinofillerde artış izlenir. Neoplastik hücreler mast hücre sitriptaz ve CD117 boyanır. Aksi halde mast hücreli sarkom andiferansiye, pleomorfik veya yuvarlak hücreli yumuşak doku sarkomu hatta karsinom olarak yanlış tanı alabilir. CD2, CD25 ve CD30'un farklı derecede ekspresyonları bildirilmiştir. Ayrıca CD68, CD45 ve CD43 pozitiflikleri de izlenebilmekte ve bu da ayırıcı tanı problemlerine neden olmaktadır (7, 9, 16).

2.8. KEMİK İLİĞİ LENFOİD HASTALIKLARI

2.8.1. Matür B Hücre Neoplazileri

2.8.1.1. Pre-neoplastik ve Neoplastik Küçük Lenfositik Proliferasyon

2.8.1.1.1. Monoklonal B Hücreli Lenfositosis

2.8.1.1.2. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL/SLL) periferik, iyi diferansiye B lenfositlerinin klonal bir proliferasyonudur. Kan ve kemik iliği yaymalarında çoğu vakada lenfositlerin sitolojisi nispeten üniformdur. Lenfositler dar sitoplazmalı, küçük veya orta boyda hücrelerden oluşan kümeler yapar. Dört infiltrasyon paterninde izlenebilir; diffüz, interstisyel, nodüler ve karışık. En sık diffüz paternde izlenir, kemik iliği belirgin hiperselülerdir. İnterstisyel tutulumda ilik yapısı korunmuştur ve ilik normoselüler ya da hafifçe hiperselülerdir. Nispeten nadir

olan nodüler paternde, kesitin tamamında normal ilik alanları arasına rastgele dağılmış çeşitli boyutlardaki lenfosit odakları izlenir. İlik kesitlerinde lenfositler genellikle küçük ve dar sitoplazmalı, yuvarlak, kaba kromatin yapısına sahip, belli belirsiz nükleolü olan nükleusludur. KLL'deki lenfositleri diğer Bhücrelilenfoproliferatif hastalıklardan ayırmaya yönelik karakteristik immünofenotip vardır; CD5 ve CD23 pozitif, CD20, CD22 ve yüzey immüoglobülinleri zayıf pozitif, CD10 negatiftir. Retikülin fibrozis derecesi değişkenlik gösterse de prognoz hakkında fikir verebilir(15, 16, 18, 21).



2.8.1.2. Splenik B Hücreli Lösemi ve Lenfoma

2.8.1.2.1. Hairy Hücreli Lösemi

Hairy Hücreli Lösemi (HCL) ayırıcı sitolojik ve histopatolojik karakteristik özellikleri olan bir B hücreli kronik lenfoproliferatif hastalıktır. Çoğu hastada splenomegali ve pansitopeni görülür. Kemik iliği kesitlerinde diffüz veya yamasal tarzda, geniş ayrılmış nükleuslu bir yapı görülür. Geniş şeffaf alanlar tekli hairy hücreleri çevreler. Nükleuslar genellikle yuvarlak ve ovaldır, bazen çentikli ve yarıklı olabilir. Bazen de hücrelerde iğsi görüntü mevcuttur. Retikülin fibrozisi daima eşlik eder. İmmünohistokimyasal olarak pan-B hücre belirteçlerine ilave olarak CD11c, CD22, CD25, CD103 ve CD123 pozitifdir. Bunlara ek olarak TRAP pozitifliği de izlenir (16, 22).

2.8.1.2.2. Splenik Marjinal Zon Lenfoma

2.8.1.2.3. Dalağın Kırmızı Pulpasının Diffüz Küçük B Hücreli Lenfoması

2.8.1.2.4. Nükleolü Belirgin Splenik B Hücreli Lösemi-Lenfoma

2.8.1.3. Lenfoplazmositik Lenfoma (LPL)

2.8.1.4. Marjinal Zon Lenfoma (MZL)

2.8.1.4.1. Mukoza İlişkili Lenfoid Dokunun Ekstronodal Marjinal Zon Lenfoması

2.8.1.4.2. Primer Kutanöz Marjinal Zon Lenfoma

2.8.1.4.3. Nodal Marjinal Zon Lenfoma

2.8.1.4.4. Pediatrik Marjinal Zon Lenfoma

2.8.1.5. Foliküler Lenfoma(FL)

2.8.1.5.1. İn situ foliküler B hücreli Neoplazi

2.8.1.5.2. Foliküler Lenfoma

2.8.1.5.3. Pediatrik tip Foliküler Lenfoma

2.8.1.5.4. Duodenal tip Foliküler Lenfoma

2.8.1.6. Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma

2.8.1.6.1. Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma

2.8.1.7. Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)

2.8.1.7.1. İn situ Mantle Hücreli Lenfoma

2.8.1.7.2. Mantle Hücreli Lenfoma

2.8.1.7.3. Lösemik Nodal Olmayan Mantle Hücreli Lenfoma

2.8.1.8. Yavaş Seyirli B-Hücreli Lenfoma

2.8.1.9. Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), NOS

2.8.1.9.2. T hücreli/Histiyositten Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma/Yüksek Gradelı B Hücreli Lenfoma MYC ve BCL2 rearanjmanı ile Birlikte

2.8.1.9.4. ALK Pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.5. Büyük B Hücreli Lenfoma IRF4 rearanjmanı ile Birlikte

2.8.1.9.6. Yüksek Gradelı B Hücreli Lenfoma 11q Aberrasyonu ile

2.8.1.9.7. Lenfomatoid Granülomatosis

2.8.1.9.8. EBV Pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.9. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Kronik İnflamasyon İlişkili

2.8.1.9.10. Fibrin İlişkili Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.11. Aşırı Sıvı Yükleme ile İlişkili Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.12. Plazmoblastik Lenfoma

2.8.1.9.13. Primer Büyük B Hücreli Lenfoma immuneprivilegedsites

2.8.1.9.14. Primer KutanözDiffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi

2.8.1.9.15. İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.16. Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.9.17. Mediastinal Gri Zon Lenfoma

2.8.1.9.18. Yüksek Gradelı B Hücreli Lenfoma, NOS

2.8.1.10. Burkitt Lenfoma

2.8.1.11. KSHV/HHV8 İlişkili B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

2.8.1.11.1.Primer Efüzyon Lenfoması

2.8.1.11.2. KSHV/HHV8 Pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.8.1.11.3. KSHV/HHV8 Pozitif GerminotropikLenfoproliferatif Hastalıklar

2.8.1.12. Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar İmmün Yetmezlik/Disregölasyon İlişkili

2.8.1.12.1. Hiperplazi Artışı İmmün Yetmezlik/Disregölasyon İlişkili

2.8.1.12.2. Polimorfik Lenfoproliferatif Hastalıklar İmmün Yetmezlik/Disregölasyon İlişkili

2.8.1.12.3. Epstein- Barr Virüsü (EBV) Pozitif Mukokutanöz Ülser

2.8.1.12.4. Lenfoma İmmün Yetmezlik/Disregölasyon İlişkili

2.8.1.12.5. Doğuştan İmmün Sistem Hatası ile İlişkili Lenfoid Proliferasyon ve Lenfomalar

2.8.2. Hodgkin Lenfoma

2.8.2.1. Klasik Hodgkin Lenfoma

2.8.2.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

2.8.3. Plazma Hücreli Neoplaziler

2.8.3.1. Plazmasitom

2.8.3.2. Plazma Hücreli Myelom

En yaygın malign plazma hücre neoplazisidir. Neoplastik plazma hücreleri tarafından yaygın ilik infiltrasyonu ve vakaların %97'sinden fazlasında serum ve idrar M proteini ile karakterize edilmektedir. Morfolojik özellikleri reaktif bir süreç sınırlarının dışında olan, %10'dan fazla atipik plazma hücreleri, plazma hücrelerinin infiltratif tabakalar halinde olması, bir hiperselüler kesit ya da apiratta çok yüksek oranda plazma hücrelerinin varlığı durumunda, diğer kriterlerden bağımsız olarak, sadece kemik iliği preperatlarındaki morfolojik özelliklere dayalı myelom tanısı verilebilir. Kemik iliği yaymalarında myelom tanısı için gerekli olan en düşük plazma hücre oranı genellikle %10 olarak belirlenmiştir. Ayrıca normoselüler bir kemik iliğinde, viral enfeksiyonlar ve ilaçlara karşı bağışıklık reaksiyonları dahil olmak üzere pek çok durumda, %10'un üzerinde reaktif plazmasitoz görülebilir. Bu durum serum ya da idrarda M-proteini olmaması ile plazma hücreli myelomdan ayırt edilir. Normal plazma hücreleri ve reaktif plazma hücreleri poliklonal paternde sitoplazmik (C)Ig, CD19, güçlü CD38 ve CD138 eksprese eder. Neoplastik plazma hücreleri genellikle güçlü CD38 ve CD138 eksprese eder ancak normal plazma hücreleri aksine monoklonal (C)Ig eksprese eder ve neredeyse her zaman CD19 negatiftir. Myelom vakalarının %70'inden fazlası aberran CD56 ekspresyonu gösterir. Tam kür sağlanabilen bir hastalık olmasa da uygulanan olog kök hücre nakli ve yeni ilaçlar ile yeni tedavi yöntemleri sağkalımı önemli ölçüde etkilemektedir (7, 9, 15, 16, 23, 24).

1.8.3.3. Plazma Hücreli Neoplaziler Paraneoplastik Sendromlar ile Birlikte

- POEMS Sendromu
- TEMPI Sendromu
- AESOP Sendromu(15)

2.8.4. Matür T Hücreli ve NK Hücreli Neoplaziler

2.8.4.1. Matür T Hücreli ve NK Hücreli Lösemiler

2.8.4.1.1. T-Prolenfositik Lösemi

Nadir bir hastalıktır. Hastalar tipik olarak splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopati ile ortaya çıkar. Hastalık agresif seyreder. Lökosit sayısı genellikle önemli derecede artmıştır. Neoplastik lenfositler orta boyutlu, kaba kromatinli, tek belirgin nükleollüdür. Vakaların küçük hücre varyantı tanımlanan azınlık bir kısmında, neoplastik hücreler, düzensiz nükleuslu, belirsiz nükleollü, bazofilik sitoplazmalı küçük hücrelerdir. İmmünofenotipi Tablo 3'te gösterilmiştir (15).

2.8.4.1.2. T-Büyük Granüler Lenfositik Lösemi

Romatoid artrit başta olmak üzere otoimmün hastalıklarla güçlü ilişkisi vardır. Yavaş seyirli bir hastalıktır. Majör hematolojik bulgular artmış granüler lenfositler ve nötropenidir(15).

2.8.4.1.3. NK-Büyük Granüler Lenfositik Lösemi

T hücreli granüler lenfositik lösemi ile benzerlik gösterse de ciddi nötropeni ve romatoid artrit ilişkisi görülmez(15).

2.8.4.1.4. Yetişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma

Daima insan T- hücre lenfotropik virüs tip 1(HTLV-1) ile ilişkilidir. Sıklıkla deri tutulumu, lenfadenopati ve hepatosplenomegali mevcuttur. Hiperkalsemi vakaların üçte birinde bulunur. Lösemik hücrelerin karakteristik olarak loblu nükleuslu, kaba kromatinli ve dar sitoplazmalı olarak küçükten büyüğe heteromorfik görünümündedir (15).

2.8.4.1.5. Sezary Sendromu

Eritroderma, lenfadenopati ve dolaşımdaki atipik hücrelerle karakterlidir. Hastalığın ilerlemesi ile viseral organlara da infiltrate olur. Kandaki atipik lenfoid hücrelerin sayısı değişkendir. Büyük ve küçük Sezary hücre varyantları

tariflenmiştir; her ikisi de nükleusa beyin şeklinde görünüm veren çarpıcı nükleus kıvrımları ile karakterlidir, sadece büyük varyant için spesifiktir(15).

2.8.4.1.6. Agresif NK Hücreli Lösemi

Nadir ve agresif bir lösemidir. Nazal tipteki ektranodal NK/T hücreli lenfomadaki gibi bu tümörler NK hücrelerinin immünofenotipik özelliklerini gösterirler; yüzey CD3'ünden yoksundur ama CD2 ve CD56 eksprese ederler (15, 16).

Tablo 3. T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalıkların İmmünofenotipi

	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD16	CD25	CD56	CD57
T hücreli pro-Lenfositik Lösemi	+	+	+/-	+	Parlak +	+/-	-	-	-	-
Sezary Sendromu	+	+	+	+	-/+	-	-	-	-	-
Erişkin T hücreli Lösemi	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
T Hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi	+	+	-	+/-	+/-	+	+/-	-	-	+
NK Hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi	+	-	-	-	+	-/+	+	+	+/-	+/-

2.8.4.2. Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoma

2.8.4.2.1. Primer Kutanöz CD4-Pozitif Küçük veya Orta T Hücreli Lenfoproliferasyonlar

2.8.4.2.2. Primer Kutanöz Akral CD8-Pozitif Lenfoproliferasyonlar

2.8.4.2.3. MikozisFungoides

2.8.4.2.4. Primer Kutanöz CD30-Pozitif T Hücreli Lenfoproliferasyonlar: Lenfomatoid Papülozis

2.8.4.2.5. Primer Kutanöz CD30-Pozitif T Hücreli Lenfoproliferasyonlar:
Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.8.4.2.6. Subkutanöz Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma

2.8.4.2.7. Primer Kutanöz Gamma/Delta T Hücreli Lenfoma

2.8.4.2.8. Primer Kutanöz Periferik T Hücreli Lenfoma, NOS

2.8.4.3. İntestinal T Hücreli ve NK Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

2.8.4.3.1. Gastrointestinal Sistemin Yavaş Seyirli T Hücreli Lenfoması

2.8.4.3.2. Gastrointestinal Sistemin Yavaş Seyirli NK Hücreli Lenfoproliferatif Hastalığı

2.8.4.3.3. Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma

2.8.4.3.4. Monomorfik Epiteliotropik İntestinal T Hücreli Lenfoma

2.8.4.3.5. İntestinal T Hücreli Lenfoma, NOS

2.8.4.4. Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma

2.8.4.5. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.8.4.5.1. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.8.4.5.2. ALK Negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.8.4.5.3. Meme İmplant İlişkili Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.8.4.6. Nodal T Foliküler Helper (TFH) Hücreli Lenfoma

2.8.4.6.1. Nodal TFH Hücreli Lenfoma, Anjiyoimmünoblastik Tip

2.8.4.6.2. Nodal TFH Hücreli Lenfoma, Foliküler Tip

2.8.4.6.3. Nodal TFH Hücreli Lenfoma, NOS

2.8.4.7. Periferel T Hücreele Lenfoma, NOS

2.8.4.8. EBV PozitifNK ve T Hücreele Lenfoma

2.8.4.8.1.EBV Pozitif Nodal NK ve T Hücreele Lenfoma

2.8.4.8.2.Ekstranodal NK/T Hücreele Lenfoma

2.8.4.8.3.Çocukluk Çağı EBV PozitifT ve NK Hücreele Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

2.8.4.8.4.Sivrisinek Isırığı Şiddetli Allerjisi

2.8.4.8.5.HidroaVaksiniformeLenfoproliferatif Hastalığı

2.8.4.8.6.Sistemik Kronik Aktif EBV Hastalığı

2.8.4.8.7.Çocukluk Çağı Sistemik EBV Pozitif T Hücreele Lenfoması(15)

2.9. HİSTİYOİTİK PROLİFERASYONLAR

2.9.1. DepoHistiyosit Bozuklukları

Monosit-makrofaj sisteminin hiperplazisi ve sitoplazmasında büyük miktarda depo malzemesinin birikimine neden olan doğumsal metabolizma hatalarından kaynaklanır.

2.9.2. Gaucher Hastalığı

En yaygın lizozomal depo hastalığıdır. Lizozomal bir enzim olan beta glukoserebrosidaz defekti görülür. Gauchershücreleri bol sitoplazmalı ve küçük çekirdekli büyük histiyositlerdir. Karakteristik sitolojik özelliğı genellikle buruşuk kağıt mendile benzeyen çizgili veya fibriler sitoplazmasıdır. Sitoplazmada yaygın hemosiderin pigmenti görülür. Bu hücreler TRAP, NSE, PAS ile kuvvetli boyanır (7, 9).

2.9.3. Niemann-Pick Hastalığı

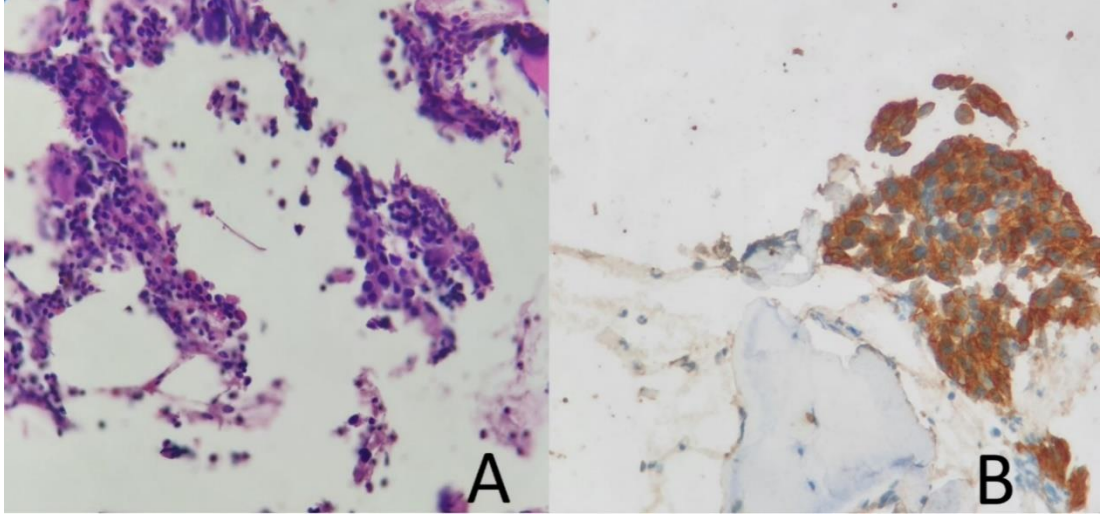
Hepatosplenomegali ve kemik iliğinde köpüksü histiyositler görülür. Sfingomyelin ve kolesterol vakuolleri izlenir. Üç tip histiyosit görülebilir: Köpüksü histiyositler, deniz mavisi histiyositler, geçiş formları. Köpüksü histiyositler tek çekirdekli ve bol vakuolize sitoplazmalı büyük hücrelerdir. Deniz mavisi histiyositler büyük ve yuvarlak olup Romanowsky boyalı yaymalarda sitoplazmalarında değişen boyutlarda parlak mavi sitoplazmik granüller içerir (7, 9).

2.9.4. Langerhans Hücreli Histiyositoz

Kemik iliği kesitlerinde Langerhanshistiyositlerinin küçük odaksal kümelerinden, tüm ilik alanını işgal eden büyük lezyonlara kadar değişkenlik gösterir. Bazı lezyonlar granülomlara benzer. Langerhanshistiyositleri ince kromatinli, belirsiz nükleollü, karakteristik girintili veya oluklu çekirdeğe sahiptir. Sitoplazma eozinofiliktir ve hemosiderin granülleri içerir. Hücreler membranöz CD1a, sitoplazmik ve membranöz langerin(CD207), nükleer ve sitoplazmik S100 boyanır(7, 9).

2.10. METASTATİK TÜMÖRLER

Biyopsi kesitlerinde metastazların dağılımı, fokal, diffüz veya her ikisinin karışımı şeklinde olabilir. Miyelofibrozis kemik iliğinin çoğu metastatik lezyonu için ortak özelliktir. Özellikle meme ve prostat kansinimleri fibrotik olabilir. Metastatik hastalık kemik iliğinde nekrozun en sık sebebidir. Erişkinlerde kemik iliğine metastaz yapan en sık kansinimler meme, prostat, akciğer ve gastrointestinal sistemdir. Ayrıca solid tümörlerden sonra özellikle tedaviye sekonder MDS ve akut lösemi sıklığı artmaktadır(7, 25, 26, 27, 28).



Şekil 4. Karsinom infiltrasyonu; İlik mesafesinde, olağan kemik iliği hücreleri yanı sıra; iri hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler (A,x40 HE). B) İlik mesafesinde İHK yöntemle çalışılan Pansitokeratin pozitif epitelyal hücreler(B, X40 HE).

3. GEREÇVE YÖNTEM

Çalışmamızda 01. 01. 2017-31. 12. 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarına, İç Hastalıklar Hematoloji Bölümünden gönderilen 900 vakaya ait kemik iliği biyopsi materyallerinin arşivimizde bulunan raporları retrospektif olarak incelenmiştir. 18 adet yetersiz kemik iliği materyali ve 184 adet tedavi yanıtı ön tanısıyla gönderilen takip vakaları çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 698 vakanın elde edilen verileriyle, demografik özellikleri, klinikopatolojik uyumu, endikasyon ve ön tanı arasındaki ilişki, histopatolojik bulgular ile tanı arasındaki ilişki, endikasyon ve tanı arasındaki ilişki, retikülün değerleri ile tanı arasındaki ilişki değerlendirmeye alınmıştır.

Işık mikroskopide değerlendirilmiş olan kemik iliği biyopsi materyalleri, kemik iliği dekalinde 6-8 saat bekledikten sonra formalin fiksasyonunun ardından rutin işlemlerden geçilerek parafine gömülmüş, mikrotomda 2-3 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen ve eozin ile boyanmıştır.

Retikülün histokimyasal boyası için Biognost marka kontrastlı retikülün kiti kullanılmıştır. Hematoksilen eozin boyalı preparatlar ve retikülün histokimyasal boyalı preparatlar Nikon Eclipse E600 model mikroskopla incelenmiştir. Kemik iliğindeki retiküler lif derecelendirilmesinde European Consensus Report of Bone Marrow Fibrosis grading uygulandı buna göre kemik iliği fibrozisi 0-3 derece arasında değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4.Fibrozis derecelendirmesi

Derece	Retikülün ağı
Derece 0	Birbirleri ile birleşmesi-kesişmesi olmayan dağınık, lineer retikülün ağı
Derece 1	Perivasküler alanlarda olmak üzere birçok kesişme noktası olan gevşek retikülün ağı
Derece 2	Yaygın kesişmeler gösteren yaygın ve yoğun retikülün ağı, bazen fokal kollajen demetleri ve/veya osteoskleroz
Derece 3	Kaba kollajen demetler oluşturan, geniş ve yaygın kesişmeler gösteren yoğun retikülün ağı, belirgin osteoskleroz varlığı

İmmünohistokimyasal çalışmalar olarak,

Spesifik ön tanı olmayan kemik iliği biyopsilerimize CD34, CD117, TdT'den oluşan immünohistokimyasal panel yapılmıştır.

Ön tanısına göre uygulanan paneller şöyledir:

Akut Myeloid Lösemi paneli: CD34, CD117, TdT, MPO, CD19, CD3, CD13, CD33, Lizozim, CD4, CD56, CD14, CD123, CD15

B-ALL: CD34, CD117, TdT, MPO, CD19, CD3, CD4, CD56, CD123, CD10, CD20, CD22, Pax5

T-ALL: : CD34, CD117, TdT, MPO, CD19, CD3, CD4, CD56, CD123, CD10, CD8, CD2, CD5, CD7, CD99, CD1a

KLL/SLL ve diğer düşük dereceli lenfomalar : CD20, CD10, CD5, CD3, Siklin-D1, LEF-1, SOX-11, CD43, CD23, Bcl-2, Bcl-6

Hodgkin Lenfoma: CD30, CD15, CD20

Myelom: CD138, Kappa, Lambda, IgG, IgA, IgM, IgD, Siklin-D1, CD117, CD56, CD20, CD19

Bu panellerde kullanılan antikorların özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda antijen retrieval tekniği kullanıldı ve avidin biyotin peroksidaz kompleks yöntemi uygulandı. Antikorlar Leica Bandmax marka otomatik immünohistokimya cihazında çalışıldı. Her antikor için Bond Polymer Refine Detection (Leica marka, DS9800) kit kullanıldı. Her antikor için gerekli data sheet de yazılı boyama prosedürü uygulandı. Her antikor için uygun pozitif ve negatif kontroller kullanıldı.

Tablo 5.İmmünohistokimya belirteçleri

	KLON	DİLÜSYON ORANI	İNKÜBASYON ZAMANI	ANTİJEN	ŞİRKET
CD20	L26	1:200	40 dakika	ER2	Leica
PAX5	Poliklonal	1:80	40 dakika	ER2	Thermo
CD10	56C6	1:100	40 dakika	ER2	Leica
CD79A	HM47/A9	1:150	40 dakika	ER2	Thermo
CD19	ZR212	1:100	30 dakika	ER2	Zeta
CD22	SP104	1:50	20 dakika	ER1	Zeta
CD5	4CY	1:100	20 dakika	ER2	Leica
CD23	Poliklonal	1:50	30 dakika	ER2	Leica
CD43	Poliklonal	1:40	30 dakika	ER1	Leica

BCL-2	100/D5	1:50	40 dakika	ER2	Thermo
BCL-6	LN22	1:60	40 dakika	ER2	Leica
SOX-11	ZM101	1:100	30 dakika	ER2	Zeta
SİKLİN-D1	P2D11F11	1:30	40 dakika	ER2	Leica
LEF-1	EP310	1:100	30 dakika	ER2	Epitomics
CD25	SP176	1:70	40 dakika	ER1	Zeta
CD103	EP206	1:100	30 dakika	ER1	BioSB
ANNEXİN	BSB-95	1:200	30 dakika	ER2	BioSB
KAPPA	L1C1	1:900	30 dakika	ER1	Thermo
LAMBDA	SHL53	1:200	10 dakika	ER1	Leica
CD30	JCM182	1:100	20 dakika	ER2	Novocastra
OCT-2	ZM90	1:50	30 dakika	ER2	Zeta
BOB. 1	TG14	1:20	30 dakika	ER2	Novocastra
MUM-1	EAU32	1:200	20 dakika	ER1	Novocastra
CD138	MI15	1:20	40 dakika	ER2	Thermo
IgA	Poliklonal	1:1000	30 dakika	ER1	Thermo
IgG	Poliklonal	1:500	20 dakika	-	Thermo
IgM	Poliklonal	1:1000	20 dakika	ER1	Thermo
IgD	Poliklonal	1:1000	30 dakika	ER1	Thermo
CD38	38C03	1:100	40 dakika	ER2	Thermo
CD34	QBEnd/10	1:200	20 dakika	ER1	Leica
CD117	EP10	1:200	20 dakika	ER2	Leica
TdT	SEN28	1:50	30 dakika	ER2	Leica
MPO	Poliklonal	1:200	5 dakika	ER1	Thermo
CD3	LN10	1:300	40 dakika	ER2	Leica
CD13	38C12	1:80	30 dakika	ER1	Leica
CD33	PWS44	1:100	30 dakika	ER2	Leica
LİZOZİM	Poliklonal	1:300	Yok	Yok	Thermo
CD4	4B12	Hazır	10 dakika	ER2	Thermo
CD56	C564	1:100	30 dakika	ER1	Leica
CD14	BSB-7	1:100	30 dakika	ER1	BioSB
CD123	BR4MS	1:25	30 dakika	ER2	Leica
CD15	MMA	1:100	30 dakika	ER1	Leica

CD8	SP16	1:50	30 dakika	ER1	Thermo
CD2	11F11	1:80	40 dakika	ER1	Leica
CD7	LP15	1:100	20 dakika	ER1	Biocare
CD99	HO36-1. 1	1:100	40 dakika	ER2	Thermo
CD1a	O10	1:70	30 dakika	ER2	Thermo

ER: Östrojen Hormon Reseptörü

Vakalarda immünohistokimyasal antikorların değerlendirmeleri literatüre uygun olarak şu şekilde yapılmıştır:

Lösemi için: Lösemi hücrelerinin %10'unda daha fazlasında boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir (29, 30)

KLL/SLL ve düşük dereceli lenfomlar için: Literatüre uygun olarak değerlendirme yapılmıştır (31, 32).

Myelom için; CD56 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada neoplastik plazma hücrelerinin %50'sinden daha fazlasında ekspresyon görüldüğünde pozitif kabul edildi. CD117, Siklin D1 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmanın değerlendirilmesinde neoplastik plazma hücrelerdeki ekspresyonuna göre skorlama yapıldı, buna göre (0); boyama yok, (1); $\geq$ % 1 pozitif hücre, (2); $\geq$ %10 pozitif hücre, (3); $\geq$ %33 pozitif hücre, (4); $\geq$ %66 pozitif hücre ve (5); $\geq$ %100 pozitif hücre .0 puan negatif olarak kabul edildi ve skor 1 olan tüm olgular pozitif olarak kabul edildi. CD44 immünohistokimyasal çalışmanın değerlendirilmesinde neoplastik plazma hücrelerinin membranöz boyanması dikkate alındı, $\geq$ %10 oranında membranöz boyanma pozitif, sitoplazmik ve $<$ %10 membranöz boyanma ise negatif kabul edildi (33, 34, 35, 36, 37).

İstatistik Çalışmalar;

Klinikopatolojik korelasyon için, histopatolojik tanı ve ön tanı arasındaki uyumluluk varlığı incelenmiştir. Patoloji sonucu ile ön tanı arasında korelasyon yoksa uyumsuz olarak değerlendirilmiş, uyumsuz grubuna ayrıca histopatolojik olarak mikroskopik bulguların olduğu ancak herhangi bir tanının olmadığı vakalar da dahil edilmiştir. Klinikopatolojik uyumu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, endikasyon ve ön tanı arasındaki ilişki, histopatolojik bulgular ile tanı

arasındaki ilişki, retikülin değerleri ile tanı arasındaki ilişki açısından istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımları) ile değerlendirilmiştir. Klinikopatolojik uyum, uyum üzerine yaş ve cinsiyetin etkisi olup olmadığı McNemar testi ile değerlendirilmiştir. McNemar testi uygulanırken $p>0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Elde edilen istatistiksel değerlendirme sonuçları ve analiz için SPSS v26 programı kullanılmıştır ve $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların 698 hastanın 310'u (%44,4) kadın, 388'i (%55,6) erkektir. Hastaların yaş aralığı 18 ile 87 arasında olup, median yaş 64, ortalama yaş 60,29 (SS: $\pm 15,5$) 'dur. Erkeklerde ortalama yaş 60,33 (SS: $\pm 15,51$), medyan yaş 64, kadınlarda ortalama yaş 60,24 (SS: $\pm 15,61$), median yaş 63 'tür.

Tablo 6.Endikasyonlar

Endikasyon	n	%
Lenfoma	118	16,9
Pansitopeni	115	16,5
Anemi, sedim yüksekliği	102	14,6
Sitopeni	85	12,2
Trombositoz	77	11,0
Lökositoz	57	8,2
Bisitopeni	55	7,9
Solid tümör	26	3,7
Plazmositom	22	3,2
MDS takipli hasta	21	3,0
Lenfositoz	7	1,0
Diğer*	13	1,9
Toplam	698	100,0

*Diğer: Nedeni bilinmeyen ateş (2), monositoz (2), lenfadenopati (2), refrakter İTP(2), mastositoz (1), eozinofili (1), böbrek biyopsisinde aa dışı amiloidoz (1), sarkoidoz (1), uzamış akut böbrek yetmezliği (1).

Tablo 7.Cinsiyete göre endikasyonlar

Cinsiyete göre endikasyonlar		n	%
Erkek	Lenfoma	68	17,5
	Anemi, sedim yüksekliği	62	16,0
	Pansitopeni	53	13,7
	Sitopeni	52	13,4
	Trombositoz	43	11,1
	Lökositoz	32	8,2
	Bisitopeni	21	5,4
	Plazmositom	15	3,9
	Solid tümör	14	3,6
	MDS takipli hasta	13	3,4
	Lenfositoz	5	1,3
	Diğer	10	2,6
	Toplam	388	100,0
Kadın	Pansitopeni	62	20,0
	Lenfoma	50	16,1
	Anemi, sedim yüksekliği	40	12,9
	Trombositoz	34	11,0
	Bisitopeni	34	11,0
	Sitopeni	33	10,6
	Lökositoz	25	8,1
	Solid tümör	12	3,9
	MDS takipli hasta	8	2,6
	Plazmositom	7	2,3
	Lenfositoz	2	0,6
	Diğer	3	1,0
	Toplam	310	100,0

MDS: Miyelodisplastik sendrom

*Diğer: Nedeni bilinmeyen ateş (2), monositoz (2), lenfadenopati (2), refrakter İTP (2), mastositoz (1), eozinofili (1), böbrek biyopsisinde aa dışı amiloidoz (1), sarkoidoz (1), uzamış akut böbrek yetmezliği (1).

Tablo 8. Ön Tanılar

Ön tanı	n	%
Myelom	155	22,2
Lenfoma evreleme	118	16,9
Akut lösemi	72	10,3
MDS	71	10,2
Ön tanı yok	68	9,7
KMPH	68	9,7
KLL/SLL	30	4,3
KML	28	4,0
Kemik iliği tutulumu	25	3,6
AML	21	3,0
Diğer*	19	2,7
ITP	7	1,0
miyelofibrozis	6	0,9
Akut lösemi, MDS	5	0,7
ALL	5	0,7
Toplam	698	100,0

MDS: Miyelodisplastik sendrom, KMPH: Kronik miyeloproliferatif hastalık, KLL/SLL: Kronik lenfositik lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma, KML: Kronik myeloid lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, ITP: İdiyopatik trombositik purpura, ALL: Akut lenfositik lösemi

*Diğer : Amiloidoz (3), aplastik anemi (3), lenfoma (2), KML/ MDS (2), nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi (1), monositoz etiyolojisi (1), mastositoz etiyolojisi (1), granülo-matoz hastalık (1), KML/ Akut lösemi (1), MDS/KMPH (1), MM/NHL (1), Otoimmün hemolitik anemi (1), Brucella/ Akut lösemi (1)

Tablo 9.Cinsiyete Göre Ön Tanılar

Ön tanılar		n	%
Erkek	Myelom	93	24,0
	Lenfoma evreleme	68	17,5
	MDS	40	10,3
	Akut lösemi	39	10,1
	KMPH	34	8,8
	Ön tanı yok	31	8,0
	KLL	21	5,4
	Kİ tutulumu	14	3,6
	AML	10	2,6
	KML	15	3,9
	Myelofibrozis	5	1,3
	ITP	3	,8
	ALL	3	,8
	Akut lösemi, MDS	1	,3
	Diğer	11	2,8
	Toplam	388	100,0
Kadın	Myelom	62	20,0
	Lenfoma evreleme	50	16,1
	Ön tanı yok	37	11,9
	KMPH	34	11,0
	Akut lösemi	32	10,3
	MDS	31	10,0
	KML	13	4,2
	Kİ tutulumu	12	3,9
	AML	11	3,5
	KLL	9	2,9
	Akut lösemi, MDS	4	1,3
	ITP	4	1,3
	ALL	2	,6
	Myelofibrozis	1	,3
	Diğer	8	2,6
	Total	310	100,0

MDS: Miyelodisplastik sendrom, KMPH: Kronik miyeloproliferatif hastalık, KLL: Kronik lenfositik lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, ITP: İdiyopatik trombositik purpura, ALL: Akut lenfositik lösemi

*Diğer : Amiloidoz (3), aplastik anemi (3), lenfoma (2), KML/ MDS (2), nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi (1), monositoz etiyolojisi (1), mastositoz etiyolojisi (1), granülo-matoz hastalık (1), KML/ Akut lösemi (1), MDS/KMPH (1), MM/NHL (1), Otoimmün hemolitik anemi (1), Brucella/ Akut lösemi (1)

Tablo 10.Tanımlar

Tanı	n	%
Normoselüler kemik iliği	244	35,0
Hiperselüler kemik iliği	175	25,0
Myelom	90	12,9
Lenfoma	70	10,0
AML	63	9,0
ALL	16	2,3
Karsinom infiltrasyonu	13	1,9
Aplastik anemi	8	1,1
Miyelofibrozis	7	1,0
Hiposelüler kemik iliği	6	0,9
Granülom	3	0,4
Mast hücreli lösemi	1	0,1
Histiosit artışı gösteren kemik iliği	1	0,1
Nekroz	1	0,1
Toplam	698	100,0

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi

Tablo 11.Cinsiyete Göre Tanılar

Tanı		n	%
Erkek	Normoselüler kemik iliği	133	34,3
	Hiperselüler kemik iliği	97	25,0
	Myelom	56	14,4
	AML	26	6,7
	KLL/SLL	19	4,9
	Karsinom infiltrasyonu	7	1,8
	DBBHL	6	1,5
	Aplastik Anemi	5	1,3
	ALL	5	1,3
	Mantle hücreli lenfoma	5	1,3
	Miyelofibrozis	5	1,3
	Hiposelüler kemik iliği	4	1,0
	Marjinal zon lenfoma	4	1,0
	Foliküler lenfoma	3	0,8
	Lenfoplazmositik lenfoma	3	0,8
	HL	2	0,5
	HCL	2	0,5
	Thücre/histiositten zengin B hücreli lenfoma	2	0,5
	Granülom	1	0,3
	Nekroz	1	0,3
	B hücreli lösemi/lenfoma	1	0,3
	Yüksek gradeli B hücreli lenfoma	1	0,3
	Toplam	388	100,0

Kadın	Normoselüler kemik iliği	111	35,8
	Hiperselüler kemik iliği	78	25,2
	AML	37	11,9
	Myelom	34	11,0
	ALL	11	3,5
	KLL/SLL	7	2,3
	Karsinom infiltrasyonu	6	1,9
	DBBHL	5	1,6
	HL	4	1,3
	Aplastik anemi	3	1,0
	Marjinal zon lenfoma	3	1,0
	Hiposelüler kemik iliği	2	0,6
	Granülom	2	0,6
	Miyelofibrozis	2	0,6
	HCL	1	0,3
	Histiyosit artışı gösteren kemik iliği	1	0,3
	Mast hücreli lösemi	1	0,3
	Mantle hücreli lenfoma	1	0,3
	T hücreli lenfoma	1	0,3
	Toplam	310	100,0

KLL/SLL: Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma, AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, DBBHL:Diffüz büyük B hücreli lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, HCL: Hairy cell lösemi

Anemi ve sedim yüksekliği ile gelen 102 hastanın klinik tarafından düşünülen ön tanıları incelendiğinde; 94 hastada (%92,2) MM, 4 hastada (%3,9) MDS, 2 hastada (%2) diğer nedenler, 1 hastada (%1) ALL, 1 hastada (%1) akut lösemi sorulmuştur. Patoloji kliniği tarafından değerlendirilen bu hastaların; 53'ü (%52) MM, 31'i (%30,4) normoselüler kemik iliği, 8'i (%7,8) hiperselüler kemik iliği, 3'ü (%2,9) lenfoplazmositik lenfoma, 2'si (%2) marjinal zon lenfoma, 1'i (%1) aplastik anemi,1'i (%1) AML, 1'i (%1) granülom, 1'i (%1) hiposelüler kemik iliği,1'i (%1) karsinom infiltrasyonu tanısı almıştır.

Bisitopeni endikasyonu ile gelen 55 hasta ön tanı açısından değerlendirildiğinde, 20 hastada (%36,4) ön tanı yoktur, 12 hastada (%21,8) akut lösemi, 9 hastada (%16,4) MDS, 5 hastada (%9,1) AML, 3 hastada (%5,5) İTP, 2 hastada (%3,6) MM, 2 hastada (%3,6) diğer nedenler, 1 hastada (%1,8) akut lösemi / MDS, 1 hastada (%1,8) KLL sorulmaktadır. Bu hastalar patoloji kliniği tarafından değerlendirildiğinde 17 hasta (%30,9) hiperselüler kemik iliği, 12 hasta (%21,8) AML, 12 hasta (%21,8) normoselüler kemik iliği, 4 hasta (%7,3) karsinom infiltrasyonu, 3 hasta (%5,5) ALL, 2 hasta (%3,6) MM, 2 hasta (%3,6) Hodgkin lenfoma, 1 hasta (%1,8) aplastik anemi, 1 hasta (%1,8) Hairy hücreli lösemi, 1 hasta (%1,8) Mantle hücreli lenfoma tanısı almıştır.

Lenfoma takipli olup lenfoma evrelemesi endikasyonu ile gelen 118 hastada hematoloji bölümünden ön tanı olarak tüm hastalarda (118 hasta, %100) kemik iliği tutulumu sorulmuştur. Patoloji tarafından değerlendirilen vakalara verilen tanılar incelendiğinde; 85 hastaya (%72) normoselüler kemik iliği, 9 hastaya (%7,6) DBBHL, 5 hastaya (%4,2) hiperselüler kemik iliği, 4 hastaya (%3,4) Mantle hücreli lenfoma, 3 hastaya (%2,5) foliküler lenfoma, 3 hastaya (%2,5) Hodgkin lenfoma, 3 hastaya (%2,5) marjinal zon lenfoma, 1 hastaya (%0,8) yüksek gradeli B hücreli lenfoma, 1 hastaya (%0,8) T hücre/ histiositten zengin B hücreli lenfoma, 1 hastaya (%0,8) MM, 1 hastaya (%0,8) KLL/SLL, 1 hastaya (%0,8) karsinom infiltrasyonu, 1 hastaya (%0,8) ALL tanısı verilmiştir.

Lenfositoz endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan 7 hastada hematoloji tarafından sorulan ön tanılar; 4 hastada (%57,1) KLL/SLL, 2 hastada (%28,6) akut lösemi, 1 hastada (%14,3) ALL'dir. Patoloji bölümü tarafından değerlendirilen vakalara verilen tanılar; 3 hastada (%42,9) KLL/SLL, 1 hasta (%14,3) Marjinal zon lenfoma, 1 hasta (%14,3) ALL, 1 hasta (%14,3) hiperselüler kemik iliği, 1 hasta (%14,3) nekroz olmuştur.

Lökositoz ön tanısı ile kemik iliği biyopsisi alınan 57 hasta için hematoloji bölümü tarafından yazılan ön tanılar incelendiğinde; 24 hastada (%42,1) KLL, 16 hastada (%28,1) KML, 9 hastada (%15,8) akut lösemi, 3 hastada (%5,3) KMPH, 2 hastada (%3,5) MDS, 2 hastada (%3,5) diğer nedenler, 1 hastada (%1,8) MM düşünülmüştür. Patoloji bölümü tarafından değerlendirilen bu vakalara verilen tanılar değerlendirildiğinde; 21 hasta (%36,8) KLL/SLL, 17 hasta (%29,8) hiperselüler

kemik iliği, 8 hasta (%14) normoselüler kemik iliği, 7 hasta (%12,3) AML, 1 hasta (%1,8) ALL, 1 hasta (%1,8) DBBHL, 1 hasta (%1,8) miyelofibrozis, 1 hasta (%1,8) MM tanısı almıştır.

MDS takipli 21 hastanın ön tanıları değerlendirildiğinde; 10 hastada (%47,6) MDS, 6 hastada (%28,6) akut lösemiye progresyon, 4 hastada (% 19) AML, 1 hastada diğer bir neden (MDS/ KMPH) sorulmaktadır. Patoloji tarafından değerlendirilen bu hastaların 10'u (%47,6) hiperselüler kemik iliği, 6'sı (%28,6) normoselüler kemik iliği, 5'i (%23,8) AML tanısı almıştır.

Pansitopeni endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan 115 hastanın hematoloji bölümü tarafından düşünülen ön tanıları değerlendirildiğinde; 47 hastada (%40,9) ön tanı yoktur, 21 hastada (%18,3) akut lösemi, 17 hastada (%14,8) MM, 13 hastada (%11,3) MDS, 7 hastada (%6,1) AML, 5 hastada (%4,3) diğer nedenler, 2 hastada (%1,7) miyelofibrozis, 2 hastada (%1,7) akut lösemi/ MDS, 1 hastada (%0,9) ALL sorulmuştur. Patoloji tarafından değerlendirilen bu vakalara verilen tanıların incelendiğinde; 34 hasta (%29,6) hiperselüler kemik iliği, 27 (%23,5) hasta normoselüler kemik iliği, 20 hasta (%17,4) hasta AML, 10 (%8,7) hasta MM, 8 hasta (% 7) ALL, 5 (%4,3) hasta aplastik anemi, 4 (% 3,5) hasta hiposelüler kemik iliği, 2 hasta (%1,7) karsinom infiltrasyonu, 1 hasta (%0,9) marjinal zon lenfoma, 1 hasta (%0,9) DBBHL, 1 hasta (%0,9) granülom, 1 hasta (%0,9) T hücreli lenfoma ve 1 hasta (%0,9) T hücre/ histiositten zengin B hücreli lenfoma tanısı almıştır.

Plazmositom tanısı ile takipli 22 hastanın tamamı hematoloji tarafından multipl myelom ön tanısı ile gönderilmiştir. Bu hastaların patoloji tarafından verilen tanıları değerlendirildiğinde ; 14 hasta (%63,6) MM, 6 hasta (%27,3) normoselüler kemik iliği, 2 hasta (%9,1) hiperselüler kemik iliği tanısı almıştır

Sitopeni endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan 85 hastanın ön tanıları değerlendirildiğinde; 32 hastada (%37,6) MDS, 16 hastada (%18,8) akut lösemi, , 16 hastada (%18,8) MM, 4 hastada (%4,7) AML, 3 hastada (%3,5) diğer nedenler, 3 hastada (%3,5) İTP, 3 hastada (%3,5) KMPH, 2 hastada (%2,4) miyelofibrozis, 2 hastada (%2,4) KML, 2 hastada (%2,4) akut lösemi/ MDS, 1 hastada (%1,2) ALL, 1 hastada (%1,2) KLL ön tanısı düşünülmüştür. Bu hastalara patoloji tarafından verilen tanıların değerlendirildiğinde; 29 hasta (%34,1) normoselüler kemik iliği, 25 hasta

(%29,4) hiperselüler kemik iliği, 14 hasta (%16,5) AML, 9 hasta (%10,6) MM, 3 hasta (%3,5) miyelofibrozis, 1 hasta (%1,2) aplastik anemi, 1 hasta (%1,2) B hücreli lenfoma, 1 hasta (%1,2) Hairy hücreli lösemi, 1 hasta (%1,2) KLL/SLL, 1 hasta (%1,2) mast hücreli lösemi tanısı almıştır.

Malign epitelyal tümör tanısı ile takipli 26 hastanın klinik ön tanıları değerlendirildiğinde tüm hastalarda (%100) kemik iliği tutulumu sorulmuştur. Patoloji tarafından değerlendirilen vakaların 14'ü (%53,8) normoselüler kemik iliği, 5'i (%19,2) karsinom infiltrasyonu, 4'ü (%15,4) hiperselüler kemik iliği, 2'si (%7,7) AML, 1'i de (%3,8) histiyosit artışı gösteren kemik iliği tanısı almıştır.

Trombositoz endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan 77 hastanın klinik tarafından sorulan ön tanılarına bakıldığında; 1 hastada (%1,3) ön tanı yoktur, 60 hastada (%77,9) KMPH, 9 hastada (%11,7) KML, 3 hastada (%3,9) akut lösemi, 2 hastada (%2,6) miyelofibrozis, 1 hastada (%1,3) ALL, 1 hastada (%1,3) AML ön tanısı yazıldığı izlenmiştir. Bu hastalara patoloji tarafından verilen tanıların incelendiğinde; 46 hastada (%59,7) hiperselüler kemik iliği, 22 hastada (%28,6) normoselüler kemik iliği, 3 hastada (%3,9) miyelofibrozis, 2 hastada (%2,6) AML, 2 hastada (%2,6) ALL, 1 hastada (%1,3) Hairy hücreli lösemi, 1 hastada (%1,3) Mantle hücreli lenfoma tanısı verilmiştir.

Diğer nedenlerle gelen 13 hastada (2 nedeni bilinmeyen ateş, 2 monositoz, 2 refrakter İTP, 2 lenfadenopati, 1 sarkoidoz, 1 uzamış akut böbrek yetmezliği, 1 böbrek biyopsisinde aa dışı amiloidoz, 1 eozinofili, 1 mastositoz) klinik ön tanı olarak; 4 hastada (%30,8) diğer nedenler, 3 hastada (%23,1) MM, 2 hastada (%15,4) KMPH, 1 hastada (%7,7) akut lösemi, 1 hastada (%7,7) İTP, 1 hastada (%7,7) KML, 1 hastada (%7,7) MDS sorulmuştur. Patoloji kliniği tarafından incelenen bu vakaların 6'sı (%46,2) hiperselüler kemik iliği, 4 'ü (%30,8) normoselüler kemik iliği, 1'i (%7,7) granülom, 1'i (%7,7) hiposelüler kemik iliği, 1'i (%7,7) Hodgkin lenfoma tanısı almıştır.

Tablo 12. Retikülin Fibrozis Derecelendirmesi

Retikülin	n	%
0	169	24,6
1	321	46,7
2	131	19,0
3	67	9,7
Toplam	688	100,0
Retikülin çalışılmamış	10	
Toplam	698	

Neoplastik tanılarımızın retikülin fibrozis derecelendirmesinde; myelom tanısı alan 90 vakadan 11'i (%12,2) derece 0 , 48'i (%53,3) derece 1,21'i (%23,3) derece 2 , 10'u (%11,1) derece 3'tür. AML tanısı alan hastalarda 63 hastadan 10'u (%16,1) derece 0, 27'si (%43,5) derece 1, 18'i (%29) derece 2, 7'si (%11,3) derece 3'tür, 1 hastada retikülin çalışılmamıştır. ALL tanısı alan hastalarda 16 hastadan 2'si (%12,5) derece 0, 4'ü (%25) derece 1, 6'sı (%37,5) derece 2 ve 4'ü (%25) derece 3'tür. Lenfoma tanısı alan 70 hastanın 1'i (%1,4) derece 0, 33'ü (%47,1) derece 1, 25'i (%35,7) derece2, 11'i (%15,7) derece 3'tür. Mast hücreli lösemi tanısı alan 1 vakada (%100) derece 1'dir.

Tablo 13. Normoselüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik bulgular

	n	%
Patolojikbulguizlenmedi	105	43,0
Dismegakaryopoez	35	14,3
MDS	23	9,4
Megakaryositlerdedisplazi	23	9,4
Myelositerserideartış	9	3,7
Reaktiflenfoidagregat	8	3,3
Eritrositerserideartış	8	3,3
KMPH	5	2,0
Myelositerserideartış,dismegakaryopoez	4	1,6
Megakaryositlerdeartış	4	1,6
Eritrositerseridedisplazi	3	1,2
ET	3	1,2
Atipikplazmahücre	3	1,2
Eritrositervemyelositerserilerdedisplazi	2	0,8
Diseritropoez	2	0,8
Granülatöz hastalıklar ile uyumlu	1	0,4
Eritrositerserideazalma	1	0,4
Eozinofil sayısında artış	1	0,4
KMPH/MDS	1	0,4
Leishmania amastigotu	1	0,4
PMNL artış	1	0,4
Miyelofibrozis	1	0,4
Toplam	244	100,0

ET: Esansiyel trombositoz, KMPH: Kronik miyeloproliferatif hastalık, KMPH/MDS: Kronik miyeloproliferatif hastalık/Miyelodisplastik sendrom, MDS: Miyelodisplastik sendrom, PMNL: Polimorf nüveli lökosit

Tablo 14.Hiperselüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik bulgular

	n	%
KMPH	64	36,5
MDS	36	20,5
Dismegakaryopoez	15	8,5
Megakaryositlerdedisplazi	14	8,0
KMPH/MDS	10	5,7
Tümhücreserilerindeartış	9	5,1
Patolojikbulguizlenmedi	7	4,0
Myelositerserideartış	5	2,8
KML	3	1,7
%15 Blast	2	1,1
ET	2	1,1
Eritrositerserideartış	1	0,5
Eritrositervemyelositerserilerdedisplazi	1	0,5
Eritrositerseridedisplazi	1	0,5
Atipikplazmahücre	1	0,5
MDS/Akutlösemi	1	0,5
Reaktiflenfoidagregat	1	0,5
Myelositerserideartış,dismegakaryopoez	1	0,5
Tümhücreserilerindedisplazi	1	0,5
Toplam	175	100,0

ET: Esansiyel trombositoz, KMPH: Kronik miyeloproliferatif hastalık, KMPH/MDS: Kronik miyeloproliferatif hastalık/Miyelodisplastik sendrom, MDS: Miyelodisplastik sendrom, KML: Kronik myeloid lösemi, MDS/Akut lösemi: Miyelodisplastik sendrom/Akut lösemi

Tablo 15.Hiposelüler kemik iliği tanısı alan hastalarda histopatolojik bulgular

	n	%
Patolojikbulguizlenmedi	2	33,3
Megakaryositlerdedisplazi	1	16,7
Myelositerserideartış	1	16,7
MDS	1	16,7
Reaktiflenfoidagregat	1	16,7
Toplam	6	100,0

MDS: Miyelodisplastik sendrom

Klinik ön tanı ve histopatolojik tanı açısından uyum değerlendirildiğinde, $p>0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiş olup, değerlendirilen 13 tanıdan 6'sı uyumlu olarak bulunmuştur. Bu tanıları: Aplastik anemi ($p=0,125$), Lenfoplazmositik lenfoma ($p=1$), KLL/SLL ($p=0,289$), Mantle hücreli lenfoma ($p=0,687$), Marjinal zon lenfoma ($p=1$), Miyelofibrozis ($p=1$) 'dir. Diğer 7 tanı uyumsuz olarak değerlendirilmiştir. Bu tanıları: Karsinom infiltrasyonu ($p=0,036$), Foliküler lenfoma ($p=0,016$), AML ($p=0,00$), ALL ($p=0,00$), Diffüz büyük B hücreli lenfoma ($p=0,00$), Hodgkin lenfoma ($p=0,00$),Multipl myelom ($p=0,00$)' dur. Diğer histopatolojik tanıların karşılığında ön tanı olmadığı için değerlendirilmeye alınmamıştır.

Tablo 16. Pansitopeni endikasyonu ile gelen ve ön tanısı olmayan vakalara verilen tanılar

	n	%
Hiperselüler kemik iliği	17	36,2
Normoselüler kemik iliği	12	25,5
ALL	5	10,6
AML	4	8,5
Hiposelüler kemik iliği	3	6,4
Aplastik anemi	2	4,3
Marjinalzonlenfoma	1	2,1
Myelom	1	2,1
Karsinom infiltrasyonu	1	2,1
Thücre/histiositten zengin B hücreli lenfoma	1	2,1
Toplam	47	100,0

ALL: Akut lenfositik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi

Tablo 17. Bisitopeni endikasyonu ile gelen ve ön tanısı olmayan vakalara verilen tanılar

	n	%
Hiperselüler kemik iliği	7	35,0
Normoselüler kemik iliği	4	20,0
Karsinom infiltrasyonu	3	15,0
AML	2	10,0
ALL	1	5,0
HCL	1	5,0
Myelom	1	5,0
Aplastik anemi	1	5,0
Toplam	20	100,0

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, HCL: Hairy cell lösemi,

Tanılara göre endikasyon sıklıkları incelendiğinde;

Aplastik anemi tanısı alan 8 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 5 hasta (%62,5) pansitopeni, 1 hasta (%12,5) anemi ve sedim yüksekliği, 1 hasta (%12,5) bisitopeni, 1 hasta (%12,5) sitopeni endikasyonu ile gelmiştir.

ALL tanısı verilen 16 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 8 hasta (%50) pansitopeni, 3 hasta (%18,8) bisitopeni, 2 hasta (%12,5) trombositoz, 1 hasta (%6,3) lenfoma, 1 hasta (%6,3) lenfositoz, 1 hasta (%6,3) lökositoz endikasyonu ile gelmiştir.

Granülom tanısı alan 3 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 1 hasta (%33,3) anemi ve sedim yüksekliği, 1 hasta (%33,3) pansitopeni, 1 hasta (%33,3) diğer bir neden (sarkoidoz) sebebiyle kemik iliği biyopsi işlemine tabi tutulmuştur.

Hiperselüler kemik iliği tanısı alan 175 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 46 hasta (%26,2) trombositoz, 34 hasta (%19,4) pansitopeni, 25 hasta (%14,2) sitopeni, 17 hasta (%9,7) lökositoz, 17 hasta (%9,7) bisitopeni, 10 hasta (%5,7) MDS takibi, 8 hasta (%4,5) anemi ve sedim yüksekliği, 6 hasta (%3,4) diğer nedenler, 5 hasta (%2,8) lenfoma, 4 hasta (%2,2) solid tümör, 2 hasta (%1,1) plazmositom, 1 hasta (%0,5) lenfositoz endikasyonu ile gelmiştir.

Hiposelüler kemik iliği tanısı alan 6 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 4 hasta (%66,7) pansitopeni, 1 hasta (%16,7) anemi ve sedim yüksekliği, 1 hasta (%16,7) diğer bir neden sebebiyle kemik iliği biyopsi işlemine tabi tutulmuştur.

Histiyosit artışı gösteren kemik iliği tanısı verilen 1 hastanın biyopsi endikasyonuna bakıldığında solid tümör nedeniyle biyopsi alındığı görülmüştür.

Karsinom infiltrasyonu tanısı verilen 13 hastanın biyopsi endikasyonlarına bakıldığında; 5'i (%38,5) solid tümör, 4'ü (%30,8) bisitopeni, 2'si (%15,4) pansitopeni, 1'i (%7,7) anemi ve sedim yüksekliği, 1'i (%7,7) lenfoma sebebiyle biyopsi işlemine tabi tutulmuştur.

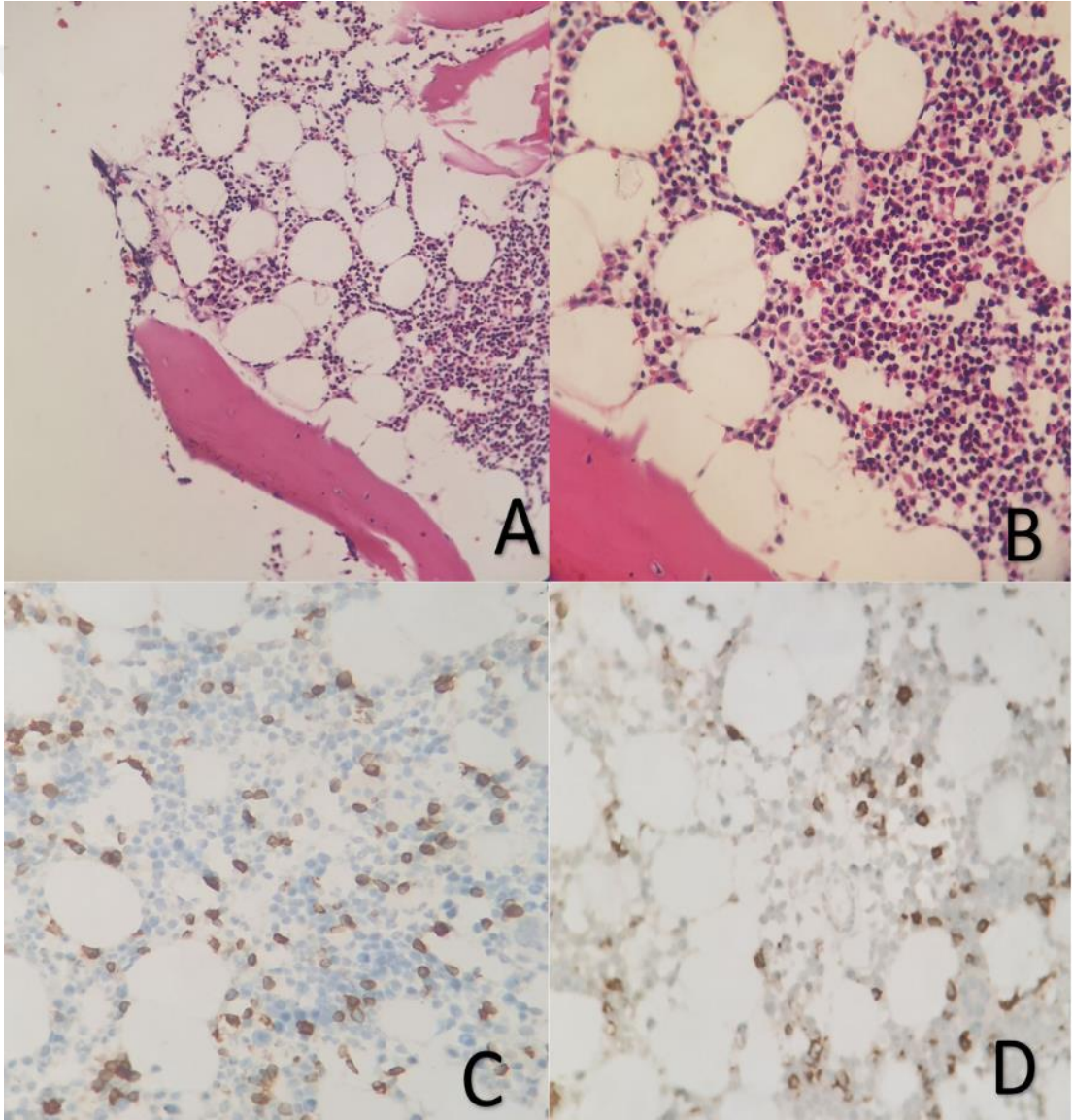
Lenfoma infiltrasyonu tanısı verilen 70 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 25 hasta (%35,7) lenfoma evrelemesi, 22 hastaya (%31,4) lökositoz, 5 hastaya (%7,1) anemi ve sedim yüksekliği, 4 hastaya (%5,7) bisitopeni, 4 hastaya (%5,7) lenfositoz, 4 hastaya (%5,7) pansitopeni, 3 hastaya (%4,3) sitopeni, 2 hastaya (%2,9) trombositoz, 1 hastaya (%1,4) diğer neden sebebiyle kemik iliği biyopsi işlemi uygulanmıştır.

Mast hücreli lösemi tanısı verilen 1 hastanın biyopsi endikasyonuna bakıldığında sitopeni olduğu görülmüştür.

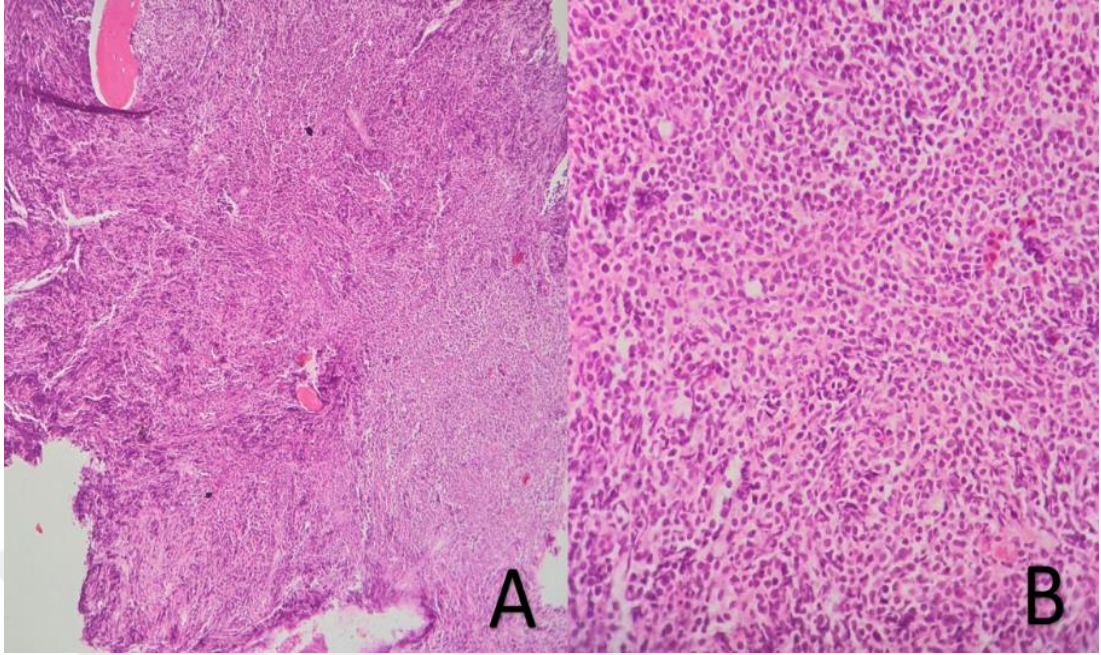
Miyelofibrozis tanısı alan 7 hastanın endikasyonlarına bakıldığında; 3 hastada (%42,9) trombositoz, 3 hastada (%42,9) sitopeni, 1 hastada (%14,3) lökositozdur.

Normoselüler kemik iliği tanısı alan 244 hastanın biyopsi endikasyonlarına bakıldığında; 85 hasta (%34,8) lenfoma evreleme, 31 hasta (%12,7) anemi ve sedim yüksekliği, 29 hasta (%11,9) sitopeni, 27 hasta (%11,1) pansitopeni, 14 hasta (%5,7) solid tümör, 12 hasta (%4,9) bisitopeni, 8 hasta (%3,3) lökositoz, 6 hasta (%2,5) plazmositom, 6 hasta (%2,5) MDS takibi, 4 hasta (%1,6) diğer nedenlerle biyopsi işlemine tabi tutulmuştur.

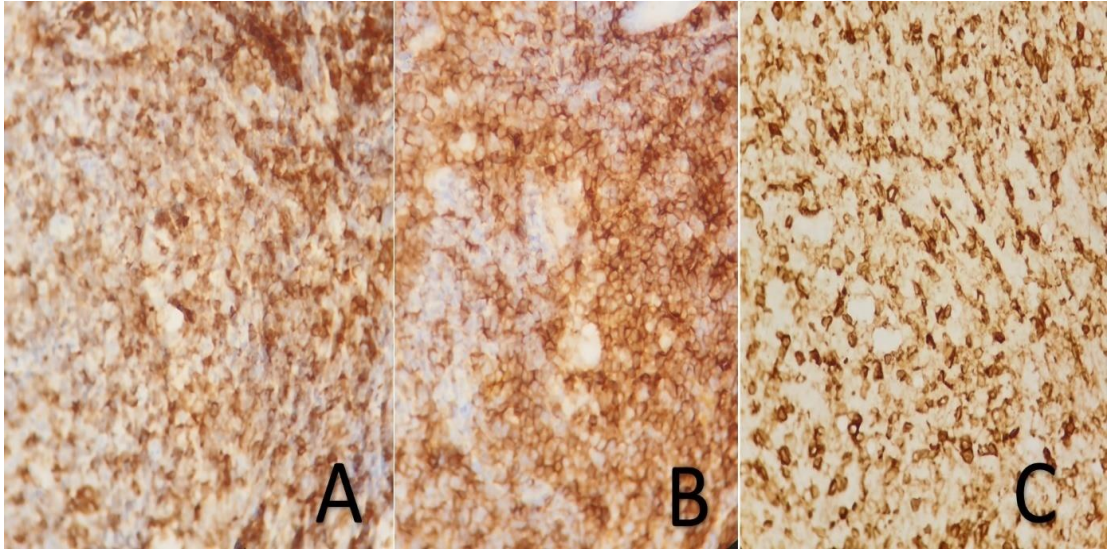
Arşivimizden vaka örnekleri;



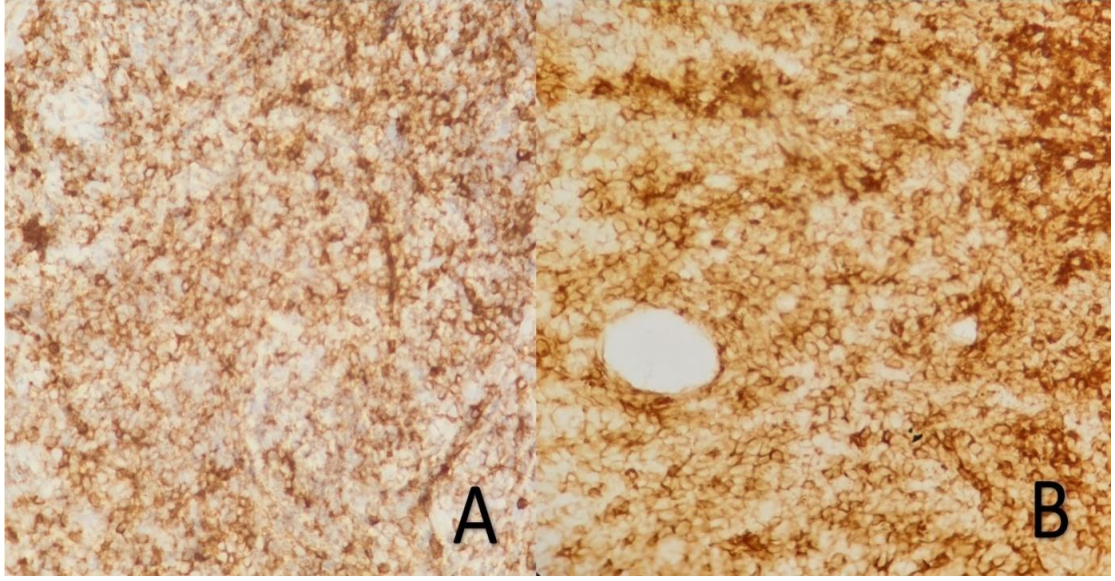
Şekil 5. T Lenfoblastik Lösemi (A, x20 HE) T Lenfoblastik Lösemi, yer yer mitotik aktivitenin de izlendiği lenfoblastlar (B, x40 HE) T ALL, İHK yöntemle çalışılan CD3 ile kuvvetli boyanan lenfoblastlar (C, x40) T ALL, CD99 (D, x40)



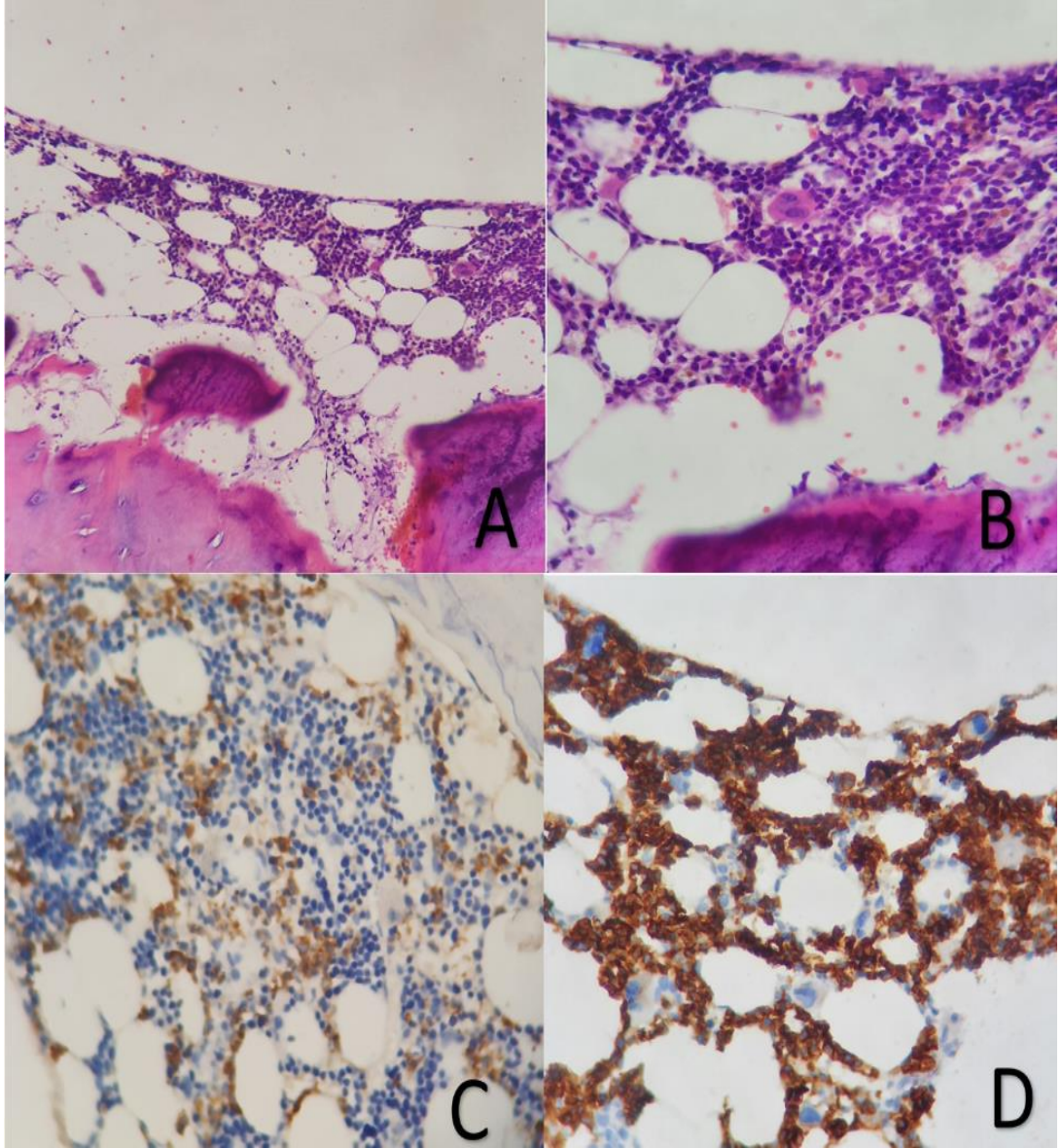
Şekil 6. B Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, ilik mesafesini tamamen doldurmuş diffüz paternde blastik infiltrasyon (A, x10 HE) B ALL, orta-büyük boyutlarda, nükleus/sitoplazma oranı artmış blastik hücre infiltrasyonu (B, x40 HE)



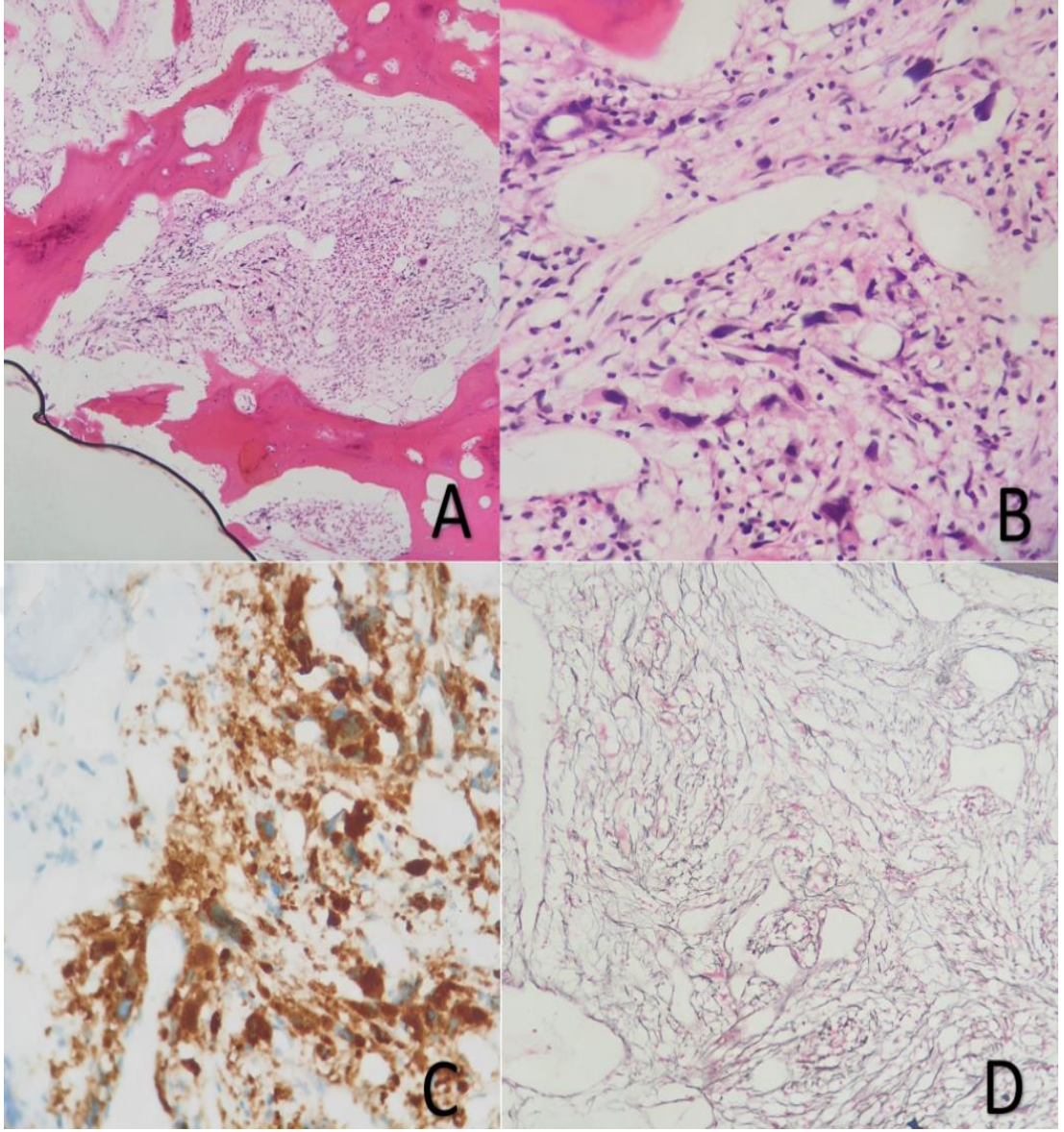
Şekil 7. B lenfoblastik Lösemi, İHK yöntemle çalışılan B Hücre belirteçleri (A, x40 CD79a) (B, x40 CD19) (C, x40 CD20)



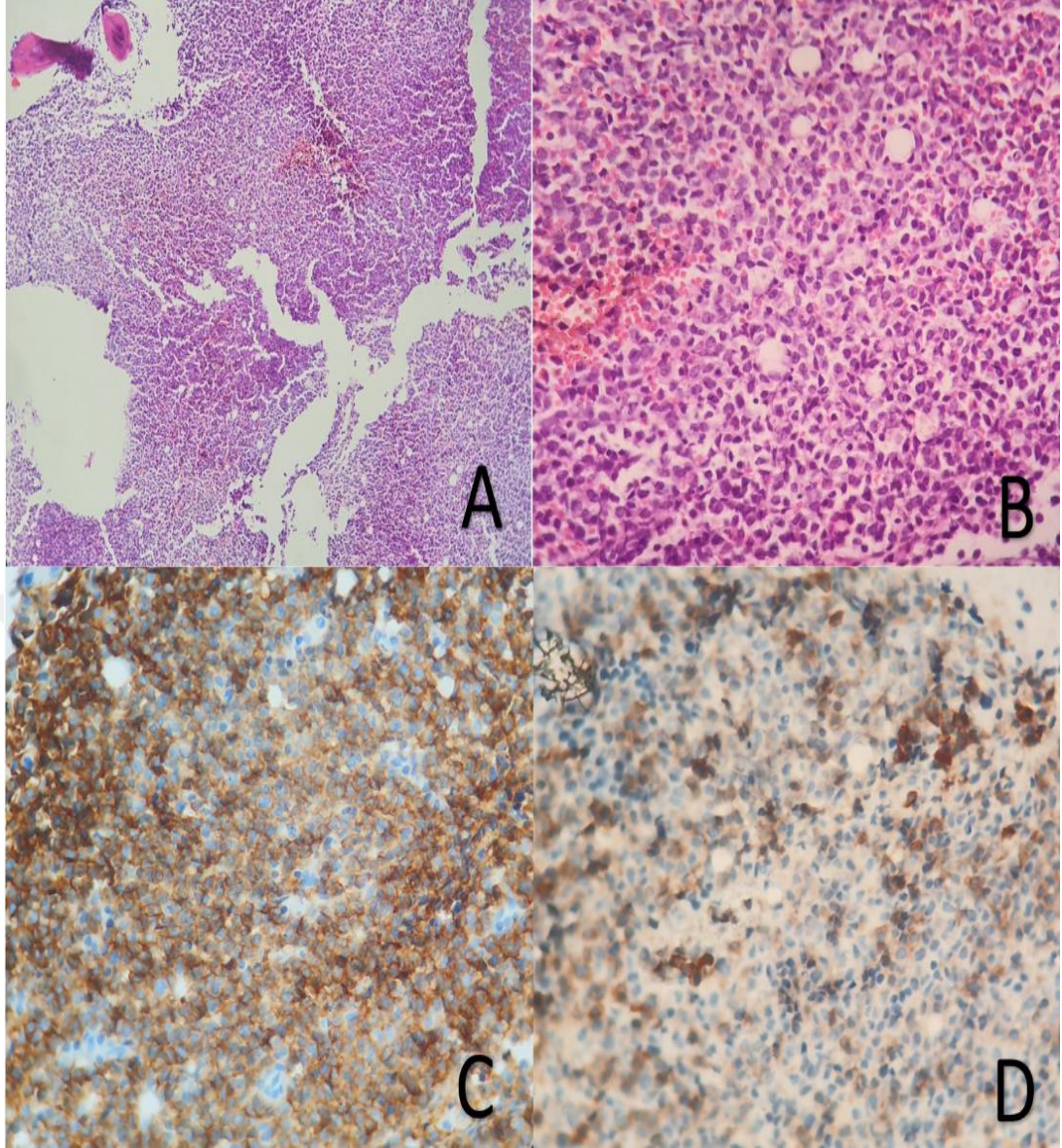
Şekil 8. B lenfoblastik lösemi, İHK yöntemle çalışılan diffüz CD123 pozitifliği (A, x40) B lenfoblastik lösemi (B, x40 CD10)



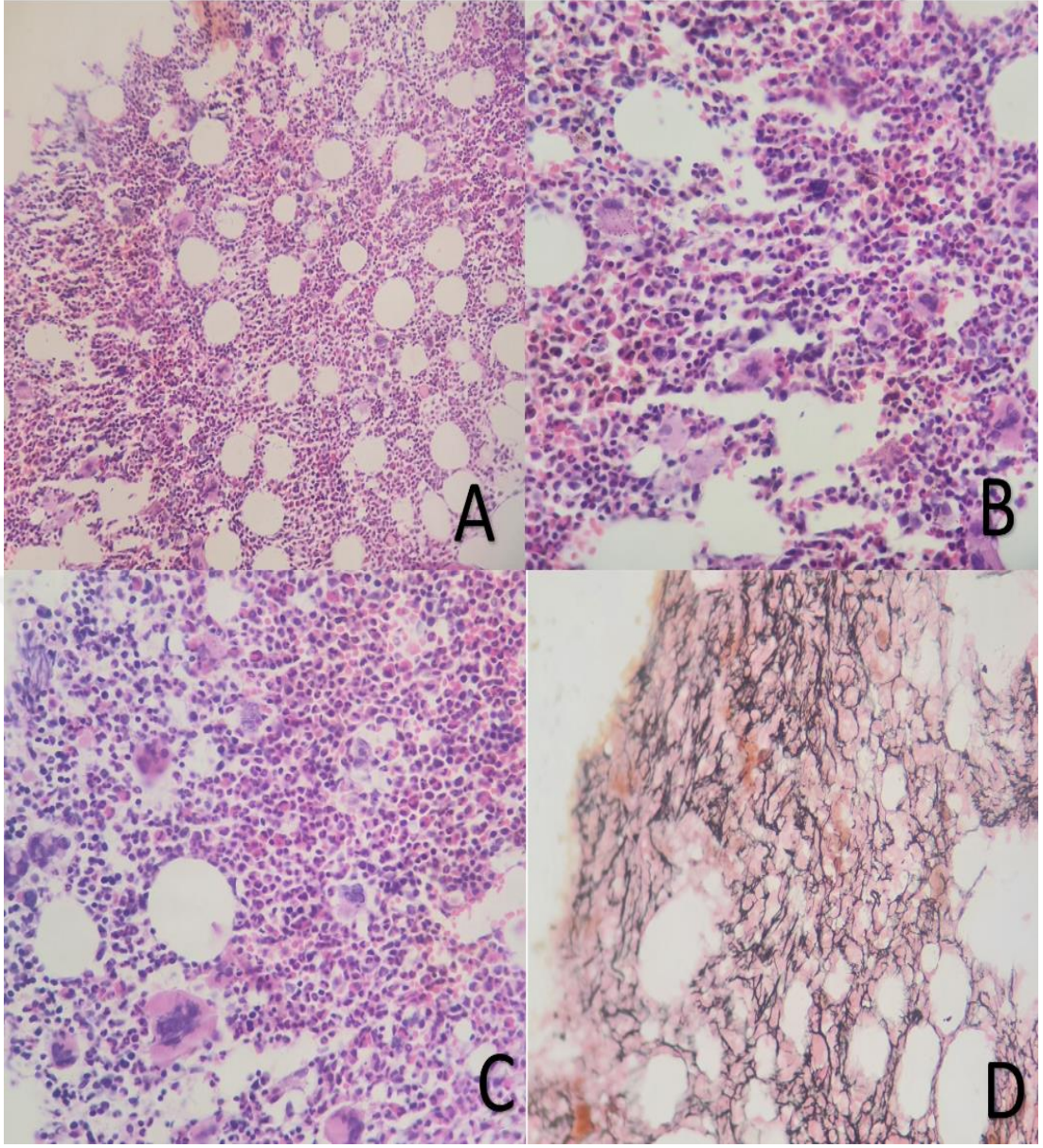
Şekil 9. Miyelodisplastik sendrom (A, x10 HE) MDS, megakaryositlerde displazi (hipolobülasyon, hiperlobülasyon, çıplak nükleuslar) (B, x40 HE) MDS (C, x40 MPO) MDS, eritroid seri öncüllerinde İHK yöntemle çalışılan CD71 diffüz kuvvetli pozitif boyanma (D, x40)



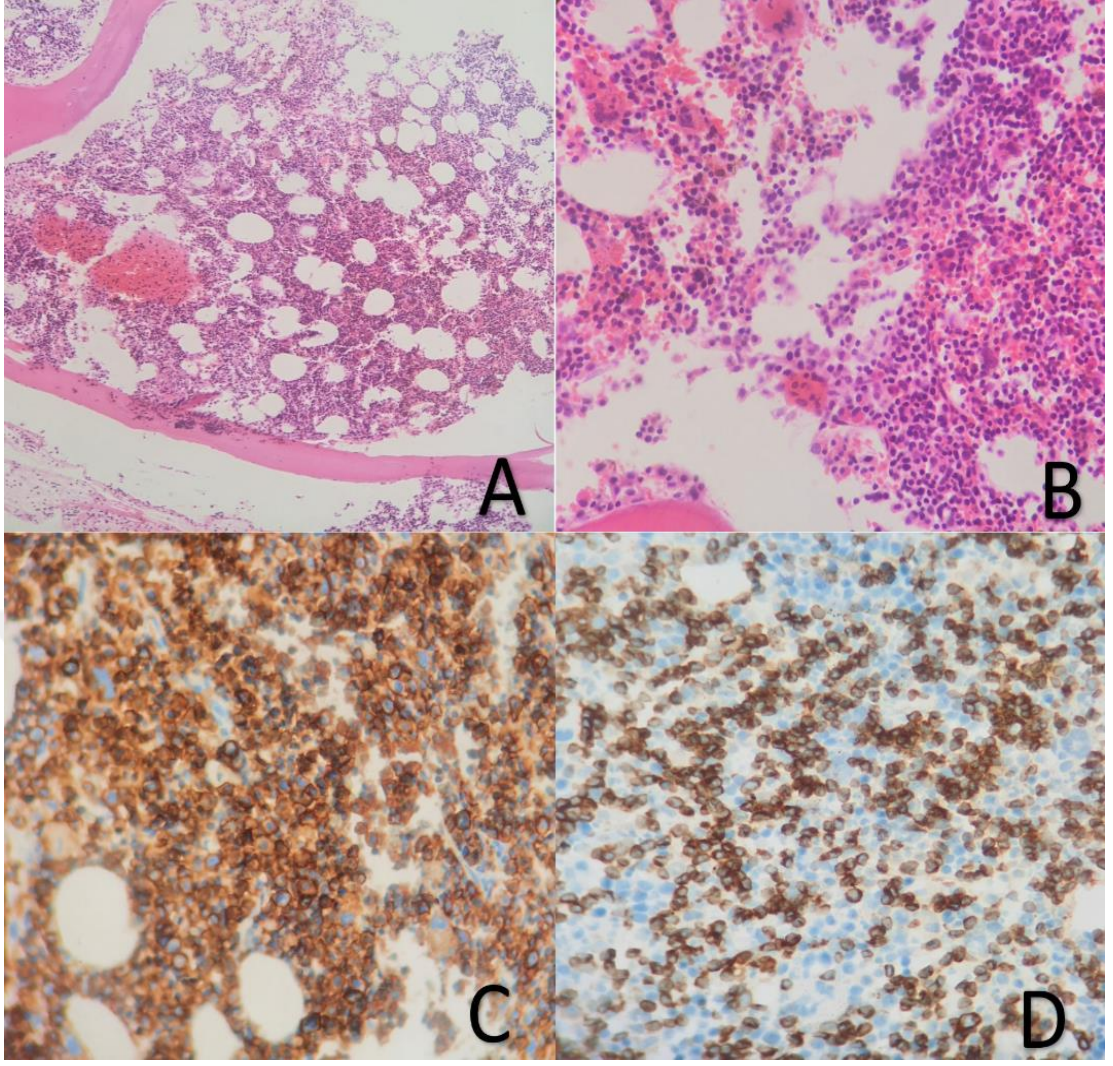
Şekil 10. Miyelofibrozis (A, x10 HE) Miyelofibrozis, megakaryositlerde displazi ve sayıca artış (B, x40 HE) Miyelofibrozis, artmış megakaryositlerde İHK yöntemle çalışılan CD61 pozitifliği (C, x40) Retikülin fibrozis derecesi:3, (D, x40)



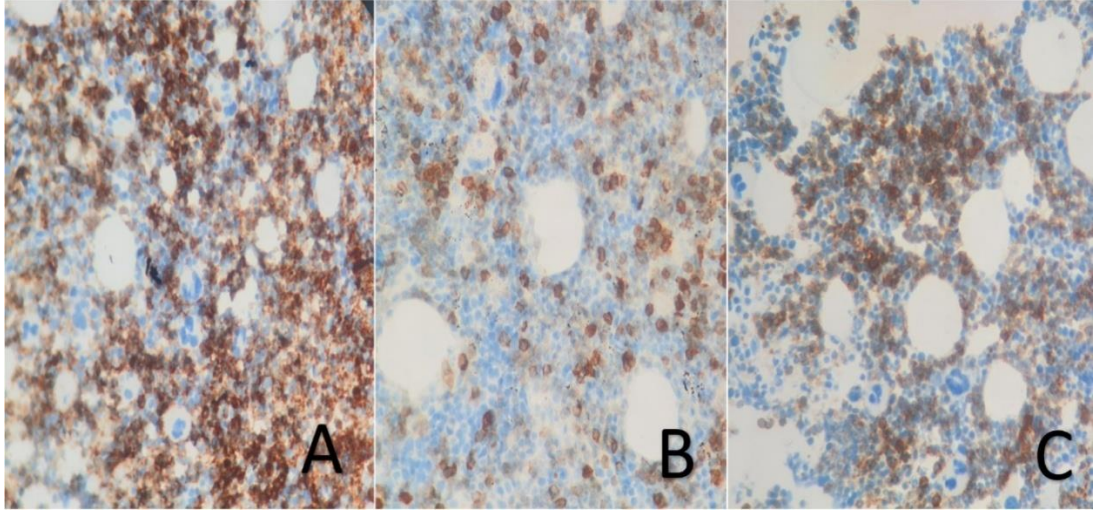
Şekil 11. Akut Myeloid Lösemi (A, x10 HE) AkutMyeloid Lösemi, ilik mesafesini tamamen dolduran diffüz paternde atipik blastik infiltrasyon (B, x40 HE) AML, İHK yöntemle uygulanan CD33 diffüz pozitif boyanma (C, x40) AML, İHK yöntemle uygulanan CD123 yaygın pozitif boyanma (D, x40)



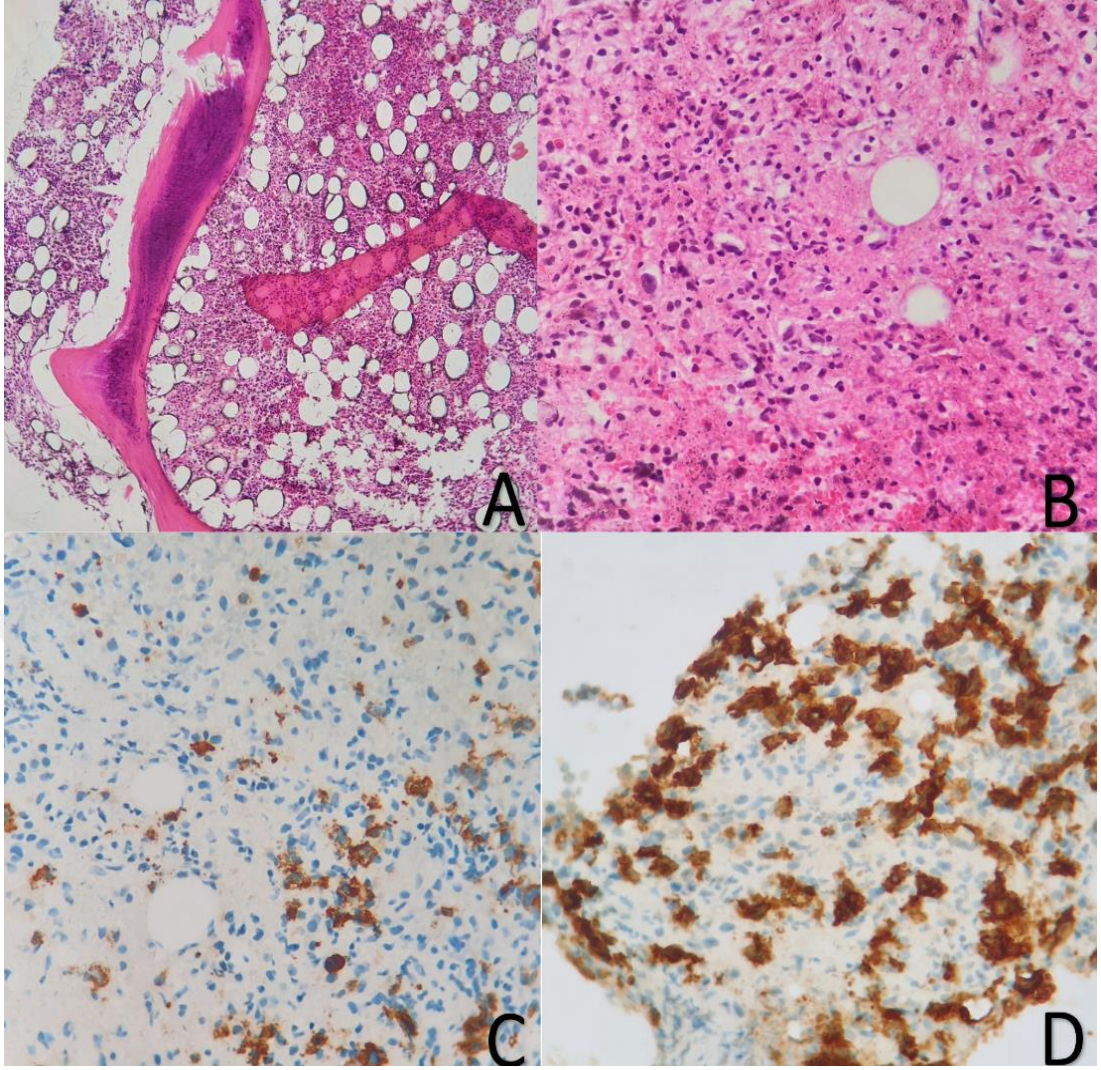
Şekil 12. Kronik Miyeloproliferatif Hastalık, hiperselüler görünümde kemik iliği (A, x20 HE) KMPH, tüm hücre serilerinde artış (B, x40 HE) KMPH, çok sayıda atipik megakaryosit (C, x40 HE) KMPH, retikülin fibrozis derecesi:3, (D, x40)



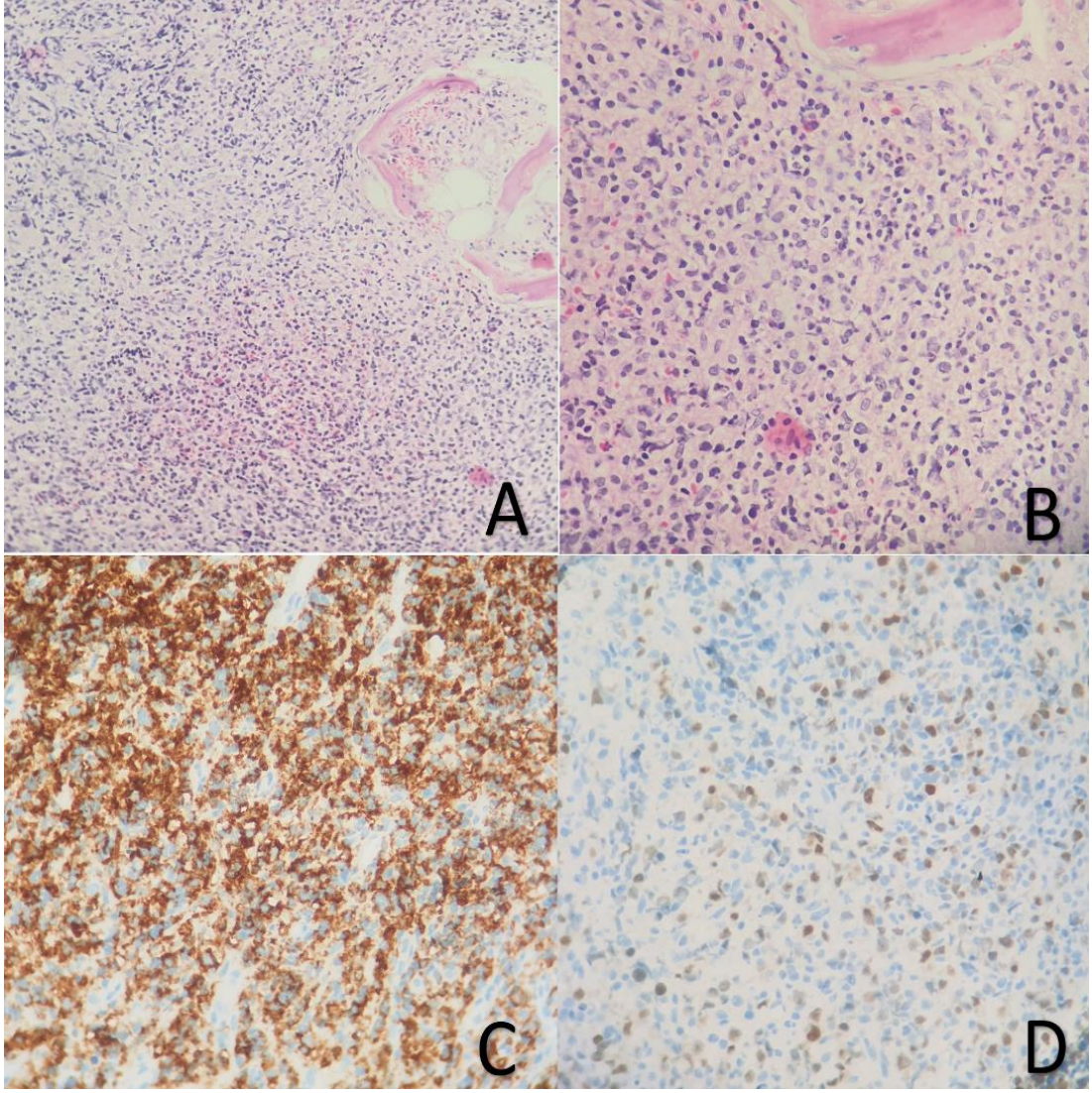
Şekil 13. Küçük lenfositik lenfoma/ Kronik lenfositler lösemi, hiperselüler görünümde ilik mesafesini dolduran hücreler (A, x10 HE) KLL/SLL, diffüz paternde hiperkromatik küçük nükleuslu dar sitoplazmalı küçük boyutta hücre infiltrasyonu (B, x40 HE) KLL/SLL, İHK yöntemle çalışılan CD43 pozitif lenfositler (C, x40) KLL/SLL, İHK yöntemle çalışılan Bcl2 yaygın pozitifliği (D, x40)



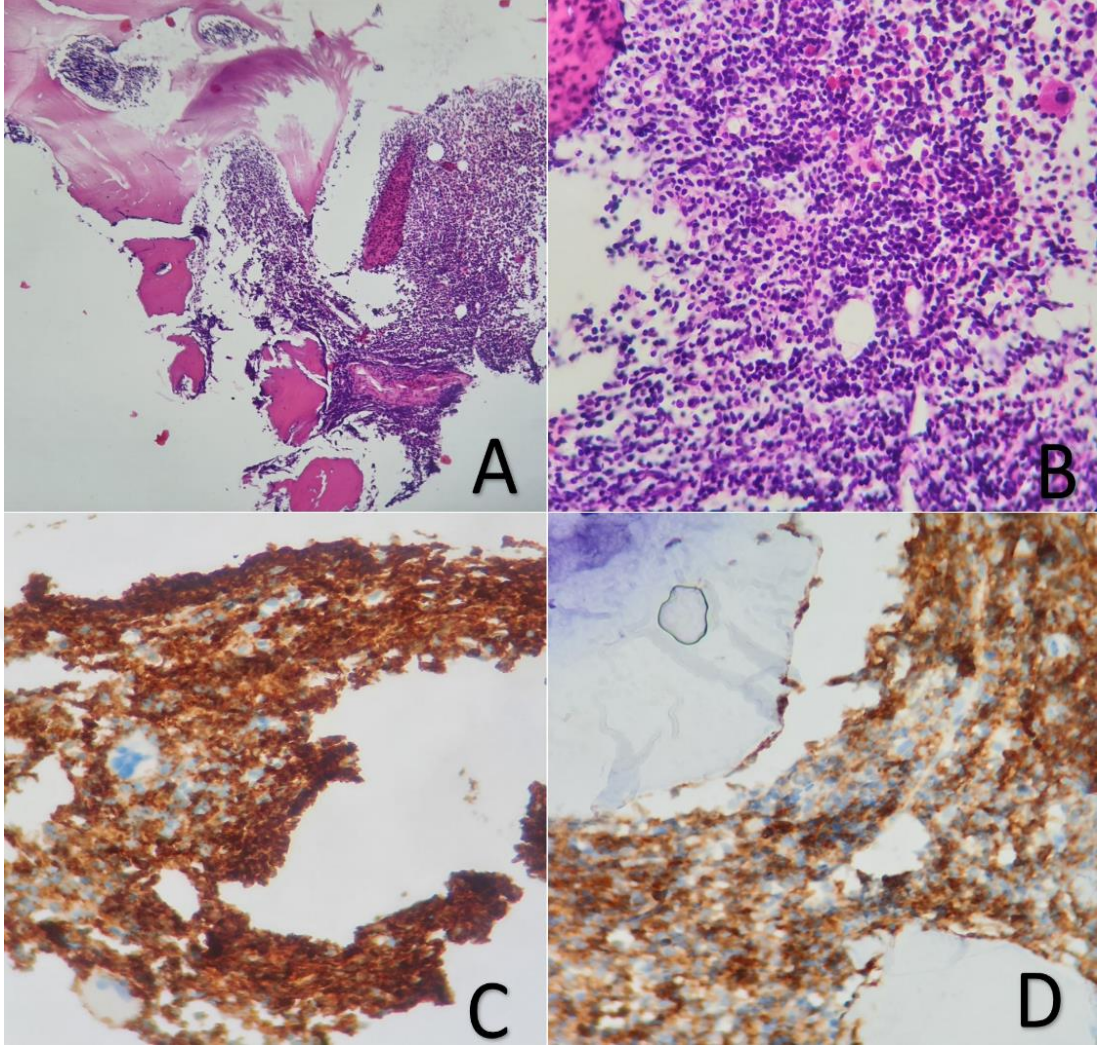
Şekil 14. KLL/SLL, CD20 pozitif lenfositler (A, x40) KLL/SLL CD5 pozitifliği (B, x40)
KLL/SLL CD23 pozitif lenfositler (C, x40)



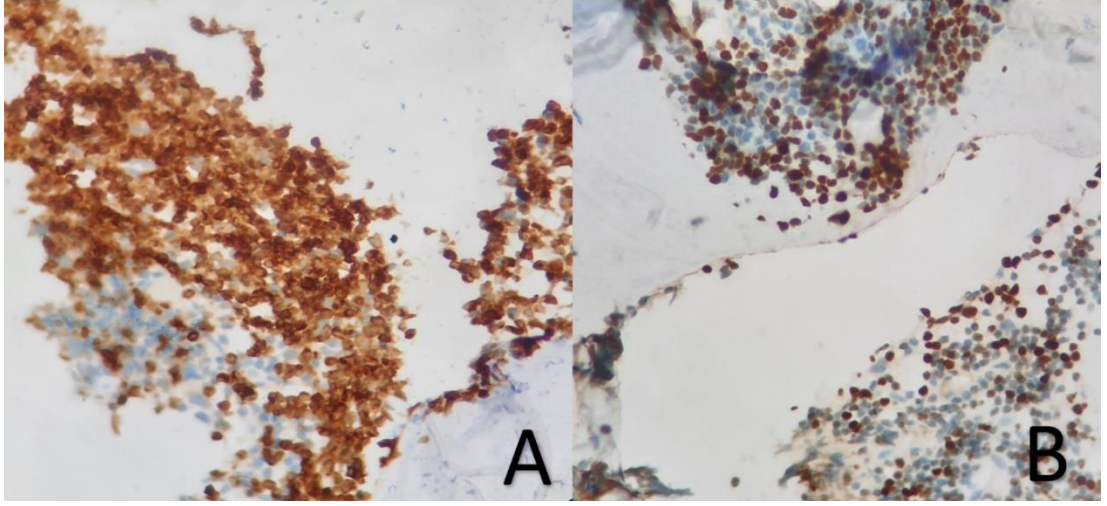
Şekil 15. Hodgkin lenfoma, hiperselüler görünümde ilik mesafesi (A, x10 HE) HL, eozinofilik zeminde olağan kemik iliği hücreleri yanı sıra binükleer atipik hücreler (B, x40 HE) HL, CD15 pozitifliği (C, x40) HL, yaygın CD30 pozitifliği (D, x40)



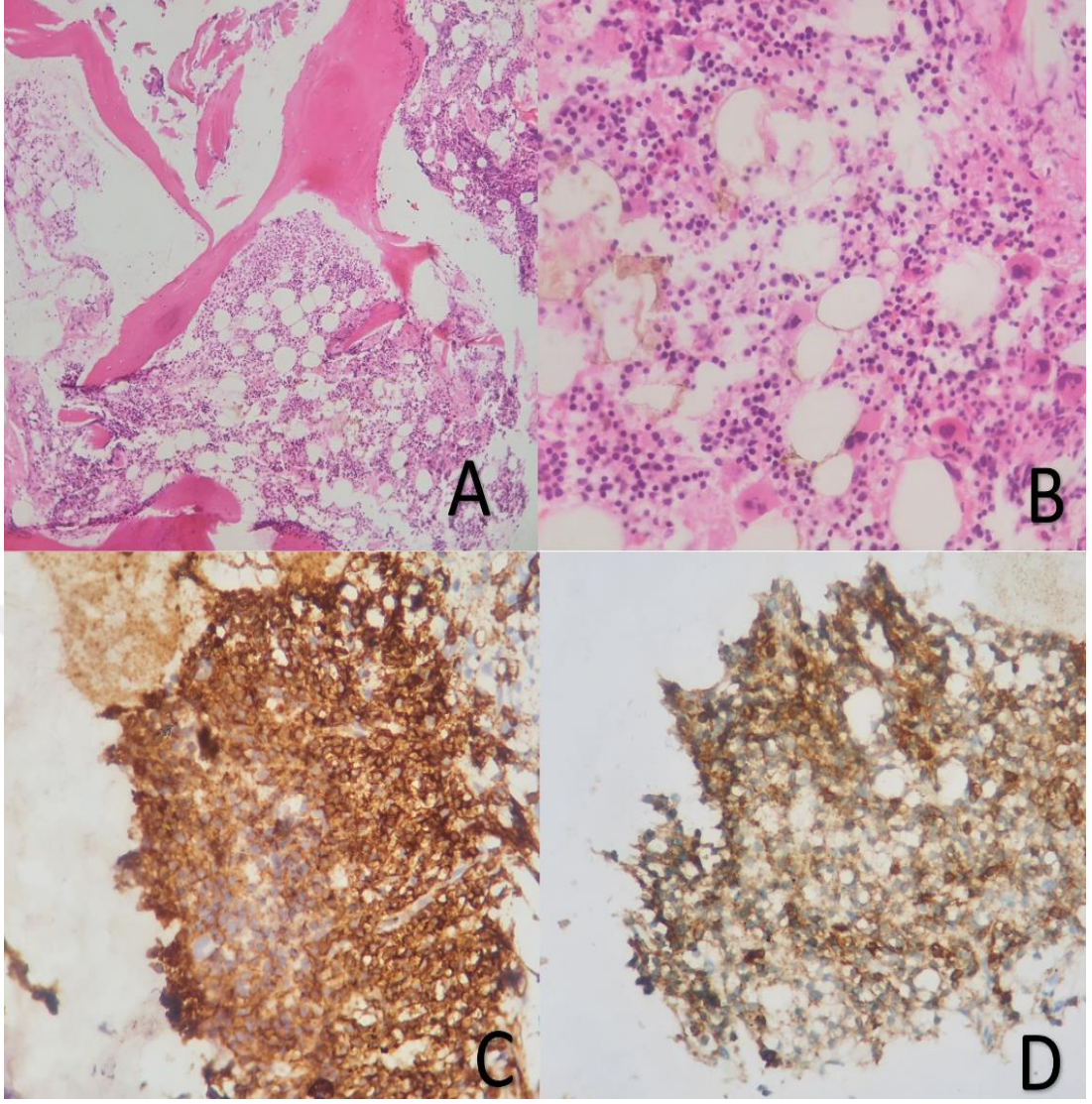
Şekil 16. Diffüz Büyük B Hücreleri Lenfoma, diffüz paternde lenfositik infiltrasyon (A, x10 HE) DBBHL, büyük boyutlarda geniş sitoplazmalı atipik lenfositik infiltrasyon (B, x40 HE) DBBHL, yaygın CD20 pozitif B lenfositler (C, x40) DBBHL, seyrek Mum1 pozitifliği (D, x40)



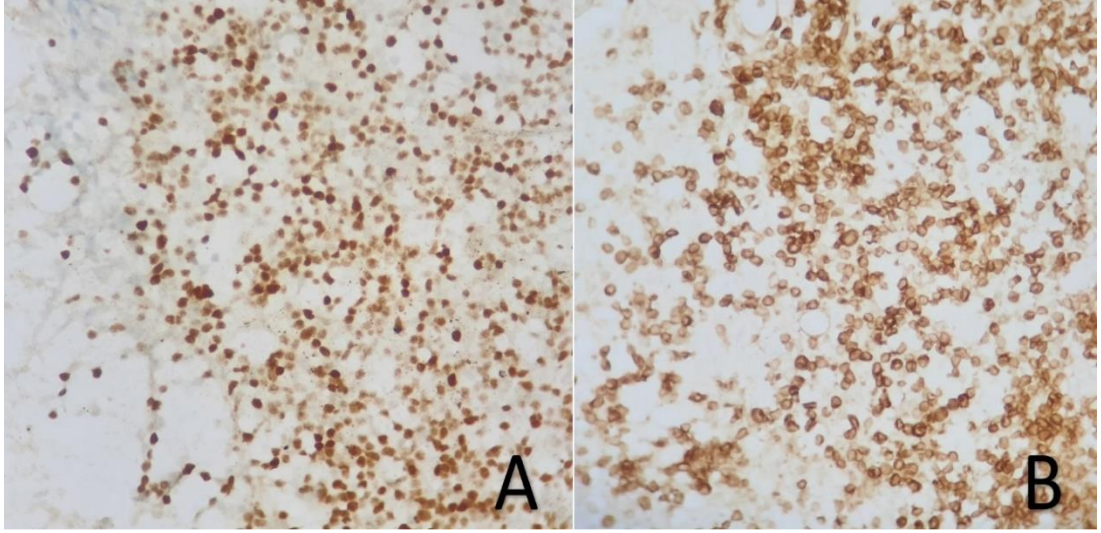
Şekil 17. Foliküler lenfoma, ilik mesafesini tamamen doldurmuş lenfositik infiltrasyon (A x10 HE) FL, diffüz paternde orta büyüklükte atipik lenfositler (B, x40 HE) FL, İHK yöntemle çalışılan diffüz kuvvetli CD20 pozitifliği (C, x40) FL, yaygın CD 10 pozitifliği (D, x40)



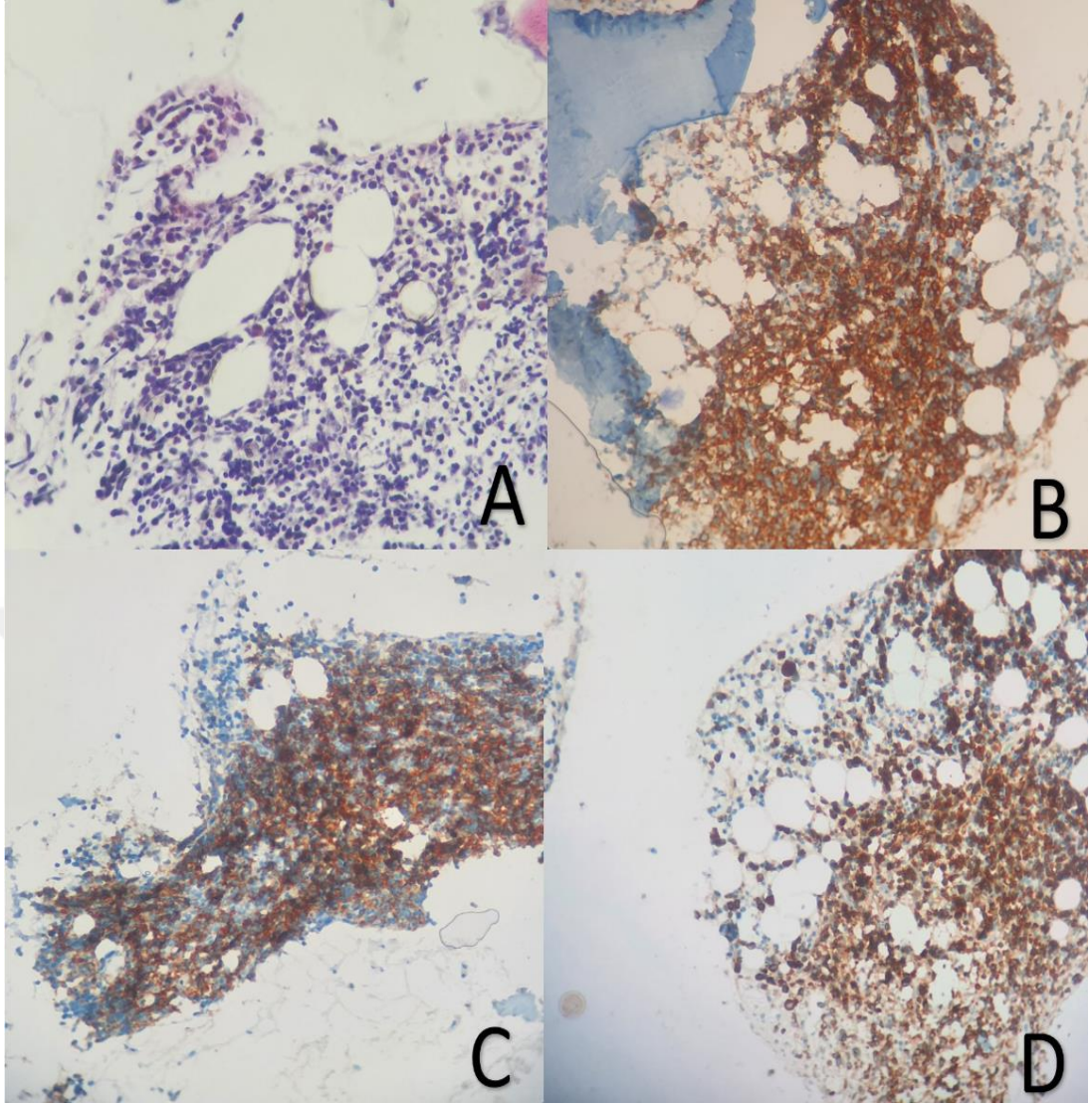
Şekil 18. Foliküler lenfoma, diffüz kuvvetli Bcl2 pozitifliği (A, x40) FL, lenfositlerde yaygın Bcl6 pozitifliği (B, x40)



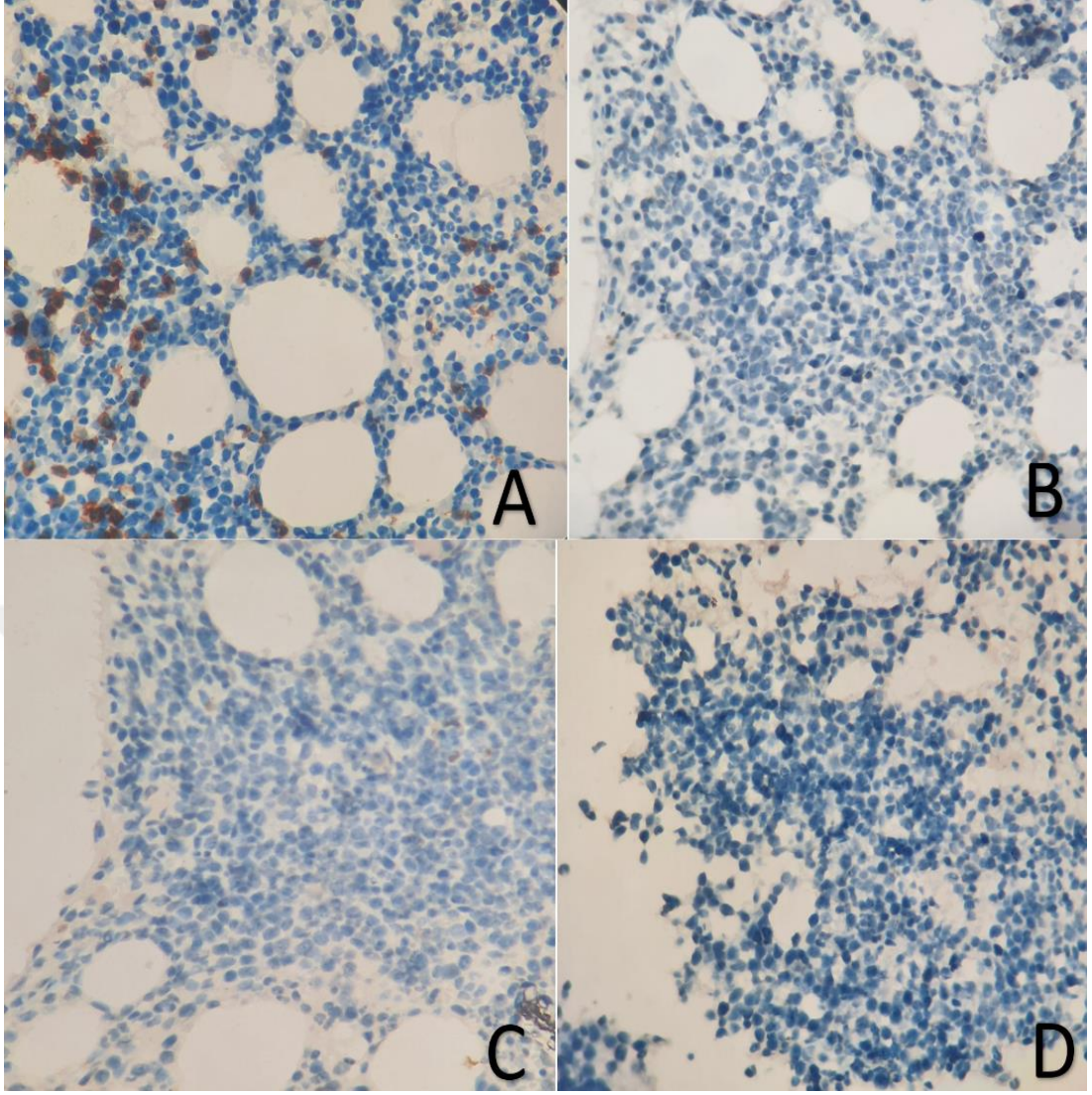
Şekil 19. Mantle Hücreli Lenfoma, ilik mesafesinde hiperselüler görünümde atipik lenfositler (A, x10 HE) MHL, geniş şeffaf sitoplazmalı atipik lenfositik infiltrasyon (B, x40 HE) MHL, diffüz kuvvetli CD20 pozitif B lenfositler (C, x40) MHL, İHK yöntemle çalışılan yaygın CD5 pozitifliği (D, x40)



Şekil 20. Mantle Hücreli Lenfoma, SOX 11 diffüz yaygın pozitifliği (A, x40) MHL, bcl2 ile yaygın boyanma (B, x40)



Şekil 21. Marjinal zon lenfoma (A, x40 HE) MZL, diffüz kuvvetli CD20 pozitifliği (B, x40) MZL, CD19 diffüz pozitif boyanma (C, x40) MZL, Bcl2 ile yaygın pozitiflik (D, x40)



Şekil 22. Marjinal zon lenfoma, İHK yöntemle çalışılan negatif belirteçler (A, x40 CD5) (B, x40 CD23) (C, x40 Siklin-D1 (D, x40 SOX11)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki 698 hastanın 310'u (%44,4) kadın, 388'i (%55,6) erkektir. Martelleosio ve ark. yaptığı çalışmada 468 hastanın 206'sı kadın (%44. 1) ve 262'i erkektir (%55. 9). Kaur ve ark. çalışmalarında erkek ve kadın oranını 1. 6:1 olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda literatürle benzer oranlarda erkek üstünlüğü mevcuttur (2, 38).

Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 18 ile 87 arasında olup, median yaş 64, ortalama yaş 60,29 (SS: $\pm 15,5$), erkeklerde ortalama yaş 60,33 (SS: $\pm 15,51$), medyan yaş 64, kadınlarda ortalama yaş 60,24 (SS: $\pm 15,61$), median yaş 63 'tür. Martellosio ve ark. 468 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama yaş 64 ± 15 'tir. Devitt ve ark. 132 hasta ile yaptıkları çalışmada medyan yaşı 64, ortalama yaşı 60,1 olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızdahil olan hastaların yaş değerleri literatür ile benzerdir (2, 39).

Çalışmamızda klinik tarafından tespit edilen endikasyonlara bakıldığında hastalara en sık lenfoma (118 hasta, %16,9), pansitopeni (115 hasta, %16,5), anemi ve sedim yüksekliği (102 hasta, %14,6), sitopeni (86 hasta, %12,3), trombositoz (77 hasta, %11) sebebi ile biyopsi işlemi uygulanmıştır. Martellosio ve ark. yaptıkları çalışmada en sık sitopeni (%37. 4) ve lenf nodu hastalıkları (%32,7) sebebiyle biyopsi alındığını belirtmişlerdir. Elmadhoun ve ark. ise çalışmalarında endikasyon sıklığını pansitopeni (%38,4) ve anemi (%34,8) olarak belirtmişlerdir. Endikasyon sıklığı bizim çalışmamızda da literatürle benzer olup en sık lenfoma ve pansitopenik vakalardan biyopsi gönderilmiştir (2, 40)

Çalışmamızda klinik tarafından ön tanılardan en sık myelom (150 hasta, %21,5), lenfoma evrelemesi (118 hasta, %16,9), akut lösemi (71 hasta, %10,2), MDS (70 hasta, %10), KMPH (68 hasta, %9,7) sorulmuştur. Merzianu ve arkadaşları 6374 hasta ile yaptıkları çalışmada biyopsilerin %42oranda lösemi/myeloid neoplazi, %19 oranda lenfoma evreleme, %17 oranda diğer sebepler, %14 oranda plazma hücreli neoplazi ön tanıları ile gönderildiğini söylemişlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak en sık myelom sorulmakta olup diğer ön tanılar olan lenfoma evrelemesi ve akut lösemi literatürde görüldüğü gibi sık sorulmaktadır (41).

Çalışmamızda mikroskopik incelemeler, histopatolojik bulgular ve immünohistokimyasal çalışmalar neticesinde en sık normoselüler kemik iliği (244 hasta, %35), hiperselüler kemik iliği (175 hasta, %25,0), myelom (90 hasta, %12,9), lenfoma (70 hasta, %10), AML (63 hasta, %9) tanıları verilmiştir. Elmadhaun ve arkadaşları 112 hasta ile yaptıkları çalışmada 42 hastaya hiposelüler kemik iliği / aplastik anemi, 26 hastaya normoselüler kemik iliği tanısı verildiğini söylemişlerdir. Martellosio ve arkadaşları 468 hasta ile yaptıkları çalışmada 58 hastanın lenfoma, 42 hastanın hiposelüler kemik iliği/aplastik anemi, 33 hastanın miyeloproliferatif hastalıklar, 20 hastanın MDS, 11 hastanın metastatik solid tümör tanısı aldığını belirtmişlerdir. Merzianu ve arkadaşları 6374 hasta ile yaptıkları çalışmada %44 hastada neoplazi izlenmediğini, %23 hastada lösemi/myeloid neoplazi, %10 hastada plazma hücreli neoplazi, %6 hastada lenfoma tanısı olduğunu , %6 hastada sonuç verilemediğini söylemişlerdir. Mirzai ve ark. ise yaptıkları çalışmada 628 hastadan 458'ine nonreaktif , 170'ine reaktif tanısı verdiklerini söylemişlerdir. En sık verdikleri neoplastik tanıların ise akut lösemi ve plazma hücre diskrazisi olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde tanı olarak neoplastik hastalıkların değil daha çok hiperselüler ya da normoselüler kemik iliği tanısının verildiğini gördük. Görülen neoplastik hastalıklardan ise bölümümüzde en sık myelom tanısının verildiğini saptadık. Öztoran ve ark. Türkiye'de 153 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık nonneoplastik tanıların verildiğini, neoplastik olarak ise myelom tanısının verildiğini söylemişlerdir (42). Bu durum myelomun ülkemizde diğer ülkelere göre daha fazla görülme sıklığını akla getirmiştir. Myelomun epidemiyolojik araştırmalarının artırılması gerekmektedir (2, 40, 41, 43).

Çalışmamızda klinik ön tanı ve histopatolojik tanı açısından uyum değerlendirildiğinde aplastik anemi, lenfoplazmositik lenfoma, KLL/SLL, mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, miyelofibrozis tanılarının klinik ön tanılarla uyumlu olduğunu gördük. Mirzai ve ark. yaptıkları çalışmada tanı ile uyum araştırmasında %54 oranda lösemi, %30,3 oranda myelom, %25 oranda miyeloproliferatif hastalıklar, %16,2 oranda lenfoma, %2,2 oranda infeksiyon tanısında klinik ile uyum başarıları elde ettiklerini söylemişlerdir. Öztoran ve ark. ise lenfoproliferatif hastalıklar ve lösemi ön tanısı ile gelen hastaların biyopsi sonucu ile %50 ve üzeri uyum olduğunu, MDS, malignite infiltrasyonu, amiloid, lösemi, ateş etiyojisi ve diğer nedenlerin uyumlu olmadığını söylemişlerdir (42). Literatürle

çalışmamız arasında uyum açısından benzerlik görülmemektedir, lenfoma tanısı alan hastalarda ön tanı ile uyum bizim çalışmamızda daha fazla görülmektedir. Bu durum lenfoma takipli hastalarda evreleme açısından kemik iliği biyopsi işleminin rutin haline getirilmesi gerektiğini akla getirmiştir. Bu konuda çalışmaların artması gerekmektedir (43).

Çalışmamızda cinsiyetin klinikopatolojik korelasyon üzerine etkisi olmadığını saptadık.

Çalışmamızda yaş faktörünün klinikopatolojik korelasyon üzerine etkisi olmadığını saptadık.

Çalışmamızda retikülin histokimyasal boyamasının değerlendirilmesi sonucu; 698 vakadan 169 kadarının (%24,6) derece 0, 321 kadarının (%46,7) derece 1, 131 kadarının (%19) derece 2 ve 67 kadarının (9,7) derece 3 olduğu saptanmıştır, 10 hastanın retikülin histokimyasal boyaması yapılmamıştır. Verilen tanılardan hematolojik neoplaziler olan myelom, lenfoma, AML, ALL, Mast hücreli lösemisinin retikülin fibrozis derecelerine bakıldığında; myelom tanılı 90 hastadan 11'i (%12,2) derece 0, 48'i (%53,3) derece 1, 21'i (%23,3) derece 2, 10'u (%11,1) derece 3'tür. AML tanılı 63 hastadan 10'u (%16,1) derece 0, 27'si (%43,5) derece 1, 18'i (%29) derece 2, 7'si (%11,3) derece 3'tür, 1 hastada retikülin çalışılmamıştır. ALL tanılı 16 hastadan 2'si (%12,5) derece 0, 4'ü (%25) derece 1, 6'sı (%37,5) derece 2 ve 4'ü (%25) derece 3'tür. Lenfoma tanısı alan 70 hastanın 1'i (%1,4) derece 0, 33'ü (%47,1) derece 1, 25'i (%35,7) derece 2, 11'i (%15,7) derece 3'tür. Mast hücreli lösemi tanısı alan 1 vakada (%100) derece 1'dir. Sundström ve ark. yaptıkları çalışmada retikülin fibrozis derecesinin 6 myelom hastasının 3'ünde derece 3, 2'sinde derece 2, 1'inde derece 1 olduğunu, AML tanılı 6 hastadan 3'ü derece 2, 2'si derece 1, 1'i derece 3'tür. ALL tanılı 3 hastadan 2'si derece 3, 1'i derece 2'dir. Lenfoma tanılı 14 hastadan 1'i derece 3, 7'si derece 2, 6'sı derece 1'dir. Çalışmamızda literatüre göre myelom hastalarında fibrozis derecesi daha düşük, lenfoma hastalarında daha yüksek gelmiştir. AML ve ALL hastalarının retikülin değerleri literatürle benzerdir. ALL hastalarında retikülin fibrozis derecesi yoğunlukla derece 2 ve derece 3 gelmiştir. Sundström ve ark. çalışmalarında da durum böyledir. Ayrıca bir çok çalışmada retikülin fibrozisi ile prognoz açısından bir ilişki olduğu, fibrozis derecesi arttıkça prognozun kötüleştiği anlatılmıştır.

Çalışmamızda neoplastik hastalar için bulduğumuz retikülin fibrozis dereceleri literatüre katkı sağlayabilir (44, 45, 46, 47).

Çalışmamızda neoplastik olarak en sık verilen 3 tanı sırasıyla Myelom, AML ve KLL/SLL olup bu hastalıklar sırasıyla en sık anemi ve sedim yüksekliği, pansitopeni , lökositozendikasyonlarıyla biyopsi işlemine tabi tutulmuştur ve kliniğimize en sık MM, akut lösemi, KLL ön tanılarıyla gönderilmiştir. Teke ve ark. yaptıkları çalışmada myelom tanısı verilen hastalara en sık anemi ve sedim yüksekliği endikasyonuile biyopsi yapıldığını, AML hastalarının en sık lökositoz, anemi ve trombositopeni endikasyonu ile geldiğini, KLL/SLL hastalarının ise en sık lenfositoz endikasyonu ile biyopsi işlemine tabi tutulduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda sadece MM tanısı verilen hastaların en sık görülen endikasyonu literatürle uyumlu gelmiştir (48).

Çalışmamızda en sık verilen neoplastik 3 tanı olan hastalıkların ortalama yaşları değerlendirildiğinde Myelom için $66,8 \pm 10,2$, AML için $61,6 \pm 17,1$ ve KLL/SLL için $65,6 \pm 8$ 'dir, median yaş ise sırasıyla 68, 64 ve 67'dir. Şeyhanlı ve ark. MM hastaları ile yaptıkları çalışmada median yaşı 63 olduğunu söylemişlerdir. Avet-Loiseau ve ark. MM hastaları ile yaptıkları çalışmada median yaşı 60 olduğunu söylemişlerdir. Her iki çalışmaya göre bizim çalışmamızda MM tanılı hastalar daha yaşlıdır (36, 49). AML hastaları için Aygüneş ve ark. yaptıkları çalışmada yetişkin hastalarda ortalama yaşı $47. 71 \pm 15. 57$ olduğunu, Zhang ve ark. AML hastaları ile yaptıkları çalışmada fibrozis görülen hastalarda median yaşı 51. 9, fibrozis görülmeyenlerde ise 42. 5 olduğunu söylemişlerdir. Her iki çalışma ile karşılaştırıldığında AML tanısı verilen hastalarımız literatüre göre daha yaşlıdır (50, 51). KLL/SLL tanısı için ; Sürücü ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 61 ± 11 olduğunu, Tadmor ve ark. ise $63 \pm 10,7$ olduğunu söylemişlerdir. Her iki çalışmayla karşılaştırıldığında KLL/SLL tanısı alan hastalarımız literatüre göre daha yaşlıdır (21, 52).

Çalışmamızda en sık verilen neoplastik3 tanı olan Myelom, AML ve KLL/SLL incelendiğinde cinsiyet değerlendirmesinde kadın/erkek oranları sırasıyla 0,6 ; 1,4 ; 0,3 olduğutespit edilmiş olup Myelom ve KLL/SLL tanısı alan hastalarda erkek, AML tanısı alan hastalarda kadın üstünlüğü olduğu izlenmiştir. Şeyhanlı ve ark. yaptıkları MM hastaların ile yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranını 0,4,

Aygüneş ve ark. AML hastaları ile yaptıkları çalışmada yetişkin hastalarda kadın/erkek oranını 0,8, Sürücü ve ark. yaptıkları çalışmada KLL/SLL tanısı verilen hastalarda kadın/erkek oranını 0,3 olarak vermişlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak AML hastalarında kadın üstünlüğü vardır (36, 50, 52)

Çalışmamızda klinik tarafından tespit edilen endikasyon ve klinik ön tanı açısından değerlendirme yapıldığında anemi ve sedim yüksekliği endikasyonu ile gelen hastalarda en sık MM, lenfoma takipli hastaların hepsinde lenfoma evrelemesi, plazmositom takipli hastaların hepsinde MM, sitopeni ile gelen hastalarda MDS, trombositoz endikasyonu ile gelen hastalarda en sık KMPH, solid tümör endikasyonu ile gelen hastaların hepsinde kemik iliği tutulumu, MDS tanısı ile takipli hastalarda MDS progresyonu, lökositoz endikasyonu ile gelen hastalarda KLL/SLL, lenfositoz endikasyonu ile gelen hastalarda KLL/SLL sorulmuştur, bisitopeni veya pansitopeni ile gelen hastalarda ise sıklıkla ön tanıya gidilemediği görülmektedir. Devitt ve ark. pansitopeni ile biyopsi yapılan yetişkin hastalarla yaptıkları çalışmada 132 hastadan 48'inde (%36) neoplastik tanı verilmediğini, 84 hastaya (%64) verilen neoplastik tanılardan AML, ALL, non-Hodgkin lenfomalar, miyeloproliferatif hastalıklar, MDS, HCL, plazma hücre diskrazisi gibi çok çeşitli tanılar verildiğini söylemiştir. Sana ve ark. pansitopeni endikasyonu ile gelen hastalarla yaptıkları çalışmada yetişkin hastaların 119'unun (%56,9) benign, 88'inin (%42,1) malign tanısı aldığını söylemiştir. Öztörün ve ark. yaptıkları çalışmada bisitopeni endikasyonu ile gelen hastaların %50'sine, pansitopeni endikasyonu ile gelen hastaların ise %36,4'üne benign hematolojik hastalıklar veya normoselüler kemik iliği tanısı verildiğini söylemişlerdir. Pansitopeni ve bisitopeni endikasyonlarının yaşlı hastalarda sıklıkla görülüyor olması, biyopsi sonucunda daha çok benign hastalıklar veya normal bulgular görülmesi, malign hastalıklarda ise neredeyse tüm hematolojik malignitelerin görülebilir olması nedeniyle sıklıkla ön tanıya gidilememektedir (11, 42, 53)(54).

En sık görülen endikasyon olan lenfoma vakaları incelendiğinde 43 hastanın Hodgkin Lenfoma, 31 hastanın DBBHL, 10 hastanın Foliküler Lenfoma, 6 hastanın Marjinal Zon Lenfoma, 5 hastanın Mantle Hücreli Lenfoma, 2 hastanın Hairy Hücreli Lösemi, 2 hastanın Lenfoplazmositik Lenfoma, 1 hastanın Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma, 1 hastanın Mukoza ilişkili Lenfoid Dokunun Ekstranodal

Marjinal Zon Lenfoması, 1 hastanın Burkitt Lenfoma ile takip edildiği, 12 hastanın ise lenfoma sınıfı belirtilmemiş olduğu, klinik tarafından bu hastalara lenfoma evrelemesi açısından kemik iliği tutulumu için biyopsi yapıldığı görülmektedir. Barekman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lenfoma endikasyonu ile biyopsi alınan hastalardan 463'inin non-Hodgkin Lenfoma, 230'unun Hodgkin Lenfoma ile takip edildiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer oranda (2:1) non-Hodgkin Lenfoma hastalarının Hodgkin Lenfoma takipli hastalardan fazla olduğu görülmektedir.

Barekman ve arkadaşlarının non-Hodgkin Lenfoma hastalarının 156'sında (%33,6) , Hodgkin Lenfoma hastalarının 15'inde (%6,5) kemik iliği tutulumu olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların %13,9'unda , non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların %50,6'sında kemik iliği tutulumu olduğunu saptadık. Literatürde geçen Hodgkin evrelemesi için kemik iliği biyopsi örnekleme şart iken non-Hodgkin evreleme için önerilse de kural olarak yer almamaktadır. Biz çalışmamızda non-Hodgkin lenfomalarda kemik iliği tutulumunu daha sık gördük. Lenfoma evrelemeleri için bu durum literatüre klavuz olabilir (55, 56, 57)(58).

Çalışmamızda solid tümör endikasyonu ile gelen 25 hastadan 4'ü akciğer karsinomu, 4'ü meme karsinomu, 3'ü renal hücreli karsinom, 2'si prostat karsinomu, 2'si endometrium karsinomu, 2'si mesane karsinomu, 2'si pankreas karsinomu, 1'i serviks karsinomu, 1'i over karsinomu, 1'i nazofarinks karsinomu, 1'i mide karsinomu, 1'i kolanjiosellüler karsinom ve 1'i de desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör tanıları ile takip edilmekte olup kemik iliği metastazı sorulmaktadır. Çalışmamızda 13 hastada karsinom infiltrasyonu tanısı verilmiş olup 5'inde meme, 2'si mide, 1'inde prostat, 1'inde serviks, 1'inde over, 1'inde küçük hücreli karsinom(Akciğer) ve 1'inde ürotelyal karsinom, 1'inde primeri bilinmeyen tümör olduğu belirtilmektedir. Küçük hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, her iki mide karsinomu ve meme karsinomlarından 3'ünün kemik iliği biyopsisinde metastaz tanısı verildikten sonra primer odağı bulmak için yapılan taramalarda tanı aldıkları tespit edilmiştir, primeri bilinmeyen tümör hastası primer odak bulunamadan excitus olmuştur. Cohen ve ark. yaptıkları çalışmadan 205 solid tümör ile takipli hastadan 32'sinde (%15,6) kemik iliği metastazı olduğunu söylemişlerdir. Bizim

çalışmamızda 25 solid tümör takipli hastadan 5 tanesinin (%20) kemik iliği metastazı olduğunu tespit ettik. Kemik iliği metastaz oranımız literatürle benzerdir. Cohen ve ark. 104 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada ise 38 meme kanserinin 10'unda (%26,3), 17 akciğer kanserinin 5'inde (%29,4), 10 prostat kanserinin 5'inde (%50), 1 rabdomyosarkom, 1 kordoma ve 14 primeri bilinmeyen karsinom hastasının 2'sinde metastaz olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece prostat karsinomunun metastaz oranı (%50) literatür ile benzerdir (59, 60).

Karsinom infiltrasyonu tanısı alan 13 hastadan 5'i önceden solid tümör tanısı ile takipli olup diğer 8 hastadan 4'ü bisitopeni, 2'si pansitopeni, 1'i lenfoma evrelemesi ve 1'i anemi ve sedim yüksekliği endikasyonu ile kemik iliği biyopsi işlemine tabi tutulmuştur. Solid tümörlerin kemik iliğine metastazı anemi, bisitopeni, pansitopeni gibi kan tablosuna neden olabilir(28, 61).

Histopatolojik bulgularla tariflediğimiz fakat tanı olarak belirtmediğimiz Miyelodisplastik Sendromun literatürde daha sıklıkla normoselüler kemik iliği veya hiperselüler kemik iliği olarak görüldüğü söylenmektedir. Buna rağmen %10-15 oranında MDS karşımıza hiposelüler olarak da çıkabilmektedir (62). Çalışmamızda da 71 MDS vakasının (MDS, akut lösemi/ MDS, KMPH/ MDS) 1 tanesi (%1,4)hiposelüler niteliktedir. Literatüre göre daha az oranda hipoplastik MDS vakası gördük(63).

Çalışmamızda pansitopeni ile endikasyonu ile gelen 115 hastadan 47'sine ön tanı olmadan kemik iliği biyopsi işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 2'si klinik takipte Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı almıştır. Kemik iliği biyopsilerinde ise normoselüler kemik iliği tanısı alıp histopatolojik bulgularında birinde dismegakaryopoezis diğerinde megakaryosit sayısından artış olduğu söylenmiştir. Bu iki hastadan bir tanesinde retikülin fibrozis derecesi 1, diğerinde 2'dir. Üsküdar ve ark. SLE hastaları ile yaptıkları çalışmada 29 hastanın %46,3'ünde normoselüler kemik iliği görünümü olduğunu, retikülin fibrozis derecesinin değerlendirilmesinde ise %79,3'ünde grade 1,%6,2'sinde grade 2 fibrozis derecesinin izlendiğini, %31'inde dismegakaryopoezis, %27,6'sında megakaryosit hiperplazisi olduğunu belirtmişlerdir. Wanitpongpan ve ark. 41 SLE hastası ile yaptıkları çalışmada 4'ünün pansitopeni, 37'sinin bisitopeni endikasyonu ile geldiği, 21 hastada normal kemik iliği tablosu olup 20 anormal kemik iliğinin 10'unda hiposelüler,

7'sinde plazmositozis, 6'sında hemafagositozis, 2'sinde diseritropoezis, 1'inde aplastik anemi ve 1'inde miyelofibrozis görüldüğü söylenmektedir. 5 hastada retikülin çalışılmış olup 2 hastada fibrozis derecesi grade 1, 2 hastada grade 2 ve 1 hastada grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda literatüre göre daha az vaka görülmekle birlikte kemik iliği biyopsisindeki histopatolojik bulguların ve retikülin fibrozis derecesinin literatürle benzer değerlerde olduğunu gördük (64, 65).

Histopatolojik bulgu olarak karşımıza çıkan atipik plazma hücreleri görülen 4 vakaya normoselüler veya hiperselüler tanısı verilmiş olup klinik geçmişi hastane sisteminden tarafımızca araştırıldığında kemoterapi ile tedavi oldukları görüldü. Bu hastaların takibinde herhangi bir plazma hücre hastalığı görülmemiştir. Kreipe ve ark. yaptıkları çalışmada kemik iliğine ilaç etkisini anlatmışlardır, kemik iliği selüleritesi ilaç etkisinde hiposelülerden hiperselülere geniş bir dağılımda olabilir, kan elemanlarında değişikliğe yol açabilmektedir. Plazma hücrelerine özel bir bölüm anlatmamış olsa da atipinin karsinom tedavisi sonrasında gelişebileceğini düşündürmektedir. Oliviera ve ark. da solid tümör takipli hastalarla yaptıkları çalışmada hastalığın, tedavinin ve diğer sebeplerin kemik iliğinde bir çok atipiye sebep olabileceğini vurgulamıştır. Batool ve ark. ise yaptıkları çalışmada reaktif plasmositozis görülen hastalarda ilaç etkisinin atipik plazma hücrelerine sebep olabileceğini söylemişlerdir. Literatürde plazma hücrelerine özgü bir atipiden çok fazla bahsedilmemesi, diğer hücrelere de özgü bulguların olabileceği düşünülerek bu konuda çalışmaların artırılması gerekmektedir (66, 67, 68).

Nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi ön tanısı ile biyopsi alınan iki hastadan biri 65 diğeri 72 yaşında idi. Hastalardan birinde anemi ve sedim yüksekliği, diğesinde anemi ve nötropeni tablosu mevcuttu. Bir hastaya hiperselüler kemik iliği tanısı verildi ve histopatolojik bulgusu dismegakaryopoez idi, diğer hastaya hiposelüler kemik iliği tanısı verildi ve histopatolojik bulgusu %20 oranda selülerite izlenmesi olmuştur. Hastaların takibinde herhangi bir hematolojik hastalık görülmemiştir. Ateş birçok hastalığın ortak bir bulgusudur; çoğu kez kısa sürelidir ve sıklıkla nedeni kolayca ortaya konabilir. Ancak bazı olgularda ateş uzar ve ayrıntılı değerlendirmelere rağmen sebep bulunamayabilir. Bu durumda, ateş nedeninin belirlenmesi klinisyenler için ciddi bir sorun haline gelir. Kemik iliği muayenesi, özellikle ateşin uzun süreli olduğu olgularda, nedeni bilinmeyen ateş hastalarının

değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemidir. Ancak bu konuda yayınlanan az sayıdaki çalışmanın sonuçları etiyolojiye yönelik yapılan kemik iliği kültür bulgularının kemik iliği biyopsisine göre daha düşük oranda tanıya yardımcı olduğunu göstermiştir. Gündüz ve ark. yaptıkları çalışmada kemik iliği aspirasyon biyopsilerinden 24 (%75,00) tanesi normoselüler, 6 tanesi hiperselüler, biri lenfoma tutulumu gösteren kemik iliği ve bir diğeri ise poliklonal plazma hücre artışı gösteren hiposelüler (aplastik anemi) kemik iliği şeklinde raporlandığını söylemiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi araştırılan hastalara nonneoplastik tanılar verildiğini gördük (69, 70, 71, 72).

Çalışmamızda solid tümör takipli kemik iliği tutulumu olan iki hastaya AML, pansitopeni endikasyonu ile biyopsi yapılan klinik öyküsü hastanemiz sisteminden taranarak solid tümör tanısı olduğu görülen bir hastaya AML, başka bir hastaya da ALL tanısı verildiğini gördük. 63 AML hastasından 3'ü (%4,7), 16 ALL hastasından 1'i (%6,2) klinik öyküsünde solid tümör tanısı olup kemik iliği biyopsisinde akut lösemi tanısı almıştır. Solid tümör tedavisi gören hastalarda MDS ve akut lösemi riski artmaktadır (73). Meme kanseri için kemoterapi almış kadınların MDS veya akut miyeloid lösemi görülme riski 3,5 kat daha fazladır(67).

6. SONUÇLAR

1. Anemi ve sedim yüksekliği endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan hastalarda, hematoloji bölümü ön tanı olarak en sık multipl myelom hastalığını düşünmekte ve patoloji bölümü tarafından değerlendirilen vakalarda histopatolojik tanı en çok myelom olmaktadır.
2. Bisitopeni endikasyonu ile gelen kemik iliği biyopsisi alınan hastalarda hematoloji bölümü hastaların çoğuna ön tanı verememiştir. Patoloji bölümü tarafından değerlendirilen vakalar en çok hiperselüler kemik iliği tanısı almaktadır.
3. Lenfoma tanısı ile takipli olup lenfoma evrelemesi ön tanısı için kemik iliği biyopsisi alınan hastaların hepsinde hematoloji bölümü kemik iliği tutulumunu sormaktadır. Patoloji tarafından değerlendirilen vakalar en çok normoselüler kemik iliği tanısı almıştır.
4. Lenfositoz endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan hastalarda hematoloji bölümü ön tanı olarak en sık KLL/SLL'yi sormuştur. Patoloji kliniği tarafından değerlendirilen bu vakalar en sık KLL/SLL tanısı almıştır.
5. Lökositoz endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan hastalarda hematoloji bölümü en sık KLL/SLL' yi sormaktadır. Patoloji kliniği tarafından değerlendirilen bu vakalar en sık KLL/SLL tanısı almıştır.
6. MDS takipli hastalarda hematoloji bölümünün düşündüğü ön tanılardan en sık MDS sorulduğu görülmüştür. Patoloji bölümü tarafından değerlendirilen bu vakalar en sık hiperselüler kemik iliği tanısı almıştır.
7. Pansitopeni endikasyonu ile gelen hastaların hematoloji bölümü tarafından en sık ön tanı olmadan kemik iliği biyopsi işlemini uyguladıkları görülmüştür. Patoloji kliniği tarafından değerlendirilen bu vakalar en çok normoselüler kemik iliği veya hiperselüler kemik iliği tanısı almıştır.

8. Plazmositom endikasyonu ile kemik iliği biyopsi işlemi uygulanan vakalarda hematoloji bölümü tüm vakalarda MM ön tanısını sormuştur. Patoloji bölümü tarafından değerlendirilen bu vakalar en sık myelom tanısı almıştır.
9. Sitopeni endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan hastalarda hematoloji bölümü ön tanı olarak en sık MDS ön tanısını sormuştur. Patoloji kliniği tarafından değerlendirilen bu vakalar en sık normoselüler kemik iliği veya hiperselüler kemik iliği tanısı almıştır.
10. Solid tümör ile takipli hastaların ön tanı olarak hepsinde kemik iliği tutulumu sorulmuştur. Patoloji tarafından en sık normoselüler kemik iliği tanısı aldıkları görülmüştür.
11. Trombositoz endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan hastalarda hematoloji bölümü en sık KMPH ön tanısı sormuştur. Patoloji kliniği tarafından değerlendirilen bu vakalar en sık hiperselüler kemik iliği tanısı almıştır.
12. Diğer nedenlerle kemik iliği biyopsisi alınan hastalar en sık normoselüler kemik iliği tanısı almıştır.
13. Bisitopeni endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan ve hematoloji bölümü tarafından ön tanı verilmeyen hastalara en sık normoselüler kemik iliği tanısı verilmiştir.
14. Pansitopeni endikasyonu ile kemik iliği biyopsisi alınan fakat ön tanıları bulunmayan hastalarda pansitopeninin nedeni SLE başta olmak üzere otoimmün hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları, karsinomlar olabilmektedir.
15. Klinik ön tanı ve tanı uyumu bakıldığında aplastik anemi, lenfoplazmositik lenfoma, KLL/SLL, mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, miyelofibrozis tanıları uyumlu gelmiştir. Lenfoma evrelemesi için tüm lenfoma sınıflarına kemik iliği biyopsi işlemi rutin haline getirilebilir.

16. Hiperselüler kemik iliği tanısı alan hastaların histopatolojik bulgularına bakıldığında en sık kronik miyeloproliferatif hastalıklar ile uyumlu olduğu görülmüştür.
17. Hiposelüler kemik iliği tanısı alan hastaların histopatolojik bulgularına bakıldığında sıklıkla patolojik bir bulgu izlenmediği görülmüştür.
18. Normoselüler kemik iliği tanısı alan hastaların histopatolojik bulgularına bakıldığında sıklıkla patolojik bir bulgu izlenmediği görülmüştür. Bu nedenle toplam hastaların yedide birinde kemik iliği normal görünümündedir.
19. Karsinom infiltrasyonu tanısı alan 13 hastadan 5'i önceden solid tümör tanısı ile takipli olup diğer 8 hastadan 4'ü bisitopeni, 2'si pansitopeni, 1'i lenfoma evrelemesi ve 1'i anemi ve sedim yüksekliği endikasyonu ile kemik iliği biyopsi işlemine tabi tutulmuştur. Solid tümörlerin kemik iliğine metastazı anemi, bisitopeni, pansitopeni gibi kan tablosuna neden olabilir, bu hastalarda sedim yüksekliği görülebilir.
20. Kemoterapi tedavisi alan hastalarda kemik iliğinde histopatolojik olarak atipik plazma hücreleri görülebilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Zarami AB, Marama GT, Bukar AA, Adamu AI, Satumari NA, Ahmed M, editors. The diagnostic utility of bone marrow trephine biopsies, at the University of Maiduguri Teaching Hospital: an eleven years retrospective review 2015.
2. Martellosio J-P, Puyade M, Debiais C, Elsendoorn A, Souchaud-Debouverie O, Landron C, et al. Bone marrow biopsy diagnostic yield in internal medicine. *Postgraduate Medicine*. 2021;133(1):89-95.
3. Riley RS, Hogan TF, Pavot DR, Forysthe R, Massey D, Smith E, et al. A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2004;18(2):70-90.
4. Teke HÜ, Cansu DÜ, Korkmaz C. Indications for bone marrow examinations in rheumatology. *Rheumatology International*. 2019;39(7):1221-8.
5. Kacar F, Balta MÇ, Yavaş İ. Kemik İliği Biyopsilerinin Yeterlilik ve Kalitesinin Tanı Sürecine Etkileri. *Hitit Medical Journal*. 4(1):6-9.
6. Yenerel NM. Tanısal Hematoloji: Çok Fazla Test Yapmayın.
7. Steven H. Kroft AMH, Robert W. M. Bone Marrow. In: Mills SE, editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 1. 6 ed. O'TIP KİTABEVİ 2016. p. 683-747.
8. Bain BJ, Clark DM, Wilkins BS. *Bone marrow pathology*: John Wiley & Sons; 2019.
9. Elaine S. Jaffe DAA, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Leticia Quintanilla-Martinez. *Hematopathology*. 2 ed. Elsevier 2017.
10. Lee SH, Erber W, Porwit A, Tomonaga M, Peterson L, Hematology ICSI. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *International journal of laboratory hematology*. 2008;30(5):349-64.
11. Sana N, Rashid A. Bone marrow biopsy, an effective diagnostic modality for pancytopenia among paediatric and adult population. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2022;72(9):1815-9.
12. Arcese W, De Angelis G, Cerretti R. Granulocyte-mobilized bone marrow. *Current opinion in hematology*. 2012;19(6):448-53.
13. Singh S, Gupta M, Singh G, Batra A, Dhiman P, Chhabra S, et al. Gelatinous transformation of bone marrow: a prospective tertiary center study, indicating varying trends in epidemiology and pathogenesis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2016;32:358-60.
14. Calore EE, Tanaka PY, Perez NM, de Almeida LV. Bone marrow pathology in AIDS. *Pathology-Research and Practice*. 2004;200(9):591-7.
15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid Tumours* Lyon(France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [5th; vol11:[Available from: <https://tumoursclassification.iarc.who.int/chapters/63>].
16. Steven H. Serdlow EC, Nancy Lee Harris et al. *WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4 ed. Fred T Bosman ESJ, Sunil R

Lakhani, Hiroko Ohgaki, editor. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(11):1200-28.
18. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
19. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *American journal of hematology*. 2023;98(1):166-79.
20. Tovar-Bobadilla JL, Ortiz-Hidalgo C. Utility of bone marrow biopsy in the diagnosis of myeloproliferative neoplasm. *Gaceta Médica de México*. 2016;152(3):407-18.
21. Tadmor T, Shvidel L, Aviv A, Ruchlemer R, Bairey O, Yuklea M, et al. Significance of bone marrow reticulin fibrosis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: a study of 176 patients with prognostic implications. *Cancer*. 2013;119(10):1853-9.
22. Wotherspoon A, Attygalle A, Mendes LST. Bone marrow and splenic histology in hairy cell leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2015;28(4):200-7.
23. Charles K, Winfield D, Angel C, Goepel J. Audit of bone marrow aspirates and trephine biopsies in multiple myeloma—a single centre study. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2004;26(6):403-6.
24. Tschautscher MA, Jevremovic D, Buadi FK, Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Utility of repeating bone marrow biopsy for confirmation of complete response in multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2020;10(10):95.
25. Cole M, Strair R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339(1):36-40.
26. Kiliçkap S, Erman M, Dinçer M, Aksoy S, Harputluoglu H, Yalçın S. Bone marrow metastasis of solid tumors: Clinicopathological evaluation of 73 cases. *Turkish Journal of Cancer*. 2007;37(3):85.
27. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Ozturk H, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. *BMC cancer*. 2005;5(1):1-9.
28. Yavaşoğlu F, Özdemir Ç. Kemik İliği Biyopsisi ile Tanı Alan Karsinom Metastazlı Hastalarımız. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2022;44(2):211-6.
29. Al Gwaiz LA, Bassioni W. Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukemia using immunohistochemistry in bone marrow biopsy specimens. *Histology and histopathology*. 2008.

30. Manivannan P, Puri V, Somasundaram V, Purohit A, Sharma RK, Dabas M, et al. Can threshold for MPO by flow cytometry be reduced in classifying acute leukaemia? A comparison of flow cytometric and cytochemical myeloperoxidase using different flow cytometric cut-offs. *Hematology*. 2015;20(8):455-61.
31. Abdel-Ghafar AA-A, El Din El Telbany MAS, Mahmoud HM, El-Sakhawy YN. Immunophenotyping of chronic B-cell neoplasms: flow cytometry versus immunohistochemistry. *Hematology reports*. 2012;4(1):e3.
32. Soliman DS, Al-Kuwari E, Siveen KS, Al-Abdulla R, Chandra P, Yassin M, et al. Downregulation of lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF-1) expression (by immunohistochemistry and/flow cytometry) in chronic lymphocytic leukemia with atypical immunophenotypic and cytologic features. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43(3):515-25.
33. Koumpis E, Tassi I, Malea T, Papathanasiou K, Papakonstantinou I, Serpanou A, et al. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome. *Pathology-Research and Practice*. 2021;225:153567.
34. Rajput S, Minhas K, Azam I, Shaikh U, Hussain A, Lalani E-N. LMP1 expression in bone marrow trephines of patients with multiple myeloma confers a survival advantage. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(8):1991-2001.
35. Ryspayeva D, Smolanka I, Dudnichenko A, Lyashenko A, Grinevich YA, Gurianov V, et al. Are CD44⁺/CD24⁻ cells the assumed cancer stem cells in breast cancer? *Experimental Oncology*. 2017.
36. Şeyhanlı A, Yavuz B, Akşit Z, Yüce Z, Özkal S, Altungöz O, et al. Assessment of Bone Marrow Biopsy and Cytogenetic Findings in Patients with Multiple Myeloma. *Turkish Journal of Hematology*. 2022;39(2):109.
37. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van Der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *haematologica*. 2005;90(8):1128-32.
38. Kaur M, Rana APS, Kapoor S, Puri A. Diagnostic value of bone marrow aspiration and biopsy in routine hematology practice. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(8):FC13.
39. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(5):1099-105.
40. Elmadhoun WM, Noor SK, Bushara SO, Almobarak AO, Husain NE, Ahmed MH. Bone marrow aspiration in north Sudan: the procedure, indications and the diagnostic value. *International journal of health sciences*. 2015;9(4):434.
41. Merzianu M, Groman A, Hutson A, Cotta C, Brynes RK, Orazi A, et al. Trends in bone marrow sampling and core biopsy specimen adequacy in the United States and Canada: A multicenter study. *American journal of clinical pathology*. 2018;150(5):393-405.
42. Öztörün HS, Turgut T, Sürmeli DM, Bahşi R, Gözükar B, Varlı M, et al. Geriatri kliniğimizde yapılan kemik iliği biyopsi sonuçlarının çok yönlü değerlendirilmesi: tanı, prezentasyon ve mortalite. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2018;8(2):122-7.

43. Mirzai AZ, Hosseini N, Sadeghipour A. Indications and diagnostic utility of bone marrow examination in different bone marrow disorders in Iran. *Laboratory Hematology: Official Publication of the International Society for Laboratory Hematology*. 2009;15(4):38-44.
44. Abou Dalle I, Nassif S, Bazarbachi A. Acute promyelocytic leukemia with increased bone marrow reticulin fibrosis: description of three cases and review of the literature. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2018;11(2):99-104.
45. Hidalgo-López JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, Gong Z, Wang W, Hu S, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: assessment of potential value. *Cancer*. 2018;124(19):3849-55.
46. Keski H. Association of mast cells and bone marrow reticulin fibrosis in patients with bcr-abl negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2020;82:102420.
47. Sundström G, Hultdin M, Engström-Laurent A, Dahl I. Bone marrow hyaluronan and reticulin in patients with malignant disorders. *Medical Oncology*. 2010;27:618-23.
48. Teke HÜ, Andic N, Davutoglu N, Gunduz E, Cengiz B. Bone Marrow Examinations in 85 Years or Older Geriatric Patients: Indications, Morbidity and Diagnosis. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2021;43(3):273-82.
49. Avet-Loiseau H, Durie B, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. 2013;27(3):711-7.
50. Aygüneş D, Dalmızrak A, Aktan Ç, Küçükaslan AŞ, Balcı T, Kayabaşı Ç, et al. AML hastalarında t (15; 17) PML-RARA translokasyonunun real time RT-PCR ile 5 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*. 2014;53(4):184-8.
51. Zhang X, Wang F, Yu J, Jiang Z. Significance of bone marrow fibrosis in acute myeloid leukemia for survival in the real-world. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:971082-.
52. Sürücü H, At A. Yeni Teşhis Edilmiş Ve Tedavi Görmemiş 23 Kronik Lenfositik Lösemi Vakasının Klinik, Laboratuvar Ve Kemik İliği Histopatolojisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2001;64(3).
53. Le Clef Q, Menter T, Tzankov A. Our approach to bone marrow biopsies in cytopenia. *Pathology-Research and Practice*. 2019;215(7):152447.
54. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood reviews*. 2018;32(5):361-7.
55. Barekman CL, Fair KP, Cotelingam JD. Comparative utility of diagnostic bone-marrow components: a 10-year study. *American journal of hematology*. 1997;56(1):37-41.
56. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, Nicolae A, Polliack A, Dunleavy K. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(8):965-70.

57. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059.
58. Menon N, Buchanan J. Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathology*. 1979;11(1):53-7.
59. Cohen Y, Gershoni-Baruch R, Lichtic C. Bone marrow biopsy in patients with malignant neoplasms other than lymphomas or leukemia. *Acta haematologica*. 1979;62(4):181-4.
60. Cohen Y, Zidan J, McShan D. Bone marrow biopsy in solid cancer. *Acta Haematologica*. 1982;68(1):14-9.
61. Mehdi SR, Bhatt MLB. Metastasis of solid tumors in bone marrow: a study from northern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2011;27:93-5.
62. Karantanos T, DeZern AE. Biology and clinical management of hypoplastic MDS: MDS as a bone marrow failure syndrome. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2021;34(2):101280.
63. Chen J, Qin T, Qu S, Pan L, Zhang P, Li B, et al. Sternal bone marrow cell morphology evaluation utility for diagnostic categorization in patients with acquired hypocellular bone marrow failure syndromes. *Zhonghua xue ye xue za zhi= Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 2022;43(11):928-33.
64. Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, Işıksoy S, Korkmaz C. Bone marrow as a target organ of systemic lupus erythematosus: analysis of cases with myelofibrosis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(5):1049-59.
65. Wanitpongpan C, Teawtrakul N, Mahakkanukrauh A, Siritunyaporn S, Sirijsachai C, Chansung K. Bone marrow abnormalities in systemic lupus erythematosus with peripheral cytopenia. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):825.
66. Batool S, Misra S, Kumar V, Ahuja A, Marwah S, Baweja G, et al. Reactive bone marrow plasmacytosis: A common denominator with diverse etiology. *Hamdan Medical Journal*. 2022;15(1):33.
67. Kreipe HH. Drug-induced bone marrow changes. *Pathologie (Heidelberg, Germany)*. 2022;43(4):256-62.
68. Oliveira CTd. Mielopatia infiltrativa por tumores não-hematológicos. 2009.
69. Diebold J, Molina T, Camilleri-Broet S, Le Tourneau A, Audouin J. Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy. *Histopathology*. 2000;37(3):199-211.
70. Gündüz M, Yaman S, Öztürk ŞMB, Kaya AK, Kılıçarslan A, Yıkılmaz AŞ, et al. Bilinmeyen Ateş Etiyolojisinde Girişimsel Hematolojik Tetkiklerin Yeri. *Ankara Medical Journal*. 2018;18(1):76-83.
71. Hong FS, Fox LC, Chai KL, Htun K, Clucas D, Morgan S, et al. Role of bone marrow biopsy for fever of unknown origin in the contemporary Australian context. *Internal medicine journal*. 2019;49(7):850-4.

72. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Archives of internal medicine*. 2009;169(21):2018-23.
73. Patel SA. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia risk associated with solid tumor chemotherapy. *JAMA oncology*. 2019;5(3):303-4.

