

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ BÖLÜMÜ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

AML'li Hastalarda Monoklonal Antikorlarla ALL Markerları

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0036591
Tasnif No.	616.97
	DAB

1994/1

36591

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

Kimyager Selçuk DABAKOĞLU

Diyarbakır — 1994

İ Ç İ N D E K İ L E R

	SAYFA
1. TESEKKÜR.....	1
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	2
3. GENEL BİLGİLER.....	3
4. MATERYAL ve METOD.....	18
5. BULGULAR.....	22
6. TARTIŞMA.....	27
7. SONUÇ.....	31
8. ÖZET.....	32
9. SUMMARY.....	33
10. KAYNAKLAR.....	34

T E Ş E K K Ü R

Yüksek Lisans eğitimimin süresince, her konuda devamlı yardım ilgi ve desteğini gördüğüm danışman hocam sayın Prof. Dr.Ekrem MUFTUOĞLU başta olmak üzere; tezimin hazırlanmasına yardımcı olup,değerli bilgilerinden yararlandığım hocam sayın Doç.Dr.Şeyhmus ERTOP'a, laboratuvar çalışmalarımı titizlikle takip edip yönlendiren hocam sayın Yrd.Doç.Dr.Sabri BATUN'a saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Ayrıca, bilgilerinden faydalandığım hocaları sayın Prof.Dr.Ali KELLE'ye, sayın Prof.Dr.Turgay BUDAK'a, sayın Doç.Dr.Yusuf ÇELİK'E , sayın Doç.Dr.Oktay BILGİR ve sayın Doç.Dr.Zahit BOLAMAN'a minnet ve teşekkürlerimii sunmayı borç bilirim.

G İ R İ Ş V E A M A Ç

Akut Lösemiler Hemapoetik sistemin malign karakterde, tedavi edilmedikleri takdirde hastayı %90 olguda 6 ay içinde ölüme götüren hastalıklar grubunu oluşturur.

Hastalık çevre kanda ve kemik iliğinde bol miktarda immatüre anormal lökositlerin saptanmasıyla karakterizedir. Hastalığın ilerlemesi ile kemik iliği ve lenfatik dokularda normal kan hücrelerinin yapımı önemli ölçüde azalır. Anormal kan hücreleri kemik iliği, lenfatik doku, karaciğer, dalak ve MSS gibi önemli yerleri işgal ederler. (3)

Akut lösemiler 1-5 yaş arasında önemli ölüm nedenlerinden bir tanesidir. Yetişkinlik ve orta yaş döneminde görülme sıklığı oldukça azalır, ancak 50 yaşın üzerinde tekrar artmaya devam eder. Bütün yaş gruplarında erkeklerde Akut Lösemi saptanma şansı daha fazladır. (3,5)

Akut Lösemi tiplerinin birbirinden ayrılması prognoz ve tedavi yönünden oldukça önemlidir. Morfolojik ve Histokimyasal yöntemler, hastalığın tanısını sağlamakla beraber, monoklonal Antikorlar yardımıyla immünofenotiplendirmenin yapılması hastalığın immünolojik olarak sınıflandırılmasını sağlamakta, böylelikle tanı desteklenmekte, aynı zamanda hastalığın prognozunu belirleyip, tedavinin ona göre düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. (25,26)

Bu çalışmada Akut Myeloblastik (AML) tanılı hastaların periferik kanlarında, Akut Lenfoblastik Lösemisinin (ALL) immünolojik işaretlerini Monoklonal Antikorlarla çalışarak, Akut Mixed Lösemi olgularını saptamak amacı güdülmüştür.

GENEL BİLGİLER

Lösemi tanımlanıncaya kadar, solukluk, kanama, ateş, burun kanaması, dalak, karaciğer ve lenf nodüllerinin büyümesi gibi bulgu ve belirtiler HIPOCRATES zamanından beri bilinmekteydi. (1)

Lösemi, ilk kez 1845'te İskoçya'da BENNET ve Almanya'da VIRCHOW tarafından bildirilmiştir. 1870 yılında NEUMANN, Lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığına dikkati çekmiştir. 1877 yılında Paul EHRlich'in granülositer seri hücrelerini özel granüllerine göre sınıflandırması ile, patolojik hücrelerin değerlendirilmesinde yeni boyutlara ulaşılmıştır. (2)

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

Lösemi, etyolojisi tam olarak belli olmayan, vücudun lökopoetik organlarını anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle fatal gidişlidir. Lösemi terimi, kandaki beyaz seri hücrelerinin bu hastalıkta fazla miktarda artması nedeniyle VIRCHOW tarafından "Leukemia" olarak kullanılmıştır. Lösemi ve diğer malign orijinli hastalıklar hemopoetik ve retiküler sistemin anormal proliferasyonu ile karakterizedirler. Genellikle, tümöral oluşumlar olarak incelenen bu tip hastalıkları 3 grupta incelemek eğilimi vardır. Birinci grupta, olay lokaldir. İkinci grupta olay geneldir ve retiküler sistemde proliferasyon sözkonusudur. Üçüncü grupta ise, anormal hücrelerin görülmesi ile ilgili

lösemileri ve kanda yayılmalarının sınırlı olduğu lenfomaları içerir. Lösemi, genellikle çevre kanın ve Kİ nin kontrolü ile tanımlanırken, lenfoma lenf sisteminin veya dokusunun biopsisi ile tanımlanır. Bu grup hastalıklarla yakın ilgisi olan hastalıkları Myeloma, Eritremi, Idiopatik Trombosistemi ve Myelofibrozis olarak sıralayabiliriz. (3)

Lösemiler heterojen bir grup olup, primer olarak tutulan hücre tiplerine göre, myeloid ve lenfoid, klinik gidişe göre de akut ve kronik olarak isimlendirilirler. (5,6)

Tedavi edilmeyen akut tipdeki hastalar genellikle ilk 3 ay içinde ölürlere ve olayda saptanan esas hücre, myeloblast, lenfoblast veya monoblasttır. (3)

Lösemik hücrelerin kontrolsüz olarak ilikte birikerek normal hematopoetik hücrelerin büyüme ve farklılaşmaları supresse olur. Bundan dolayı, normal eritrosid, granulosit ve trombositlerin üretiminde azalmaya yol açar. Normal hücrelerde görülen bu yetersizlik sonuçta anemi, infeksiyon ve kanamaya neden olur. Daha az sıklıkla olmak üzere lösemik hücrelerin ilik dışında, deri, kemikler, memeler, gonadlar, lenf nodları ve diğer yerlerde çoğalarak, myeleblastoma ve lenfoblastomayı oluştururlar ve bulunduğu yerlere göre semptom verirler. (7)

Normal Kİ'de eritroid, myeloid ve megakaryositer serilerinin ana, ana ve olgun hücreleri, periferik kanda da yine bu serilerinin olgun şekilleri bulunur. Akut Lösemilerde ise normal Kİ hücrelerinin yerine BLAST adı verilen farklılaşmamış ana hücreler almıştır. Blastlar, Kİ'den

periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemiye özgü ağır klinik tabloyu oluştururlar. (8)

Normal lökositlerin hangi mekanizma ile anormal proliferasyona yöneldiği bilinmemektedir. İleri sürülen fikirler arasında, somatik mutasyonun anormal hücre yapımına sebep olacağı fikri ile, extrasellüler faktörlerin anormal hücre yapımı işinde egemen olabileceği fikri vardır. Muhtemelen çeşitli ajanlar irreversible malign transformasyona neden olmaktadır. (3)

Lösemnin patofizyolojisinde bugün için inanılan "Klonal Yayılım" kuramıdır. Normal hematopoetik ve lenfoid öncüleri kendilerinden önceki progenitor hücrelerin bölünmesinden meydana gelmektedir. Bu hücrelerin özelliği, bir yandan farklılaşma gösterirken bir yandan da kendini yenileme özelliğinde olmalarıdır. Vücutta çok az sayıda progenitor hücre olduğundan Morfolojik olarak tanınmazlar. Ancak, bunlardan gelişen öncülerin bölünerek daha olgun hücre yapısına ulaşması ile normal hematopoez ve lenfoid hücre yapımı devam eder ve bunlar Morfolojik olarak saptanabilirler. Eğer, bu gelişim süreci içinde herhangi bir evrede olgunlaşmada duraklama olursa bu evredeki hücreler birikmektedir. Bu biriken hücrelerin de bölünme yeteneği olmasına karşılık olgunlaşma yeteneği bulunmadığından belirli bir hızda çoğalmaya devam edecek ve zamanla bu defektif popülasyon, normal popülasyona üstün gelerek lösemiye oluşturacaktır. Ayrıca, bu hücrelerin salgıladığı maddeler normal hücrelerin gelişimini de baskılayabilmektedir. (8)

INSIDANS: Akut Lösemiler her yaşta görülebilen bir hastalık olup, çocuklarda ilk 6 yılda en fazla sıklıkla görülür. Yetişkinlerde ise hemen her yaşta görülebilmektedir. (5)

Hastalığa ortalama 5-15/100.000 oranında rastlanılmaktadır. (13)

Lösemiye rastlanma sıklığı ölüm oranı ile de yansıtılabilir. İngiltere'de bu oran 100.000 de 50 olarak saptanmıştır. (9)

ABD ve diğer batı Avrupa ülkelerinde her yıl 100.000 kişiden 3,5 ine lösemi tanısı konmaktadır. Akut lösemiler ise bu oranın yaklaşık yarısına ulaşmaktadır. Ayrıca, yaşa bağlı olarak her yıl artış gözlenmektedir. (6,7,11)

Akut Lösemiler tüm lösemilerin %57 sini kapsar. Bu %57 oranın %11 i ALL, geri kalan %46 sı ise AML vakalarıdır. (10)

ALL genellikle 2-4 yaş arası pik yapmaktadır. Dysa, AML, yaş ilerledikçe daha sık saptanmaktadır. 15 yaşın altındaki popülasyonda ALL/AML oranı 4/1 dir. Bu oran, adultlarda tersine döner. Erkek/Kadın oranı 1,3/1 olup, erkeklerde artışı genç erkek çocuklar ve yaşlı erkekler arttırmaktadır. (11)

Lösemi, beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık bir oranda görülür. Beyaz ırk içinde Yahudi'lerde lösemi daha çok göze çarpmaktadır. (11)

Çocuklarda yüksek görülme sıklığı, diğer hastalıklara oranla belirgindir. Yaş ve cinsiyete göre dağılım ayrıcalık ve özellik göstermektedir. (3)

Çocukluk çağı akut lösemilerininin %80-85 ini ALL, %15-20'sini AML, %5'de undiferansiye lösemi oluşturur. Erkek

çocuklarda kız çocuklara göre daha fazla görülür. (2,8)

Kromozom anomalilerinde, tek yumurta ikizlerinde lösemi görülme sıklığı normal popülasyona oranla daha yüksektir. İmmün yetersizliklerde lenfoid lösemiler daha çok görülürler. (2,8)

Bunlar dışında, daha seyrek olmak üzere akut mixed lösemilere de rastlanılmaktadır. (6,11)

ETYOLOJİ: Akut lösemilerde neden kesin olarak bilinmemektedir. Fakat, tek bir sorumlu ajanın olmadığı, multifaktöriyel nedenlerin olabileceği akla daha yatkındır.

Hastalığın oluşmasında etkili faktörler; Genetik faktörler, ionize radyasyon, onkojenik virüsler ve kimyasal ajanlar sayılabilir.

Kromozom anomalisi ve immün yetmezliği olanlarda lösemi sıklığının artması, etyolojide genetik etmenlerin ve immün sistemin önemli rol oynadığını göstermektedir. (5,8)

A-Herediter Faktörler: Lösemi etyolojisinde genetik faktörlerin önemli rolü olduğu kesindir. Bir identik ikizde lösemi geliştiği zaman, sekiz yaşından önce diğerinde de görülme sıklığı %20 gibi yüksek bir rakama ulaşmaktadır. (5,18)

Nonidentik ikizlerde daha az lösemi riski bulunmakla beraber, normal şahıslara göre risk beş kat daha fazladır. (6,7,11)

Kromozom anomaliliği gösteren Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve Ataksiya-Telenjiektazi gibi hastalıklarda, kromozomal kırılmalar ve endoredüplikasyon saptanmış

olup, bunlarda lösemi riski fazladır. (5,6,18)

B-Ionize Radyasyon: Ionize radyasyonun lökomojenik etkisi insanlar ve hayvanlar üzerinde gösterilmiştir. Hodgkin lenfoma, Romatoid Spondilit gibi olgularda, terapötik olarak verilen düşük doz radyasyon sonrasında lösemi riski artmaktadır. Ayrıca, radyolojide çalışanlarda lösemi insidansı normal popülasyona göre daha siktir. (5,19)

Radyasyon myelosupresyona ve immünosupresyona neden olmakta, aynı zamanda da kromozomal kırılma ve rekombinasyonlara yol açmaktadır. (5,6,7,11,13)

C-Kimyasal Ajanlar: Erişkinlerde kimyasal maddelerle temasın (Benzen) akut lösemi oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiş fakat çocukluk çağı akut lösemileri ile kimyasal maddeler ve ilaçlar arasında bir ilişki bulunamamıştır. (12)

Istanbul'da ayakkabı sanayisinde çalışanlarda benzen'e maruziyet sonucu, normal popülasyon için 2-3 kat fazla olan 100.000 de 13 sıklığında akut lösemi saptanmıştır. (6,20)

Kloramfenikol ve fenilbutazonun da benzen kadar olmamakla beraber lökomojenik etkileri mevcuttur. (1,21)

Ayrıca, heksaklorosikloheksan, klorofenotan (DDT) gibi sitotoksik ilaçlara maruz kalanlarda lösemi insidansı yükselmektedir. (5) Alkile edici ajanlar belirgin bir şekilde immünosupresif olup risk %2-10 bulunmuştur. (6,11)

D-Onkojenik Virüsler: Retrovirüsler hayvanlarda lenfoid lösemilerin en sık nedenlerinden bir tanesidir. Bugünkü bilgilerimiz retrovirüslerin sellüler onkogenleri aktive ederek lösemiye indüklediği yolundadır. C tipi retrovirüsler,

reverse transcriptase enzimi içermekte ve konakçı hücre DNA'sından kendi genomunu içeren RNA yaptırarak viral çoğalmayı sağlamaktadır. (5,7,11)

İnsanlarda reverse transcriptase enzimi içeren retrovirüslerden HTLV-1 ve HTLV-2 'nin lösemi ve lenfoma yaptığı kanıtlanmıştır. (5,11,13)

SİTOGENETİK: Akut lösemilerde kromozom anomalileri oldukça siktir. AML'li çocukların yaklaşık %5'i, erişkinlerin de yaklaşık %25'i t(9:22) (q34:q11) translokasyonları içeren Philadelphia kromozomu içerirler. (6,13)

AML'de bundan başka sitogenetik anomaliler siktir. Standart tekniklerle ortalama %50 vakada anomaliler ortaya konur. (24)

AML'de en sık anomali t(8:21) (q22:q22) translokasyonudur. Özellikle M2 subtipinde görülür. İkinci sık görülen anomali t(15:17) (q22:q22) tipindeki translokasyon olup M3 subtipinde görülür. Inversionlar, delesyonlar veya translokasyonlar kromozom 16 q 22 'de rapor edilmiş olup en sık M4 subtipinde görülür. (13)

ALL'de ise t(8:14) translokasyonu B hücreli lösemide görülüp L3 subtipine özgüdür. t(9:22) Ph kromozomu, t(4:11) ve t(1:19) pre B hücreli ALL'de rastlanır. t(11:14) T hücreli ALL'de gözlenir. Ayrıca, t(4:11) translokasyonunun ise mixed lösemiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (7,11,16)

KAN TABLOSU: Akut lösemilerde vakaların büyük bir kısmında hastalık teşhis edildiği zaman orta veya ağır bir anemi vardır. Anemi genel olarak normokrom normositer olmakla

beraber bazı vakalarda makrositik de olabilir.Hafif derecede polikromazi vardır.

Retikülosit sayısı hafifçe artmış olabilir.Trombosit sayısı hemen daima düşük olup,bazı vakalarda 50.000'nin altındadır.

Beyazküre sayısı olguların 2/3'ünde artmış olup 20.000/mm³'den fazladır.Vakaların 1/3'ünde ise beyazküre sayısı normal veya düşüktür.

Periferik kanda görülen hücre tipi lösemnin cinsine göre değişiklikler gösterir.AML'de periferik kanda değişik sayıda tipik veya atipik myeloblastlar yanında genel olarak myeloid serinin daha gelişmiş elemanlarına rastlanır.

ALL'de ise,periferik kanda değişik oranlarda lenfoblastlar bulunur.(3,5)

KEMİK İLİĞİ:Akut lösemilerde KI genel olarak hipersellülerdir.Blast hücreleri, görülen hücrelerin %70 ila %95'ini oluşturur.

Eritropoetik doku azalmıştır.Megakaryositlerde de azalma vardır.

Kemik iliğinde kromozom analizi yapılacak olursa,olguların yarısına yakın bir kısmında kromozom anomalileri saptanabilir.(5)

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMI (AML):AML,malign myeloblastların ve diğer immatüre myelositer hücrelerin proliferasyonu ve normal kan hücrelerinin hasarlanmasıyla karakterize hematolojik malign bir hastalıktır.(13)

AML'ye ortalama 100.000 de 5-15 arasında

nastlanılmaktadır.Çocuk ve genç erişkinlerde görülmekle beraber,orta ve ileri yaşlarda daha sıklıkla rastlanmakta olup,yaşla beraber görülme sıklığında artış meydana gelmektedir. (13)

Subtiplerinin tayini,hücre-kültür teknikleri,Viroloji ve moleküler Biyoloji alanındaki gelişmeler hastalığın prognozu hakkında fikir vermeyi sağlamıştır.Tedavi alanındaki gelişmeler,intensiv kemoterapi KI transplantasyonları remisyon süresini uzatmıştır. (13)

Sınıflandırılması:AML,oldukça heterojen bir lösemi grubudur.Bu heterojenite,AML'deki blastların differansasyonuna,morfolojik özelliklerine ve orijin aldıkları hücre grubuna göre sınıflandırılmasını gerektirmiştir. (14,15)

AML'de French-American-British (FAB) sınıflandırması genel olarak uygulanmaktadır.

FAB sınıflamasının esasını,Morfolojik,Histokimyasal reaksiyonlar ve yüzey marķer'lerinin monoklonal antikolarla predominant lösemi hücrelerinin gösterilmesi esasına dayanır. (13)

AML,FAB sınıflamasına göre Morfolojik olarak M1'den M7'ye kadar 7 subtipe ayrılır. (12)

Tablo 1'de,AML'nin FAB sınıflandırmasına göre subtipleri ve bu subtipler ile monoklonal antikolar arasındaki korelasyon verilmiştir.

Tablo 1: FAB sınıflandırmasına göre AML subtipleri ile yüzey markerlarının korelasyonu.

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

(RE: Rapor edilmemiştir.)

Kan Tablosu: Anemi sabit bir bulgudur. Aneminin asıl nedeni eritrosit yapımının azalmasıdır. Retikülosit sayımları %0.5 ile 2 arasında değişmektedir.

Teşhis konulduğu zaman daima trombositopeni mevcuttur. Buna neden, Ki'nde yeteri kadar trombosit yapılamaması ve trombositlerin yaşam sürelerinin kısalmasıdır. Trombosit fonksiyonlarında bozukluk vardır..

Beyazküre sayımları hastaların ortalama yarısında 5.000/ml'den daha düşüktür.

Myeloblastlar daima periferik kanda mevcuttur. Periferik kanda, total lökositlerin %10-90'ını myeloblastlar oluşturur.

Sitoplazmik inklüzyon cisimciği olan Auer'lere vakaların üçte birinde rastlanır. (3,5,13)

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMI (ALL): ALL'de görülme sıklığı 10 yaşın altında en fazladır ve 50 yaştan sonra tekrar bir artış ortaya çıkar. ABD'de 15 yaşın altında en sık görülen malign hastalıktır.

AML ile karşılaştırıldığında, ALL'de belirtilerin başlangıcından tanıya kadar süre 6 hafta daha kısadır. Yani, başlangıcı daha akuttur. (16)

ALL, farklılaşmanın erken evrelerine ait işaretler taşıyan lenfoid hücrelerin klonal çoğalması ve birikiminden oluşan bir hastalıktır. Tanı sırasında normal K1 hücreleri artan malign klon tarafından baskılanır ve yerini bu hücrelere bırakır. Ayrıca, bu hücrelerin K1 dışı bölgelere hematojen dağılımı da gerçekleşir. Blastlar, olgunlaşma ve fonksiyon yönünden çok fakirdirler. (16)

Kan Tablosu: Olguların %30'u 5.000 mm³'den az beyazküre ile başvururlar. Çok yüksek beyazküre sayılarına ise daha çok erişkinlerde rastlanılmaktadır.

Anemi ve trombositopeni hemen tüm olgularda gözlenir. Dörtte bir olguda anemi, 5 g/dl'nin altına incek kadar şiddetlidir. Trombosit sayımı genellikle 50.000/mm³'ün altına iner, Anemiye genellikle retikülositopeni eşlik eder. (16)

Sınıflandırılması: ALL'nin Morfolojik sınıflandırılması FAB sistemine göre yapılır. (5, 16, 17)

Tablo 2'de ALL'nin FAB sınıflamasına göre subtipleri verilmiştir.

Tablo 2: ALL'nin FAB sınıflandırılmasına göre subtipleri

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

ALL'nin gelişimi ve blastların farklılaşma özelliklerine (immüfenotip) göre sınıflandırılması 1975'te başlamıştır. Hücrelerin hangi seriye doğru yöneldiklerini gen rearajmanı ve hücre yüzey antijenlerini gösteren çok sayıdaki reagent ile tespit etmek mümkün olabilmektedir. Bu yönlendirmenin en erken işareti, B hücre lösemileri için immünglobülin gen rearajmanı, T hücre lösemileri için ise T-Lenfosit antijen reseptör gen rearajmanıdır.

Daha ileri hücre seri özellikleri monoklonal antikorlar yardımıyla belirlenir. (16)

Immüfenotiplendirme ile yapılan bir klinik sınıflandırma Tablo 3'te verilmiştir. (22)

Tablo 3: ALL'nin Immüfenotiplendirmesi

Non-T ALL Monoklonal Antikorlar						
Grup	12	B4	CALLA	B1	Sitoplazmik Ig	Membran Ig
I	+	-	-	-	-	-
II	+	+	-	-	-	-
III	+	+	+	-	-	-
IV	+	+	+	+	-	-
V	+	+	+	+	+	-
VI	+	+	+/-	+	-	+

T (+) ALL Monoklonal Antikorlar							
Grup	CD7	CD1	CD2	CD3	CD4	CD8	CD10
I	+	+	+	-	-	-	-
II	+	+	+	+/-	+	+	+
III	+	+	+	+	+/-	+/-	-

Görüldüğü üzere, monoklonal antikorlar, hücre differansiyasyon ve olgunlaşmasının değişik evrelerindeki hücrelerin ayırt edilmesini sağlamaktadır. (23)

Akut lösemi tiplerini Morfolojik ve Histokimyasal yöntemlerle ayırmak mümkündür. Tablo 4'te, akut lösemi hücrelerinin sitokimyasal reaksiyon özellikleri verilmiştir.

Tablo 4: Akut Lösemi Hücrelerinin Sitokimyasal Özellikleri

Lösemi Subtipi	Periodik Acit Schiff	Peroxidaze veya Sudan Black B	Nafhtol ADS Acetate	Naftol-ADS Acetoflouride
M1	+/-	+	+	-
M2-M3	+	+++	++	++
M4	++	++	+++	++
M5	++	+/-	+++	+/-
M6	+++	-	-	-
L1-L2-L3	+++	-	+/-	+/-

AML'nin ALL'den ayrılması ve subtiplerinin tayini gerek prognoz gerekse tedavi yönünden önemlidir. Morfolojik ve Histokimyasal yöntemler hastalığın tanısını sağlamakla birlikte bilhassa akut lösemi vakalarının immatür AML ve ALL varyantlarında doğru tanının konması zor olabilir. Bu durumda, monoklonal antikörlerin kullanılması tanıya büyük oranda yardımcı olmaktadır. (25,26)

Çünkü, monoklonal antikörler, hücre diferansiyasyon ve olgunlaşmasının değişik evrelerindeki hücrelerin ayırt edilmesini sağlamaktadır. (23)

AKUT MIXED LÖSEMI: Akut mixed lösemi, birden fazla hücre kökenini kapsayan, neslinin fenotipik özelliklerini görüntüleyen akut lösemi tipidir. (31,45,46,47,48)

Araştırmalar, akut mixed lösemnin oluşumunda gen rearajmanlarının önemli rolünün olduğu yolundadır. Pluripotent

kök hücreden kaynaklanan hücrelerin, gen rearrajmanlarındaki defekt nedeniyle, hücre diferansiyasyonu belli bir noktaya gelerek, orada bloklaşıp evrimleşememesi ve klonal birikmesi akut mixed lösemilerin oluş sebeplerindedir. Bunun sonucu olarak, birden fazla kök hücre varlığı oluşmaktadır. (39)

Özellikle adult vakalarda, hem myeloid hem de lenfoid antijenler expresse olmakta, iki subtip birarada bulunmaktadır. (18)

Olasıdır ki bu lösemik hücreler, pluripotent hücreden orijin almakta, hem myeloid hem de lenfoid karakter taşımaktadırlar. (27, 35)

Akut lösemili hastalarda immüfenotiplendirme ve moleküler analiz, akut mixed lösemiler için önerilmektedir. (38, 39, 40) Bu kritere göre; akut mixed lösemiler 2 alt gruba ayrılabilir. Birincisi; Bifenotipik lösemi olup, iki veya daha fazla klonda belirgindir. Myeloblastlarla birlikte lenfoblastların görülmesi Bifenotipik bir olgudur. İkincisi ise: Bilineal lösemi olup, orijinini lenfoid ve myeloid blast popülasyonlarından almaktadır. Örneğin: myeloblastın yüzeyinde lenfoblastik yüzey antijeninin görülmesi gibi. (41, 50)

Intrabilineal olgu ise, aynı kök hücre üzerinde, o hücrenin subgruplarına ait antijenlerin varlığıdır. (50)

Akut Bifenotipik lösemide, Morfolojik olarak, küçük el aynası görünümünde lenfoid blastlarla beraber sitoplazmik granülleri büyük blastlar ve nadir olarak ta Auer cisimcikleri görülür. Bu hücreler, Sitokimyasal olarak tanımlanan myeloid ve immatür lenfoid hücrelerdir. (32)

Bu hücreleri Morfolojik olarak tanımlamanın yanında, immünofenotiplendirmeye farklı subtiplerdeki hücre varlığı, akut mixed lösemiye işaret ederler. (32)

Akut mixed lösemili olgularda, kromozomal anomalisi olarak translokasyonlar görülür. t(4:11) translokasyonu en sık görülen anomalidir. Bu durum genellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir. (51,52)

Akut mixed lösemide Ph kromozomu genellikle negatif bulunur. (42)

Akut mixed lösemilerin en çok görüldüğü hastalıklar, Ph kromozomu(+) KML ve Myelodisplastik (MDS) sendromlarıdır. (49)

Bazı çalışmalar akut mixed lösemisinin diğer akut lösemilere göre daha nadir görüldüğü yolundadır. (42,43,44, 45,46) Buna karşılık, bazı araştırmacılar ise, akut mixed lösemisinin görülme azlığını, tanı konmasındaki zorluklara bağlamışlardır. (37,39)

Akut mixed lösemili hastaların kemoterapiye cevapları genellikle zayıftır. (31)

Bu vakaların komplet remisyon oranları düşük olup, yaşam süreleri de kısadır. (27)

Akut mixed lösemide tek başına myeloid ve lenfoid tedavi protokolleri yeterli olmamaktadır. Bu durumda, kombine tedavi uygulanmaktadır. (31)

M A T E R Y A L V E M E T O D

Materyal:Bu çalışma,1993-1994 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Klinigine başvuranlardan,periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu,hücre Morfolojisi ve Sitokimyasal boya yöntemleriyle kendilerine AML tanısı konulan 32 hastanın periferik kanlarında yapıldı.

Hastaların 13'ü bayan (%40.62), 19'u erkek (%59.38) olup,en küçük hasta 17 yaşında en büyük hasta ise 65 yaşındaydı.Hastaların yaş ortalaması 43.15'tir.

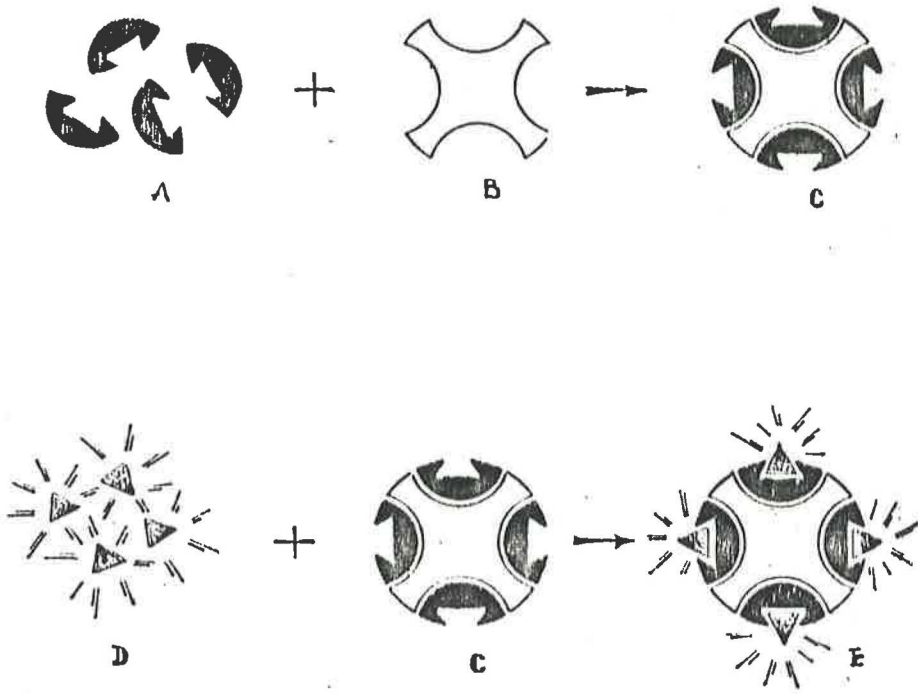
Metod:Çalışma, monoklonal antikorlarla yapılan İmmün Fenotiplendirme'dir.Sonuçlandırılması,fluoresan antikor özelliği nedeniyle İmmünfluoresan mikroskopta yapılmıştır.

Fluorescein Isothiocyanate gibi fluoresan boyalar,özel bir yöntemle İmmünglobülinlere (Antikor) bağlanabilirler.Bu bağlanma,antikoron özgül antijenlerle bağlanması özelliğini pek az etkiler.Bu şekilde,fluoresan boyalarla birleşmiş antikorlar,antijenleri ile birleştikten sonra Ultraviyole ışınlarıyla ışıklandırılacak olursa,fluoresans verirler ve görünür hale geçerler.

Bu amaçla,direkt ve indirekt yöntemler kullanılmaktadır. (Bu çalışmada indirekt yöntem kullanılmıştır.)

Antikor (A) ,kendisine uygun antijeni (B) varsa onunla spesifik olarak birleşir.(Şekil 1) Antijen-Antikor kompleksi oluşur.Ancak,bu kompleksi görmek olanaksızdır.Antijen-Antikor kompleksini görünür hale getirebilmek için fluoresanlanmış antiglobülin (D) ilavesi yapılır.

Şekil 1: İndirekt İmmünofluoresans deneyi



Fluoresanlanmış antiglobülin, Antijen-Antikor kompleksinde, antikora yapışarak fluoresan veren Antijen-Antikor kompleksini (E) oluşturur. Bu haliyle, fluoresan özel mikroskobunda yeşil renkte röfle vererek görünür hale gelir.

Eğer, antikora uyan antijen yoksa, Antijen-Antikor kompleksi oluşmayacağından fluoresan da oluşmayacaktır.

(28,29,30)

Gerekli Malzemeler:

1-İmmün Fluoresan mikroskop
(Olympus BH 2R)

2-Santrifüj
(Heraeus Labofuge Ae)

3-Histopaque 1077
(Sigma 1077-1)

4-RPMI 1640 Medium
(Gibco 041-01875 H)

5-Fetal Calf Serum
(Sebak 30,01,21)

6-F(ab)2 Rabbit anti-mouse IgG-FITC Conjugate
(Serotec St-Ar 9)

7-Mikropipetler

8-Dibi konik santrüfuj tüpleri

9-Buzlu su banyosu

10-Monoklonal antikor paneli
(Serotec MCA)

Uygulama:

1 -Hastadan 10 ml. heparinize kan alınır.

2-Alınan kana 1/1 oranında RPMI 1640 ilave edilir.

3-Santrüfuj tüpüne 3 ml. Histopaque 1077 konulur.

4-6 ml.kan Histopaque üzerine ilave edilir.

5-2000RPM'de 30 dakika santrüfuj edilir.

6-Mononükleer hücreler pipetle çekilir.

7-2 ml. RPMI 1640 ilave edilip,1500 RPM'de 5 dakika santrüfuj edilir.(Yıkama)

8-Supernatan atılıp,yıkama işlemi tekrarlanır.

9-Hücreler,%2'lik Fetal Calf Serumu içeren RPMI 1640 ile yoğunluk 1×10^7 /ml olacak şekilde dilüe edilir.

10-Bu hücre süspansiyonundan 100 μ l. alınıp üzerine 10 μ l orthomonoklonal antikor ilave edilir.

11-Buzlu su banyosunda 30 dakika inkübe edilir.

12-Yıkama işlemi iki kez tekrarlanır.

13-Hücreler üzerine 100 μ l. FITC(1/20 dilüe) ilave edilip karışım 30 dakika buzlu su banyosuna bırakılır.

14-Yıkama işlemi iki kez tekrarlanır.

15-Elde edilen preparat lama damlatılır,üzeri lamelle kapatılıp,imersiyonlanır.

16-İmmün Floresan mikroskopta,100 hücre sayılarak, floresan veren hücreler saptanır.

B U L G U L A R

Hücre Morfolojisi ve Sitokimyasal yöntemlerle kendilerine AML tanısı konulan 32 hasta, çalışmanın materyalini oluşturmaktadır. Bu hastaların, 13'ü bayan (%40.62), geri kalan 19 tanesi (%59.38) ise erkektir. Hastalardan en küçüğü 17 yaşında, en büyüğü ise 65 yaşındadır. Hastaların yaş ortalaması 43.15'tir.

32 hasta, FAB sınıflandırmasına göre, AML'nin M1, M2, M3 ve M4 subtiplerini göstermekteydiler. 1 erkek hasta M5a (Monoblastik), aynı 1 erkek hasta M4 (Myelomonositik), yine 1 başka erkek hasta M3 (Promyelositik), 12 hastadan 6 erkek ve 6 bayan M2 (Myelositik) ve geri kalan 17 hastadan 10 erkek ile 7 bayan hasta M1 (Undiferansiyel) formundaydılar.

Çalışma kriteri olarak, hastalara kemoterapi uygulanmamış olması ve beyazküre sayımlarının mm^3 'te 2.000'den aşağı olmaması arandı.

Sitokimyasal boya yöntemleriyle boyanmış Myeloperoxidaz (MPO) ve Sudan Black (SB) kemik iliği preparatları, bütün hastalarda pozitifti.

Hastalardan alınan heparinize venöz kanla, monoklonal antikor paneli kullanılarak, AML'deki hücre yüzey antijenlerinin varlığı araştırıldı. CD 33 (MY 9), CD 13 (MY 7), CD 14 (MY 4) ve CD 15 (LEU-M1) ile HLA-DR antikorlarıyla yapılan çalışmayla; CD 33 bütün hasta ve mevcut subtipler olan M1, M2, M3 ve M4'te pozitifti. HLA-DR, sadece 26 nolu hastada (M3) negatif, geri kalan bütün hastalarda pozitifti. CD 13 antijeni M2, M4, M5 subtiplerine sahip 14 hastada

pozitif iken, M1 formundaki 17 hastadan 13'ünde pozitif,geri kalan 4'ünde negatif bulundu.M3 formunda ise pozitifti.

CD 14 antijeni,M4 ve M5 formundaki 2 hastada pozitif, M1 ve M3 formundakilerin hepsinde negatif,M2 formundakilerde ise 9'u pozitif, 3'ü negatifti.

CD 15 antijeni,M2,M4 ve M5 subtiplerindeki hastalarda ve M3 subtipinde pozitifti.M1 formunda ise 12 pozitif,5 tane negatif bulundu.(Tablo 5)

Bu aşamayla,çalışmaya alınan hastaların AML tanıları ve FAB'a göre subtipleri teyit edilmiş oldu.

Aynı hastalar için bu defa,ALL'nin gerek T kökenli gerekse B kökenli hücrelerini işaretleyen 8 monoklonal antikor çalışıldı.

T köken belirleyicileri olan CD 2(T 11),CD 3(Leu 4), CD 5(Leu 1) ve CD 7(Leu 9) antikorları ile B kökeni gösteren CD 10(CALLA),CD 19(B 4),CD 20(B 1) ve CD 21(B 2) antikorlarıyla yapılan fenotiplendirmede; 30 hastada T veya B kökenli lenfoid hücre yüzey antijenleri negatif bulundu.

Buna karşılık,3 nolu hastada CD 2, CD 3, CD 5 ve CD 7 antijenleri pozitif bulundu.M1 subtipli hasta 17 yaşındadır.

Aynı şekilde, 14 nolu 21 yaşındaki M2 subtipli bayan hastada da,sırasıyla; CD 2, CD 3, CD 5 ve CD 7 antijenleri pozitifti.

No	E/KYAS	FAB	SB	MPO	HLA DR	A M L				A L L								
						CD 33	CD I3	CD I4	CD I5	B KÖKENİ				T KÖKENİ				
										CD I0	CD I9	CD 20	CD 2I	CD 2	CD 3	CD 5	CD 7	
I	K	26	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
2	K	6I	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	E	I7	MI	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
4	K	56	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
5	E	48	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6	E	64	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7	E	34	M4	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
8	E	57	M5	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9	E	27	MI	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
IO	K	34	MI	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	E	22	M2	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo: 5 AML'li hastalarda immünofenotiplendirme

No	E/K	YAŞ	FAB	SB	MPO	HLA DR	A M L				A L L							
							CD 33	CD I3	CD I4	CD I5	B KOKENI				T KOKENI			
											CD I0	CD I9	CD 20	CD 2I	CD 2	CD 3	CD 5	CD 7
I2	E	65	MI	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
I3	K	44	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
I4	K	2I	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
I5	K	64	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
I6	E	27	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
I7	K	36	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
I8	E	39	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
I9	E	4I	MI	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	E	35	MI	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2I	E	43	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
22	E	60	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo : 5 (Devam)

Tablo: 5 (Devam)

No	E/K	YAŞ	FAB	SB	MPO	HLA DR	A M L				A L L							
							CD 33	CD I3	CD I4	CD I5	B KÖKENİ				T KÖKENİ			
											CD I0	CD I9	CD 20	CD 2I	CD 2	CD 3	CD 5	CD 7
23	K	28	MI	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
24	K	63	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
25	E	59	MI	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	E	36	M3	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
27	K	47	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
28	K	39	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
29	E	42	M2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
30	E	29	M2	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3I	K	53	M2	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
32	E	64	MI	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

T A R T I Ş M A

Akut lösemilerin sınıflandırılması ve subtiplerinin tayini, teşhis, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. (13)

Bu amaçla, MIC (Morfolojik-Immünojenetik-Sitogenetik) kriteri kullanılmaktadır. (10)

AML, subtiplerine FAB'la ayrılmaktadır. FAB sınıflandırmasının esası, Morfolojik ve Histokimyasal reaksiyonlarla lösemi hücrelerinin gösterilmesine dayanmaktadır. (13)

ALL'yi subtiplerine ayırmak için 3 metod; Morfoloji-Immünojenetik-Sitogenetik yapı kullanılmaktadır. (5, 16, 17)

ALL'nin gelişimi ve blastların farklılaşma özelliklerine (Immünojenetik) göre sınıflandırılmasının geçmişi yenidir. Immünojenetiklendirmede, hücrelerin hangi seriye doğru yöneldiklerini gen rearajmanı ve hücre yüzey antijenlerini gösteren çok sayıdaki monoklonal antikorlarla saptamak mümkündür. (16)

Morfolojik ve Histokimyasal yöntemler akut lösemilerde tanıyı sağlamakla beraber, immatür AML ve ALL varyantlarında doğru tanının konması zor olabilir. Bu durumda, Immünojenetiklendirme tanıya büyük oranda yardımcı olmaktadır. (25, 26)

Çünkü, Immünojenetiklendirme, periferik kanda, hücre diferansiyasyon ve olgunlaşmasının değişik evrelerindeki hücrelerin belirlenmesini sağlamaktadır. (23, 41)

Diğer yandan, akut mixed lösemilerde teşhis, myeloid ve lenfoid kökenli akut lösemiler gibi kolay olmayıp, tanılarında

zorluklar vardır. (37)

FAB'la akut lösemilerin sınıflandırılması, akut Bifenotipik-Bilineal lösemi olgularını maskeleymektedir. (36, 41)

Fek çok araştırmacı, monoklonal antikorları kullanarak immüfenotiplendirme yapmışlar, iki ayrı hücre popülasyonunun birlikte görüldüğü akut mixed lösemi olgularında, immün Fenotiplendirmenin gerekli bir tanı kriteri olduğunda birleşmişlerdir.

Penchansky ve arkadaşları "Immüfenotiplendirme yapılmadan, Bifenotipik lösemi tanımlanamaz" diyerek FAB sınıflamasının yanında rutin olarak monoklonal antikor panelinin kullanılması gerekliliğine işaret etmişlerdir. (36)

Aynı şekilde, Koichi ve arkadaşları, lenfoid ve myeloid blast popülasyonları için immünofluoresans ve immünohistokimyasal analizin Bifenotipik-Bilineal vakalarda yapılması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Aynı makale, yalnız moleküler analizin blast popülasyonlarını gösteremediğini, bunun yanında immüfenotiplendirmenin yapılması gerektiğini de ifade etmektedir. (41)

Bu tezdeki çalışma, 32 AML tanılı hastada, önce AML'ye özgü hücre yüzey antijenlerinin ve daha sonra da ALL'ye özgü antijenlerin uygun monoklonal antikorlarla gösterilmesine dayanmakta, dolayısıyla bir immüfenotiplendirmeyi içermektedir.

Bu amaçla, 13 monoklonal antikor kullanılarak yapılan immüfenotiplendirmede: M1 subtipli (3 nolu) hasta

ile M2 subtipli (14 nolu) hastada, iki farklı popülasyona ait hücre tipi tespit edildi. Her iki hastada, CD 2, CD 3, CD 5 VE CD 7 antijenleri pozitif idi.

Bilindiği gibi bu antikörler, T lenfoid belirleyicileridir. Hastaların her ikisinde de, AML bulguları olan: Sudan Black (SB), Myeloperoxidaz (MPO) gibi Sitokimyasal yöntemlerle boyanmış Ki preparatları ve myeloid belirleyicileri olan; CD 33, CD 13, CD 14 ve CD 15 ile HLA-DR antijenleri de pozitif idi. (Tablo 5)

Bu bulgular, her iki hastada, T kökenli Ly(+) AML olgusunu göstermektedir. Bu durum, akut bifenotipik lösemiyle uyum içindedir.

Bir başka çalışmada Boban ve arkadaşları, 169 akut lösemili hastayı FAB'a göre AML'nin M1, M2, M3 ve M4 subtiplerine ayırmışlar, ancak 169 hastadan 3 tanesini (%1.8) sınıflandıramamışlardır. Flow Sitometrik olarak Immün Fenotiplendirme yapıldığında, 6 hastada (%3.5) CD 2 (+) AML tespit etmişlerdir. Buradan anlaşılacağı gibi, FAB'a göre tanımlanamayan bu hastalarda Ly(+) AML olgusu vardır. (33)

Peuchansky ve arkadaşları ise, Down sendromlu iki çocukta, 17 monoklonal antikör kullanarak, myeloid ve T hücre yüzey antijenleri pozitif olan bifenotipik lösemiye şahit olmuşlardır. (36)

Benzer şekildeki ayrı bir çalışma da Mirro ve arkadaşlarınınca gerçekleştirilmiştir. FAB'a göre 24 AML'li hastanın 4'ünde (%16.6) CD 2 (+), bir hastada (%4.2) CD 10 (+) bulunmuştur. Bu hastalarda, lenfoid antijenlerin varlığı

akut bifenotipik lösemiye işaret etmiş ve bunların tedavi protokollerini tartışmışlardır. (53)

Aynı bir çalışma ise Neame ve arkadaşlarına aittir. 1985 yılında, akut lösemili 94 hastayı FAB ve immünolojik marker'lara bakarak sınıflandırmışlardır. Bu hastalardan ikisinde (%2.1) CD 15 antijeni ile TdT pozitif bulunmuştur. Bu sonuç, hem myeloid hem de lenfoid marker'larla karakterize akut bifenotipik lösemi olgusuna işaret etmiştir. (42)

Yukarıda sıralanan çalışmalardaki ortak özellik, FAB'a göre sınıflandırılmış ve subtipi belirlenmiş AML'li hastaların bir kısmında akut bifenotipik lösemi olgularının immünofenotiplendirme yapılmasıyla ortaya çıktığıdır. (42)

Bir başka gerçek, akut mixed lösemi olgularının diğer akut lösemilere göre (43, 44, 45, 46) daha az görüldüğü yolundadır. (42)

Yukarıda anılan literatür bilgileriyle bu tezdeki çalışma arasında anlamlı bir fark bulunmazken, 32 AML'li hastanın 2'sinde, hem myeloid hem de lenfoid antijenlerin pozitif bulunması, literatür bilgileriyle uyum göstermektedir.

Ayrıca, Ly (+) AML'li iki hastanın FAB'a göre tespit edilmiş M1 ve M2 subtipleri literatür çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

Yine aynı şekilde, bu tez çalışmasında bulunan %6.2'lik akut mixed lösemi oranı, lenfoid antijen bulunduran AML vakalarının prevalansının yaygın olmadığı (54) ifadesiyle de uyum içindedir.

S O N U Ç

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, Morfolojik ve Histokimyasal yöntemler, akut lösemilerde tanıyı sağlamakla beraber, immatür AML ve ALL varyantları ile Bifenotipik-Bilineal akut lösemi olgularında yetersiz kalmaktadır.

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

Bifenotipik-Bilineal akut lösemi olgularında, hastaların tedaviye cevabı genellikle zayıftır. Tek başına myeloid ve lenfoid tedavi protokolleri yeterli olmamaktadır.

Eğer, akut lösemilerin terapötik sistemini değiştirmek veya farklı bir prognoz ile karakterize gidişi tespit etmek istiyorsak, akut lösemi tipini çok iyi belirlememiz gerekmektedir.

Ö Z E T

1993-1994 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde, AML tanılı 32 hastada, myeloid ve lenfoid belirleyici monoklonal antikolar çalışıldı.

2 hastada, lenfoid antijenlerinden CD 2, CD 3, CD 5 ve CD 7 pozitif bulundu.

Bu olgu, akut bifenotipik lösemi kriteriyle uyumludur.

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

S U M M A R Y

Definite monoclonal antibodies of myeloid and lenfoid were studied in the clinic of Hematology in Medicine Faculty of Dicle University in the years betwen 1993-1994.

From lenfoid antigens of CD 2, CD 3, CD 5 and CD 7 were found positively in two patients.

This phenomenon is horminious with biphenotypic criter of leukemia.

Doing of Immunophenotyping in the happenings of leukemia influence to the medical treatment, diagnosis and prognosis.

K A Y N A K L A R

- 1-EDWARD Y.C.:Chloroma.:Rare manifestation of acute leukemia.:Postgraduate Med.: (67)125-130,1980
- 2-NEYZİ O.,ERTUGRUL T.,KOÇ L.:Çocuk sağlığı ve hastalıkları.:Istanbul Tıp Fak.Vakfı.:315-329,1982
- 3-BERK D.:Kan hastalıkları.:Hekimler Birliği Vakfı.: Türkiye Klinikleri Yayınevi.:381-386,1989
- 4-BAILEY C.C.:Cytosine arabinoside in the treatment of AML.:Lancet(1)1268,1971
- 5-MUFTUOĞLU E.:Klinik Hematoloji.:Dicle Üniversitesi Basmevi.:311-337,1986
- 6-WILLIAMS WJ.,BEUTLER E.,ERSLEV AJ.,LICHTMAN MA.: Hematology.:3.Ed.:971-980,1986
- 7-BRAUNWALD.,ISSELBACHER.,PETERSDORF.,WILSON.,MARTIN., FAUCI.:Harrison's Principles of Internal Medicine.: Eleventh Ed.:1541-1548,1987
- 8-ÇAĞLAR MK.:Çocukluk çağı akut lösemileri.:Katkı.: (3)1161-1189,1982
- 9-CACCIOLA E.:AML and Hepatitis.:Ann Int. Med.:(92)1980
- 10-GEZER S.:Hematoloji.:Anadolu Ün.Yay.: (720)78-80,1993
- 11-WYNGAARDEN S.:Cecil Textbook of Medicine.:18.Ed.: 1001-1006,1988
- 12-POPLACK DG.:ALL in childhood,Pediatric Oncology.: The Pediatric Clinics of north America.:1.Ed.: (3)669-691,1985
- 13-SARDAŞ SO.:Yeni gelişmeler ışığında lösemiler.:Sağlık Elemanları Vakfı Yay.: (2),1991
- 14-CROWTHER D.:Factors influencing prognosis in adult with AML.:Br J.Cancer.: (32)456-464,1975
- 15-KANSAL ve ark.:Prognosis in adult AML related to performance status and other factors.:Cancer.: (38)329,1976
- 16-BEKSAÇ M.:Yeni gelişmeler ışığında lösemiler.:Sağlık Elemanları Vakfı Yay.: (2),1991
- 17-BENNET JM.,CATOVSKY D.,DANIEL MT.ve ark.:Proposals for the classification of the acute leukemia.:Br J.Haem.:

(33) 1976

- 18-YAZGAN TS.: Akut lösemilerin ayırıcı tanısında serum lizozim düzeylerinin değeri.: A.Ü.T.F.: 441-448, 1989
- 19-BODEY GP.: The treatment for acute leukemia in adults.: Chicago Year Book.: 333, 1970
- 20-AKSOY M., ERDEM S., DINÇOL F.: Leukemia in showworkers exposed chronically to benzen.: Blood.: 837, 1974
- 21-BRAUER MJ., DOMESHEK W.: Hipoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloromphenical therapy.: N Eng. J. Med.: 1003, 1967
- 22-FOON KA., TODD RF.: Immunologic classification of leukemia and lymphoma.: Blood.: (68)1-31, 1986
- 23-SARDAŞ SO., AKAN H., BEKSAÇ M., İLHAN O., KOÇ H., GÜRMAN G., GÜNEYLİ A.: Akut lösemilerde immünfenotiplendirme.: A.T.F. Dergisi.: (4)915, 1990
- 24-YUNIS JJ.: Clinical Hematology.: (15)597, 1986
- 25-ROTH MS.: Am J. Med.: 871, 1986
- 26-CHAMPLIN R.: Bone marrow transplantation for AML.: New York., Alan R. Liss.: 95, 1989
- 27-SOBOL RE.: N. Eng. J. Med.: 366-1111, 1987
- 28-ROITT I.: Essential Immunology.: Blackwell Scientific Publ.: 115-117, 1991
- 29-BİLGEHAN H.: Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi.: Ege Ün. Yay.: 304-306, 1981
- 30-DİLŞEN N.: Temel ve Klinik immünoloji.: İstanbul Ün. Yay.: 370-372, 1984
- 31-CASANOVA ER., CABRERA ME., KLAASEN R., TAPIA P., YANEZ V.: Mixed myelocytic and lymphocytic acute leukemia: Case Report.: Rev. Med. Chil.: (9)1006-1033, 1992
- 32-ZUCKER ML., PLAPP FV., RACHEL JM., MURPHY CA., BOHN BA., BOESCHEN JL., Mc CANN LM., PETERSON JT.: An adult case of acute biphenotypic leukemia with characteristic mixed morphology.: Mo-Med.: (9)601-604, 1993
- 33-BOBAN D., SUCIC M., MARKOWIC M., UZAREVIC B., BATINIC D., MARUSIC M., NEMET D., LABAR B., HITREC V.: Correlation of morphological FAB classification and Immunphenotyping.: Eur. J. Cancer.: (8)1167-1172, 1993

- 34-CHEN YZ., LU LH., HUANG MQ.: Biphenotypic acute leukemia.: (11)678-681, 1991
- 35-TURIPSYN NN.: Acute mixed-cell human leukemia.: (8)18-20, 1990
- 36-PENCHANSKY L., KAPLAN SS., STOLC V., KRAUSE JR.: Downs syndrome and mixed acute leukemia in infants.: Cancer.: (2)414-417, 1991
- 37-DeLAAT CA., FILES B., HARRIS RE., NEUDORF S., LAMPKIN BC.: Undifferentiated acute leukemia and lineage infidelity.: Med. Pediatr Oncol.: (1)15-21, 1990
- 38-Ben-BASSAT I., GALE RP.: Hybrid leukemia.: Leukemia Research.: (8)929-936, 1984
- 39-GALE RP., Ben BASSAT I.: Hybrid acute leukemia.: British Journal of Haematology.: (65)261-264, 1987
- 40-GREAVES MF., CHAN LC.: Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia.: Blood.: (67)11, 1986
- 41-KOICHI A. ve ark.: Acute Bilineal-Biphenotypic leukemia.: British Journal of Haematology.: (74)402-407, 1990
- 42-NEAME BP. ve ark.: Simultaneous or sequential expression of lymphoid and myeloid phenotypes in acute leukemia.: Blood.: (65)142-148, 1985
- 43-BETTELHEIM P. ve ark.: Expression of a myeloid marker on TdT-positive ALL cells.: Blood.: (60)1392, 1982
- 44-SMITH JJ. ve ark.: Lineage infidelity in acute leukemia.: Blood.: (61)1138, 1983
- 45-GALE RP., Ben-BASSAT I.: Hybrid acute leukemia. Do they really exist?: Blood.: (62)171, 1983
- 46-MIRRO J. ve ark.: Acute mixed leukemia. Simultaneous expression of both a lymphoid and myeloid phenotype.: Blood.: (62)178, 1983
- 47-FUI CH. ve ark.: Acute leukemia with mixed lymphoid and myeloid phenotype.: Br J. Haematology.: (56)121, 1984
- 48-PAIETTA E. ve ark.: Distinct lymphoblastic and myeloblastic populations in TdT-positive AML.: Leuk Res.: (7)301, 1983

- 49-JANOSSY G.ve ark.:Membrane marker and cell separation studies in Ph-positive leukemia.:Blood.:(51)861,1978
- 50-WILLIAMS WJ.,BEUTLER E.,ERSLEV AJ.,LIHTMAN MA.: Hematology.:255-256,1991
- 51-ARTHUR DC.,BLOOMFIELD CD.,LINDQVIST II.,NESBIT MF.: Translocation (4:11) in ALL.:Blood.:(59)96-99,1982
- 52-PARKIN JL.ve ark.:Acute leukemia associated with the (4:11) chromosome rearrangement.:Blood.:(60)1321,1982
- 53-MIRRO J.ve ark.:Acute mixed lineage leukemia. Clinicopathologic correlations and prognostic signifiante.:Blood.:(66)1115,1985
- 54-PUI CH ve ark.:Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse.:Blood.:(78)1327,1991
- 55-SOBOL RE.ve ark.:Clinical importance of myeloid antigen expression in adult ALL.:N Eng.J.Med.:(316)1987
- 56-KANTARJIAN HM.ve ark.:Mixed lineage leukemia revisited.ALL with MPO-positive blasts by electron microscopy.:Blood.:(76)808,1990