

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanı : Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

ERİŞKİN MALİGN KAN HASTALIKLARINDA FETAL HEMOGLOBİN DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0036572
Tasnif No.	616.15
	VUR

1985

TEZİ YÖNETEN : Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

Dr. Mustafa VURSAVAŞ

DİYARBAKIR — 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa
ÖNSÖZ	1 - 2
GİRİŞ ve AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4 - 22
MATERYAL ve METOD	23 - 27
BULGULAR	28 - 33
TARTIŞMA	34 - 37
SONUÇ ve ÖZET	38
LİTERATÜR	39 - 48

Ö N S Ö Z

Doğu ve Güneydoğu Bölgelerindeki hastalara her yönü ile hizmet verme amacı ile kurulmuş olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulduğundan beri bu amacını başarı ile sürdürmüştür. Bu başarısında Üniversitemizdeki değerli hocalarımızın katkısı kuşkusuz tartışılmaz.

Fakültemiz polikliniklerine müracaat eden ve tıbbi yönden yardıma muhtaç hastalara yeterli tetkiklerle gerçek polikliniklerde yapılan müdahaleler ile, gerekse ilgili servislere yatarak yattıkları süre içinde değerli hocalarımızın bilgisi ve gösterilen yakın ilgi sonucu yardımcı olunmaktadır.

Yapılan incelemeler sonucu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine müracaat eden hasta sayısının 60.000 den fazla olduğu öğrenilmiştir. Bu hastalar içinde Hematolojik yönden tetkike tabi tutulanların sayısı ise bir hayli fazla bulunmuştur.

Asrın başlarında tanısı ve tedavisi imkansız gibi görülen Hematolojik hastalıklar tıbbın her geçen gün ilerlemesi sonucu bu karamsar düşünceyi silmiştir.

Yakın zamana kadar Hematolojik vakalar büyük merkezlerde tetkik ve tedavi görmekte idiler. Kliniğimizde Hematoloji Laboratuvar'ının kurulması ve hassas işlemesi nedeniyle artık Hematolojik vakalar Fakültemizde tedavi görebilmektedirler. Bunlar arasında Lenfoma ve Leukemia'lar ağırlıktadır.

Bu nedenle erişkin Lenfoma ve Leukemia vakaları üzerinde, bu hastalıklarda Fetal Hemoglobin (Hb F) oranı hususunda bir araştırma yapmayı uygun gördük.

Bu çalışma süresi içinde her zaman olduğu gibi bana yol gösteren, beni yardımları ile teşvik eden ve çalışmalarımı büyük bir titizlikle denetleyen Direktörümüz değerli hocam Sayın Prof.Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr. Kemal BALCI'ya, çalışma sürem içinde yardımlarını hiçbir zaman unutamayacağım değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Fikri CANORUÇ' a, Sayın Doç.Dr.M.Salih YILDIRIM'a, Sayın Doç.Dr.Halil B. DEĞERTEKİN' e, Sayın Doç.Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU' na, Sayın Yrd.Doç.Dr. Hayri KARAASLAN' a, tetkiklerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarı görevlilerinden Sayın Emine KOCA' ya, Sayın Sabri BATUN' a teşekkür, sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Diyarbakır, Eylül 1985

Dr.Mustafa VURSAVAŞ

G İ R İ Ő ve A M A Ő

Yapılan bir seri çalışmalarda Fetal Hemoglobinin bir çok Malign hastalıkta yüksek bulunması dikkate alınarak uzun bir sreden beri Leukemia ve Lenfoma vakalarında da Fetal Hemoglobinin yüksek olup olmadığı konusunda araştırmalar mevcuttur.

1866 yılında Krber belirli PH'da asit veya alkali ortamda hemoglobin yıkılma zamanının ayrı ayrı olduğunu gösterdi. 1941 yılında Singer'in tıp dünyasına sunduğu Alkali Denatürasyon Metodu bu çalışmamızda esas olarak alınmıştır.

Yapılan incelemeler sonucu: Talasemi' de, Aplastik Anemi' de, Bronkojenik Karsinoma' da, Testis tümörlerinde, Trofoblastik tümörlerde, Treotoksikoz' da ve Thymoma' da Fetal Hemoglobin değerinde bir artış tesbit edilmiştir (17,24). Çok yüksek seviyeler yalnızca Jüvenil Kronik Myeloid Leukemia' da ve bebeklikte oluşan Eritroleukemia' da bulunmuştur (66).

Hematolojik Malign Kan Hastalıklarının tanısında Fetal Hemoglobin oranı hakkında bilgi sahibi olmak için Laboratuvar, periferik lenf biopsisi, radyolojik ve patolojik yönden araştırılmış ve Hematolojik Malign Kan Hastalığı tanısı konulmuş 50 vakada Fetal Hemoglobin düzeyinin araştırılması ve sonuçların tartışılması uygun grlmştir.

GENEL BİLGİLER

Hemoglobin, eritrosit sitoplazmasınının major bileşiği olup, her birine eş bir Hem grubunun bağlı olduğu 4 polipeptid zincirinden oluşur (8,40,69,73). Hemoglobin bir oksijen transport proteini'dir. Molekül ağırlığı yaklaşık 64.454 dalton olup, en önemli özelliği oksijenle birleşerek oksihemoglobin teşkil etmesi ve bu sırada prostetik grupta yani; Hem'de değer değişikliği olmamasıdır (8,69,73).

Hemoglobin % 96 globin ve % 4 hem ihtiva eder. Globin kısmı iki çift polipeptid zincirinden (2 alfa ve 2 beta zinciri) ibarettir. Alfa ve beta zincirlerini teşkil eden aminoasitlerin sırası genetik kontrol altındadır, ve bu zincirlerin sentezi eritroblastlarda ribosomlar tarafından yapılır (8,73). Bu zincirlerdeki aminoasid dizilmesi değişikliğe uğrarsa, anormal hemoglobinler oluşur.

Hemoglobin molekülünde bulunan Hem; merkezinde iki değerli bir demir iyonuna sahip bir protoporfirin halkasından ibarettir ve kana kırmızı rengini veren maddedir. Hem sentezi eritroblast mitokondriumunda olur.

HEM SENTEZİ

Eritroblast sitoplazmasında Pridoksal fosfatın (B₆ vitamininin aktif şekli) etkisi ile Süksinil koenzim A ile Glisin arasında bir kondensasyon reaksiyonu oluşur (8).

Bu reaksiyon mitokondriler içinde gelişerek, delta-aminolevülinik asid (ALA) meydana gelir (8,73). B₆ vitamini eksikliğinde bu reaksiyon duraklar ve bu nedenle, pridoksin eksikliğinde hipokrom bir anemi görülür. Normalde 24 saatlik idrarda çıkan ALA miktarı 2 mg. kadardır. Bununla beraber, kurşun zehirlenmesinde ve bazı porfirin sentezi bozukluklarında idrarla çıkan ALA miktarı çok artar (8).

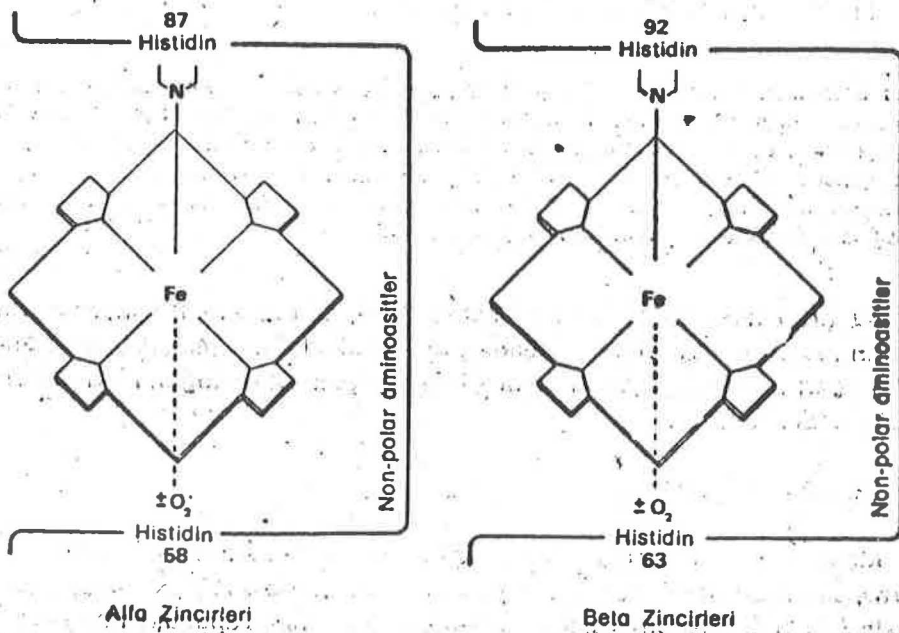
Porfirin biosentezinde ikinci basamak, iki molekül ALA'nın mitokondri dışında birleşerek porfobilinojen meydana getirmesidir. Normalde porfobilinojen küçük miktarlarda idrarla atılır. (24 saatte 1-2 mg.) Karaciğer hastalıklarında, yaygın kanser vakalarında, infeksiyonlarda, idrarla atılan porfobilinojen artar (8,73).

Porfobilinojen Üroporfirin III' e dönüşür. Bunun için, 4 molekül porfobilinojen' in birleşmesi gerekir. Dolayısıyla Üroporfin' in iskeletini, bir birine meten (- CH -) köprüleriyle bağlanmış 4 pirol halkası teşkil eder. Üroporfirin'de yan zincirler propionil (CH₃ - CH₂ - COOH) ve asetil (CH₃ - COOH) gruplarından ibarettir. Üroporfirin III dekarboksilasyona uğrayarak asetil gruplarını kaybeder (yerine metil grupları gelir) ve Koproporfirin III haline gelir. Koproporfirin III mitokondriye girer ve burada protoporfirine dönüşür (propionil grupları vinil grupları haline geçer). Protoporfirin demir atomuyla birleşir ve hem molekülü ortaya çıkar.

HEMOGLOBİN' İN KİMYASAL YAPISI

Hemoglobindeki hem grupları zincir içinde bir cepte bulunur (40). Normal erişkin hemoglobininde (Hb A) 141 aminoasitli 2 alfa zinciri ve 146 aminoasitli 2 beta zinciri vardır (8,40,69,73). Aminoasit dizilerinin birçok elementi alfa ve beta zincirlerinde ortaktır ve üç boyutlu bir yapıları vardır. Hb A klasik olarak Alfa A₂ Beta A₂ şeklinde tanımlanır. Dört zincir o şekilde yerleşmiştir ki alfa ve beta zincirleri arasında çok yakın bir ilişki vardır, benzer zincirler ise daha uzak bulunur (40).

Hem grupları, merkezlerindeki demir ile beta zincirinde 92. durumdaki ve alfa zincirinde 87. pozisyondaki proksimal histidin imidazol gruplarına bağlanır (40). Hem demirinin 6. koordinasyon pozisyonu reversibël oksijenizasyon yeri, karşılıklı zincirlerde benzer yerlerde bulunan beta zincirinde 63. ve alfa zincirinde 58. noktadaki başka bir " distal " histidin birimi ile yönlenir.



Şekil 1: Alfa ve Beta zincir ceplerine hem plaklarının bağlanması

Hemin başlangıç kısmındaki aminoasit değişiklikleri ya hemi oksitlemeye duyarlı kılar (M-Hemoglobinler, Dayanıksız Hemoglobinler) veya hemoglobinin oksijene eğilimini arttırarak, ya da azaltarak hematolojik bir bozukluğa neden olur (18).

Hemoglobinin Normal Varyantları

İnsanda embriyonik hemoglobinler dahil 6 değişik globin polipeptid zinciri tarif edilmiştir (8,40,69,73). Alfa, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Zeta. Her zincirde peptid bağları ile bağlı aminoasitlerin özel dizilişi vardır. Bu zincirler aralarında çiftler çiftler birleşerek aşağıdaki hemoglobin tiplerini yaparlar:

Hb A : Alfa₂ Beta₂

Hb A₂ : Alfa₂ Delta₂

Hb F : Alfa₂ Gamma₂

Embriyonik Hemoglobinler:

Hb Gower I : Epsilon₄ (Zeta₂ Epsilon₂)

Hb Gower II : Alfa₂ Epsilon₂

Hb Portland : Zeta₂ Gamma₂

Ingram, genlerin ikileşme süresinde birbirinden farklı zincirlerin ortaya çıktığını düşünmüştür (37,39). Alfa dışı zincirlerden en yaşlısı (Hb F) gammadır, ondan aminoasit dizisinin % 71' inin benzer olduğu beta zinciri gelişmektedir. Nihayet beta zincirinden de aminoasitlerin % 96' sının eş olduğu delta zinciri ortaya çıkar (38).

Son yıllarda gamma zincirinin iki tipi bulunmuştur; biri 136. durum da Glisin bulunan (G gamma), diğeri aynı yerde Alanin'in bulunduğu (A gamma)' dir (62). Doğumda Fetal Hemoglobindeki G gamma' nın A gamma' ya oranı 3/1 dir. Yeni doğan dönemi sonrasında ve daha sonraki yaşamda ise oran 2/3 tür (34).

Fetal Hemoglobin' in daha sonraki alt tiplmesi, alfa zincirlerinden birinin N - terminal amino grubunda asetilleşmiş olduğu normalden farklı kordon kanında Fetal Hemoglobin' in % 20' sini oluşturan minör bir komponent bulunduğu gösterilmiştir (61).

F E T A L H E M O G L O B İ N

Embriyonun ilk aylarından itibaren fütüs hemoglobininin çok büyük kısmını Hb F kapsar. Çocuk doğduğu zaman hemoglobininin % 55 - 85' i Fetal Hemoglobindir (4,8,69,73). Çocuk ne kadar prematüre ise Fetal Hemoglobin' de o kadar yüksek oranda bulunur (73).

Prematüre çocuklarda Fetal Hemoglobin seviyesinin yüksek oluşu ve yine bazı memelilerde Fetal Hemoglobin sentezinin doğumdan önce durması, doğumun Fetal Hemoglobin sentezinin adult hemoglobin sentezine dönüşümünü sağlayan yegane major faktör olmadığını düşündürmektedir (42).

Fetal Hemoglobin, fetus kanının esas hemoglobin komponenti olmakla beraber fetusun gelişmesi ilerledikçe A₁ hemoglobini sentezinin az da olsa başladığı görülür (4).

A₂ hemoglobini ise pratik olarak yeni doğanlarda mevcut değildir. % 0 ile % 0,3 arasında değişir, nadiren % 1,8'e varır, altı aylık oluncaya kadar da erişkin seviyelerine yükselmez (60).

Fetal Hemoglobin doğumun 1. trimestirinde sentez edilir (41). Doğum esnasında maksimal seviyeye ulaşır. Doğumdan sonra periferik kanda Fetal Hemoglobin oranında devamlı bir azalma olur. 4. ayda % 10 - 15'e düşer (40,69,73). 3 yaşından sonra bu oran % 2 -3' ün altına iner (76). 10 yaşına kadar olan normal çocukların 2/3 ünde Fetal Hemoglobin seviyesi Alkali Denatürasyon tekniği ile % 2' den az, Radial İmmunodiffüzyon tekniğine göre ise % 1' den azdır (4,23,45).

Bu değişiklikler Fetal Hemoglobin' in % 90 olduğu gebeliğin 34. - 36. haftasından itibaren devamlı bir düşüş şeklindedir. Bu tarihten itibaren Adult Hemoglobin sentez edilir. Periferik kanda Fetal Hemoglobin oranınının düşüşü yapımdaki azalmayı izler, burada da eritrosit yaşam süresi bir faktördür (40). Rhesus hastalığında eritrositin yıkımının süratli ve rastgele oluşu bu faktörü ortadan kaldırır.

Oppe ve Fraser 1961 yılında yaptıkları çalışmalarda periferik Fetal Hemoglobin miktarı hemoglobin sentez oranına yaklaşarak kordon kanında Hb A normal yeni doğan ile karşılaştığında daha yüksek oranda bulmuşlardır (40).

Kleihauer yaymalarında gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve doğum sonrası fetal, erişkin ve entermedier tip-te boğanmış eritrositlerin oranları görülür (44).

Bu hücreler yalnız Hb F, yalnız Hb A veya değişik miktarlarda Hb F ve Hb A içerirler. Orta miktarda Fetal Hemoglobin içeren hücreler muhtemelen 16. haftaya kadar yapılmaktadır ve nadiren bunlar 30. haftaya kadar kalabilir. Zamanla bu entermediyer hücrelerin sonraki nesillerine küçük miktarda Fetal Hemoglobin yerleşir. Fetal Hemoglobin yapımından erişkin tipe geçiş sürecindeki bozukluklar anne ve bebeğe ait çeşitli durumlarda görülür (40). Prematürite gebelik süresi ile orantılı olarak normal geçişi geciktirir.

T A B L O : 1

Fetal Hemopoezden Geçiş Etkileyen Durumlar

Anneye ait		Araştırmacılar
Kronik intrauterin anoksi	Hb F % (Yüksek)	Bromberg ve Ark., 1956
Diabet	Hb F % (Alçak)	Gerble ve Ark., 1959
Fetüse ait		
Gestasyona göre küçük bebekler	Hb F % (Yüksek)	Bard ve Ark., 1970
Trizomi 13 (D ₁)	Hb F % (Yüksek)	Walzer ve Ark., 1966
Trizomi 13 (D ₁)	+ Hb Gowers ₂ + Bart's	Huehns ve Ark., 1964
Trizomi 21 (G)	Hb F % (Alçak)	Wilson ve Ark., 1968
Eritroblastoz	Hb F % (Alçak)	Oppé ve Frazer, 196
Kalıtsal		
Yüksek Hb F kalıncılığı	Yaşam boyu % 2-30	Conley ve Ark., 19
Fanconi aplastik anemisi	Yaşam boyu % 2-15	Shahidi ve Ark., 1
Eritrogenesis imperfekta	Hb F (eser)	Mott ve Ark., 196
Beta hemoglobinopatiler ve beta thalassemia	Hb F % (Yüksek)	Itano ve Ark., 195
Gamma thalassemia	Hb F % (Alçak)	Kan ve Ark., 1972

Doğum sonrası Fetal Hemoglobindeki düşüş oksijen çözümlenme eğrisinin giderek normale dönmesini sağlar. Bu eğrinin şekli yalnız Fetal Hemoglobin ve Adult Hemoglobin oranlarına değil aynı zamanda eritrositteki 2,3 - DPG yoğunluğuna da bağlıdır. Yalnız Fetal Hemoglobin içeren hücrelerin doğumdan sonra yapılmadığı düşünülmektedir, ancak 16. haftalığa kadar bu hücrelerden kanda az sayıda bulunur (40).

Fetal Hemoglobin' in Fizyolojik Anlamı

Fetal Hemoglobin' in anne dolaşımından oksijen taşınmasını arttırarak çocuğa üstünlük sağladığı yıllardır bilinmektedir (40). Fetal eritrositlerin oksijene eğilimi erişkin eritrositlerinkinden fazladır. Oksijen çözümlenme eğrisinin klasik çizimi erişkin kanının ki ile karşılaştırıldığında " sola kayma " gösterir. Sağlam fetal eritrositlerin oksijen eğilimi artmış olduğu halde saf Fetal Hemoglobin ve Adult Hemoglobin solüsyonları karşılaştırıldığında ikisi arasında bir fark bulunmaz (3).

Bu nedenle " sola kayma " nın fetal eritrositi etkileyen bazı ortam faktörlerine bağlı olduğu düşünülür. Anoksik eritrositlerde 2,3- DPG' nin ve diğer fosfat esterlerinin oluşumuna neden gösterilmektedir. 2,3-DPG; oksijenin Adult Hemoglobin oksijeninin' den ayrılmasını arttırırsa da oksijen-Fetal Hemoglobin'e etkisi çok daha azdır. Esterler beta zinciri ile etkileşir, fakat bunlar Fetal Hemoglobin' de yoktur. Düşük PO_2 düzeylerinde oksijen erişkin hücrelerden önce fetal hücrelere geçer (40).

Prematüre bebekler eğride daha da " sola kayma " gösterirler ve bu bozukluk en düşük doğum tartılılılarda daha da belirgindir.

Oski ve Naiman 1972 yılında yaptıkları çalışmalarda fetal eritrositlerin bu artmış oksijen eğiliminin in utero bir üstünlük sağladığını, doğumdan sonra ise tersine hipoksi durumlarında dokulara oksijen verilmesini bozacağından zararlı olacağını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar taze erişkin kanı ile yapılan kan değişimlerinin ağır yeni doğan anoksilerinde çok yararlı olabileceğine dikkati çekmişlerdir (40).

Bütün insan hemoglobinleri arasında yalnız Fetal Hemoglobin dört tane isoleucine kapsar. Braunitzer' in deneyimi ile bazik santr en birbirine benzeyen bölümdür (16). Bunların 68 aminoasidinden 59'u aynıdır. Mamafih bu bölümler hayvan hemoglobinlerinde de aynıdır. Gamma zincirinin iki tipi olduğunu Schroeder ve Arkadaşları göstermiştir (61,62,63,64). Birinde 136. pozisyonda Glisin, diğerinde ise Alanin vardır. Bunlara A Gamma ve B Gamma isimleri verilmiştir. Göbek kordonu kanı bunların karışığıdır.

Fetal Hemoglobin'i Adult Hemoglobin' den ayıran çeşitli metodlar gösterilmiştir. Bu farklar şunlardır:

1 - Fetal Hemoglobin alkali ve aside daha dayanıklıdır, bu özellikten klinikte her iki hemoglobini kolaylıkla ayırmak için Alkali Denatürasyon Metodu kullanılır(67).

Alkali Denatürasyon Metodu: Fetal Hemoglobin kuvvetli bir alkaliyle denatürasyona karşı diğer hemoglobinlerden daha dirençlidir. Bir hemoglobin çözeltisine kuvvetli bir alkali eklendikten 1 dakika sonra diğer hemoglobinlerin büyük çoğunluğu denatüre olduğu halde, fetal hemoglobin bütünlüğünü korur.

Singer'in önermiş olduğu deney, fetal hemoglobin'in bu özelliğine dayanmaktadır.

Hemoglobin miktarı bilinen bir çözeltiye potasyum hidrokoksit eklenir. 1 dakika beklendikten sonra yarı doymuş amonyum sülfat eklenerek denatürasyon durdurulur. Amonyum sülfat PH'yı düşürür ve denatüre olmuş hemoglobini çöktürür. Süzöldükten sonra çözelti içerisinde kalan denatüre olmamış hemoglobin miktarı ölçölür ve alkaliye dirençli (fetal) hemoglobin yüzdesi olarak bildirilir.

Araç ve Gereçler :

- 1 - 20 derecede ayarlanabilecek bir su banyosu.
- 2 - Filtreli fotometre veya spetrofotometre (540 mu dalga boyunda)
- 3 - Alkali çözeltisi N/12 NaOH (PH 12.7) bu çözelti plastik şişede 4 derecede saklanır. Dibinde çökelek oluşur ise çözelti atılır.
- 4 - % 50 doymuş amonyum sülfat. 390 gr. kadar amonyum sülfat alınır ve 500 ml soğuk damıtık suda eritilir. Çözelti doyana kadar çalkalanır. Bu şekilde doymuş çözeltiden 400 ml alınarak 400 ml damıtık su ile sulandırılır, üzerine 2 ml 10N kloridrik asit eklenir.
- 5 - Toluen
- 6 - Süzgeç kağıdı
- 7 - Kronometre
- 8 - % 0.9 NaCl çözeltisi

Yöntem:

- 1 - Heparinli, oksalatlı veya sitratlı kan kullanılabilir. Kan santrifüj edilir, plazma atılır. Bundan sonra eritrositler 3 defa % 0.9 luk NaCl çözeltisi ile yıkanır.
- 2 - Üçüncü santrifüjden sonra, üstteki tuzlu su dökülerek çökmüş eritrositlerin hacmi kaydedilir.
- 3 - Eritrosit çöküntüsünün her bir ml'si için 1.4 ml damıtık su ve 0.4 ml toluen eklenerek 5 dakika kuvvetle çalkalanır, sonra 15 dakika süre ile, dakikada 3.000 dönüşle santrifüj edilir.
- 4 - Bundan sonra ucuna pamuk dolanmış bir çubuğa emdirilerek üstteki toluen tabakası uzaklaştırılır. Kapiller bir piper stromal madde tıkaçının daldırılarak hemoglobin çözeltisi emilir.
- 5 - Bu hemoglobin çözeltisi süzgeç kağıdından geçirilerek süzülür. Süzüntünün berrak olması gerekir. Hemoglobin çözeltisi hem alkali denatürasyon deneyi, hem de kağıt elektroforez için kullanılabilir.
- 6 - 5 ml damıtık suya hemoglobin çözeltisinden 0.02 ml eklenir. Damıtık su blank (kör deney) olarak kullanılır ve 540 nm dalga boyunda optik yoğunluğu okunur (Total Hb optik yoğunluğunu elde etmiş oluruz).
- 7 - Aşağıdaki işlem iki ayrı deney tüpünde ayrı ayrı yapılır:

Küçük bir deney tüpüne 1,6 ml N/12 NaOH çözeltisinde konur ve tüp 20 derecedeki su banyosuna yerleştirilir. Isı dengelenmesi için 5-10 dakika beklenir.

8 - Bundan sonra 0,1 ml hemoglobin çözeltisinden eklenir. Aynı anda kronometreye basılır. Pipetin iyice boşaltılmasına dikkat edilir. Tüp, 10 saniye kadar hafifçe çalkalanır. Bütün bu işlem 20 saniye kadar sürmelidir.

9 - Hemoglobin çözeltisinin eklenmesinde tam 60 saniye sonra yarı doymuş amonyum klorür çözeltisinden 3.4 ml eklenir. Tüp 6 kere ters yüz edilir (parafilm kullanılmalıdır veyahut uygun bir tıpa).

10 - Bundan sonra süzgeçten geçirilir. Süzüntü mutlaka berrak olmalıdır. Damıtık su blank olarak kullanılmak suretiyle 540 dalga boyunda optik yoğunluğu ölçülür (Fetal Hemoglobin optik yoğunluğunu elde etmiş oluruz).

11 - Hesaplama formülü şöyledir:

$$\text{Hb F \%} = \frac{\text{İşlem görmüş tüpün Optik Dansitesi}}{\text{İşlem görmemiş tüpün Optik Dansitesi}} \times 100$$

12 - Deney süresince ısınının 19-20 derece arasında olması şarttır.

13 - Önemli derecede anemik olan bir şahsın kanı kullanıldığı zaman veya eritrositler önemli derecede hipokromik oldukları zaman inisiyal hemoglobin çözeltisi daha az damıtık su veyahut daha çok miktarda eritrosit çöküntüsü kullanılarak hazırlanmalıdır.

- 2 - Fetal Hemoglobin kristalleri, Adult Hemoglobinin-
kinden ayrıdır.
- 3 - Röntgen ışınının difraksiyonu her iki hemoglobinde-
de ayrıdır.
- 4 - Fetal Hemoglobin' in solubilite özelliği, adult
hemoglobinininkinden fazladır.
- 5 - Fetal Hemoglobin' in elektroforetik mobilitesi,
alkali ortamda, Hb A dan daha azdır. Bu yüzden kolaylıkla ay-
rılır.
- 6 - Fetal Hemoglobin' in ve Adult Hemoglobin' in ultra-
violet absorpsiyon bandları birbirinden ayrıdır. Örneğin: Fetal
Hemoglobin' in tryptophan absorpsiyon band dalga uzunluğu 289
mili mikron olmasına karşı Adult Hemoglobin' inki 291 mili mik-
rondur.
- 7 - İsoelektrik noktaları birbirinden ayrıdır.
- 8 - Monomoleküler filmin yayılma hızında Adult Hemog-
lobin ile Fetal Hemoglobin arasında ayrılık vardır.
- 9 - İmmunolojik spesifite olarak Fetal Hemoglobin, Adult
Hemoglobinden kesin olarak ayrıdır.
- 10 - Fetal Hemoglobin' in oksijene olan affinitesinin
Adult Hemoglobin' den daha çok olduğu ve Fetal Hemoglobin' in
oksijen eğrisinin daha solda olduğu bildirilmiştir. Bu ayrı-
lığın hemoglobin erişiklerinde bulunmadığını buna mukabil in
vivo, Adult Hemoglobin' den daha fazla oksijene affinitesi ol-
duğu gösterilmiştir (3).
- 11 - Aluminyum hidroksit eriğinin Fetal Hemoglobin' i
Adult Hemoglobin' den 1.6 kez daha çok absorbe edildiği anla-
şılmıştır.

12 - Fetal Hemoglobin' in oraklaşmayı engellediği gösterilmiştir.

13 - Her iki hemoglobinin peroksidase aktiviteleri birbirinden ayrıdır.

14 - Fetal Hemoglobin ve Adult Hemoglobin' in sıcakta oluşumlaşan pıhtılaşma süreleri birbirinden ayrıdır.

Fetal Hemoglobin' inde Hb F₁ ve Hb F₂ diye türleri olduğu gösterilmiştir (63). Kordon kanında Hb F₁ ve Hb F₂ nevileri ayrılmıştır. F₁ de N-terminali asetil ile bloke zincir vardır. F₂ ise iki normal gamma zincirinden yapılmıştır (73).

Post natal devrede Fetal Hemoglobin sentezi, adult hemoglobün sentezinin supresyona uğradığı hallerde artar (74). Malign kan hastalıklı çoğu hastalarda genellikle heterojen olarak eritrositler arasında dağılan Fetal Hemoglobin' de belirsiz yükselmeler olabilir (48). Eritroleukemia ve Fledelfia kromozomlu Kronik Myeloid Leukemia' lı bebeklerde fetal hemoglobin' in homogen hücresel dağılımı ve yüksek fetal hemoglobin seviyeleri fetal bir eritropoeze dönüş gerçeğini belirtir, halbuki diğer hastalıklarda Fetal Hemoglobin' in heterojen hücresel dağılımı eritroid üretiminin uyarısı ile ilişkili olabileceğini basit olarak gösterir (48).

Malign proliferasyon veya regenerasyonun karakteristik özelliği olarak embriyonel veya plasental dokuda fazlalaşmış bir protein sentezi halinde kargımıza çıkan yoğun hücre bölünmesi tümörün kendisi tarafından yapılır (10).

Tümörden alınan dokudaki ektojik madde veya fetal sentez hakkında bilgilerimiz çok azdır (41).

Fetal Hemoglobin' in hamileliğin ilk 3 ayında yükselmesi ve hamileliğin ikinci trimestrindeki kadınların kanındaki belirgin düzeyi fetal kanın transplasental pasajı ile açıklanamaz (57). Öyleki gebelikte cryonogonadotropin sentezinin maksimum seviyesinde Fetal Hemoglobin en yüksek düzeye erişir. Adult Hemoglobin sentezi yeni bir hücre düzeyinde meydana gelmez (41). Fakat erken hemoglobin sentezli aynı hücrelerde müşterek olarak karşımıza çıkar. Bu arada kalıtımsal olarak bazı faktörlerde tesbit edilmiştir, ancak bunlar sayıca çok az olup tam kesinlik kazanmamıştır (78). Bunlardaki kırmızı hücreler Fetal Hemoglobin için pozitif lekeler gösterir, fakat bu olay Fetal Hemoglobin ihtiva eden hücrelerin heterogenoz dağılımı ile karakterizedir (11).

Mol hidatiform' lu hastaların kanındaki hemoglobin mevcudiyeti, yüksek titreli cryonogonadotropin ve Fetal Hemoglobin arasında muhtemel bir ilişkiyi gösterir (17).

Kanserli hastalardaki Fetal Hemoglobin' in yeniden ortaya çıkışı ile ilgili görüşler kesin ispatlanmamış olarak varlığını korumaktadır (41). Muhtemeldirki malign durumda kemik iliğinde ve hatta karaciğerdeki eritropoezis aktivitesi bizzat neoplazmın kendisinden ortaya çıkarak başlar.

Aslında in vitro olarak eksperimental tümörlerin direkt kontakt olmaksızın ölü karaciğer hücrelerinin enzim matürasyonunu inhibe edebilirler (29).

Kobaylara transplante edilen meme tümörleri karaciğer enzim paterninindaha ölü bir şekilde sokmaktadır (33). Tümörün nükleer proteinlerinin orijinini aldığı doku derepressörleri olarak rol oynayabileceği düşünülmüştür (36). Yapılan deneyimlerde Fetal Hemoglobin daha çok Gonodal kanserlerde tesbit edilip, bunlarda eritropoetik adacıkların varlığı rutin histopatoloji ile açıklanamamıştır (41).

Tümörlerin yalnızca derepresse genetik bilginin sonucu olan markır'ları sentez edip salgılamadıkları, aynı zamanda dokuyu etkileyen ve kendi proteinlerini ontogenik olarak salgılanmasına neden olan maddelerde meydana getirdikleri dikkati çekmektedir (41).

Juvenil Kronik Myeloid Leukemia ve bebeklikte oluşan Eritroleukemia' da eritropoezisin fetal forma geri dönmesi hem Fetal Hemoglobin' in yapısı ve Hb A₂' nin yok olması, hem de hastalık sırasında karbonik-anhydrase isozymi hükmü olarak düşünülebilir. Juvenil Kronik Myeloid Leukemia' nın klinik tablosu her zaman fetal eritropoezise geri dönüşüm ile birlikte değildir. Bu klinik olay heterogenetik olarak ortaya çıkabilir.

Eritropoezisin tamamen fetal modeline geri dönmesi, erken yaşlarda başlayan leukemia çeşitlerinde ortaya çıktığı görülmektedir. Bu değişme aynı tarzda kötü prognozla bağlantılıdır. Remisyon süresinde Fetal Hemoglobin seviyeleri genellikle düşer. Tedavi sırasında ilik aplazisi geçiren diğer hematolojik malignensili hastalarda da artan Fetal Hemoglobin seviyeleri bulunur.

Bütün durumlarda Fetal Hemoglobinin kırmızı hücreler üzerinde heterogen olarak dağılmaktadır. Fetal orijinli hücrelerin Fetal Hemoglobini içerdiğini geçerli hale koymak için yapılan deneyler yalnızca Eritroleukemia ve Juvenil Kronik Myeloid Leukemia' larda mümkün olabilir.

Leukemia' nın bazı formlarında fetal eritropoezis' e gerçek geri dönüşümün var olabileceğini ve diğerlerinde ise Fetal Hemoglobini içeren hücrelerin ilik aplazisi periyodundan sonra ortaya çıkan hızlı yeniden teşekkül işleminin bir parçası olduğu kanısına varılır. Leukemia' nın bazı türlerinde Fetal Hemoglobini seviyesinin hastalığın herhangi bir döneminde yükseldiği yapılan son çalışmalarla anlaşılmıştır (5,7,49,51,52,71,72).

İlaçların sebep olduğu kemik aplazilerinden sonra ve iyileşme dönemlerinde de Fetal Hemoglobini düzeyinde hafif yükselmeler görülmüştür (64,66). Eritropoezis'in normale dönmesi halinde ve remisyonun devamı süresince Fetal Hemoglobini düzeyinde düşme görülür.

Yapılan çalışmalar kemik iliğinde ağır hipoplazi ile seyreden Akut Lenfoblastik Leukemia' lı hastalarda aynı olayın söz konusu olduğunu göstermiştir (71). Kemik iliğinin hızlı regenerasyonu sonucu çoğu vakada remisyon halinde Fetal Hemoglobini normal seviyelerine iner. Fakat bazı durumlarda Fetal Hemoglobini' in heterogenoz dağılımı sonucu uzun süre yüksek seviyede devam edebilir. Asid Elusyon teknik ile yapılan yeni çalışmalarda normal erişkinlerde Fetal Hemoglobini üreten hücre

gruplarının varlığı ispatlanmıştır. Bu hücre grupları erişkin dönemde Fetal Hemoglobin yaparlar (66).

Fetal Hemoglobin ve İ-Antijenindeki artış kemoterapi uygulanması ile azalmaktadır (56). Eritropoezis' teki stümlasyon insan ve koyalarda F-hücrelerindeki artışı hızlandırır (26,27). Buna ilaveten in vitro çalışmalar ile eritroblast kültüründe ne Fetal Hemoglobin, ne de İ-Antijen' i gösterilememiştir (54,59).

Fetal Hemoglobin' in erken ortaya çıkışı eritroid prekürsörler arasındaki differansiye olma işine bağlıdır (43,54,70). Bu olay eritrositlerin olgunlaşma differansiyonu ile kontrol edilebilir (55,59). Fetal Hemoglobin değeri yüksek hastaların hepsinde remisyon süresinde Fetal Hemoglobin konsantrasyonunda sabit bir azalma gözlenmiştir (68). Hastaların kemik iliği eritroblastında Fetal Hemoglobin' in De novo sentezi eritropoetin' in in vitro ile geliştirilmiş kemik iliği hücrelerinin hemoglobin analizi ile başarılmıştır (68).

Gabuzda ve Arkadaşlarının yaptıkları elektroforetik çalışmalara göre Fetal Hemoglobin ve Adult Hemoglobin' in sentez oranları arasında fark bulunamamıştır (31). Fakat bu kemik iliği kültürü ile ispatlanamamıştır.

Diğer taraftan Basch insan karaciğerini gerçek eritropoetin olarak Fetal Hemoglobin ve Adult Hemoglobin sentezi için kullanmıştır. Fetal karaciğer hücrelerinde hemoglobin sentezi % 21-41 oranına kadar artmış, fakat Fetal Hemoglobin ve

Adult Hemoglobin arasında bir değişiklik bulunamamıştır (6).

Yapılan alışmalarda Aplastik Anemi' li hastaların hepsinde normalin üstünde Fetal Hemoglobin değerleri saptanmıştır (1). Aplastik Anemi ve Leukemia' lardaki bazı özellikler Fetal Hemoglobin' in yapımında artış göstermektedir (7). Aplastik Anemi' li hastalardaki embriyonal karakteristiklerin tekrar oluşması bize bu hastalık ile Fetal Hemoglobin arasındaki ilişkiyi ve hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aplastik Anemi ve Leukemia' lardaki kromozomal anormalliklerin bazı hemopoetik stem hücrelerin mutasyonu sonucu olduğunu göstermektedir (68).

Fetal Hemoglobin değerlerinin yüksek olarak belirlenmesi bazı hematolojik hastalıklarda tanıya yardımcı olur (75). Bu yükselmeler prognozu etkilediğinden klinik anlam taşır (50). Fetal Hemoglobin değeri yüksek olan hematolojik hastalıkların seyrinde Akut Leukemia geliştiği takdirde prognoz ağırlaşır ve düşük Fetal Hemoglobin ihtiva eden Leukemia' lar- da remisyon uzun sürer ve prognoz kısmen daha iyidir (5,47).

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

Bu araştırmanın materyelini, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde 1984-1985 yıllarında yatarak tedavi gören 50 Hematolojik Malign Kan Hastası oluşturmaktadır. Vakalarımıza Hematolojik Malign Kan hastalığı tanısı periferik kan bulgusu, kemik iliği incelenmesi, radyolojik ve periferik lenf biopsisi ile konulmuştur.

Hastalarımızdan kanlar ven'den 4,5 cc. olarak steril şartlarda alınmış ve üzerine 0.5 cc. sitrat ilave edilerek Alkali Denatürasyon Yöntemi ile Fetal Hemoglobin düzeyleri belirlenmiştir.

Araştırılan elli vakaya ilaveten kontrol grubu amacı için 10 sağlıklı şahıstan aynı yöntemle kan alınmış ve aynı teknik ile bakılmıştır.

Fetal Hemoglobin' in müsbetliğini gösterebilmek amacı için Kadın-Doğum Kliniği doğum salonu ile temasa geçilmiş ve yeni doğan bir bebeğin kordon kanı Asid Elüsyon testine tabi tutulduktan sonra mikroskop altında incelenmiştir.

Fetal Hemoglobin tanısı için Asid Elüsyon testi:

Asid elüsyon testi, eritrositlerde bulunan Fetal Hemoglobin' i göstermek için kullanılır. Burada sunulan yöntemde, kan yaymaları etil alkol ile tesbit edilir. Sitrik asid-fosfat tampon çözeltisi, eritrositlerdeki A hemoglobini eritip oradan uzaklaştırır (elüsyon kelimesi bu olay için kullanılmaktadır).

Bu sırada Fetal Hemoglobin' i değişikliğe uğramaz. Eozinle kan yayması muamele edilince, içindeki Fetal Hemoglobin bulunan eritrositler pembe-kırmızı ya da kahverengi boya alırlar ve mikroskop altında kolayca tanınırlar.

Araç ve Gereçler:

- 1 - Etil alkol (% 80'lik)
- 2 - Sitrik asid-fosfat tamponu PH 3.2-3.3.
 - a) Dibazik sodyum fosfat 0.2 M

Dibazik sodyum fosfat	14.2 gr.
(Na ₂ HPO ₄)	
Damıtık su	500 ml.
 - b) Sitrik asid 0.1 M

Sitrik asid (C ₆ H ₈ O ₇ . H ₂ O)	10.5 gr.
Damıtık su	500 ml.

Kullanılmadan önce bu iki çözelti, aşağıdaki oranda karıştırılarak hazırlanır:

Dibazik sodyum fosfat 0.2 M	13.3 ml.
Sitrik asid 0.1 M	36.7 ml.

Bu çözeltinin PH' sının 3.2-3.3 arasında olması son derece önemlidir. Kullanılmadan önce PH. metre ile kontrol edilmelidir. Ana çözeltiler, buzdolabında saklanmalıdır.

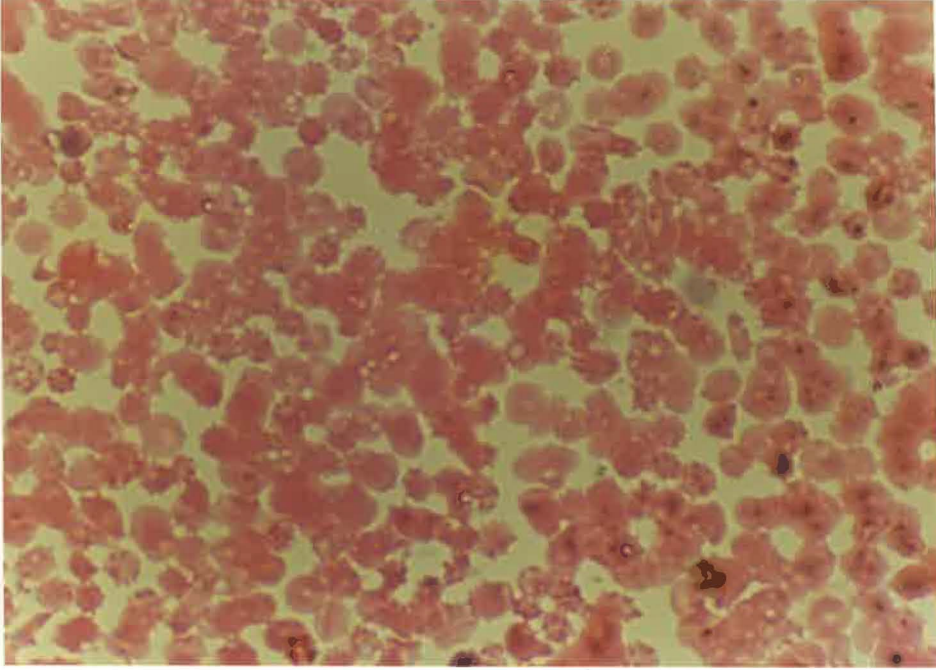
- 3 - % 0.5 lik Eozin boyası hazırlanır.
- 4 - Hematoksilin.
- 5 - Boya kapları.

Yöntem:

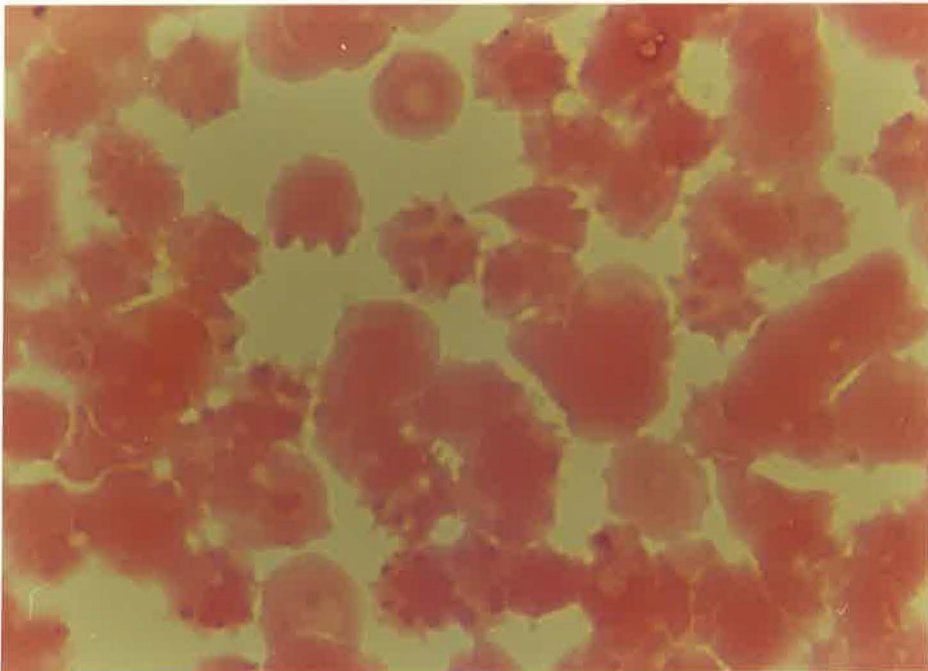
- 1 - Parmaktan alınan kan örneğinden uygun bir şekilde 4 yayma preparat hazırlanır. Aynı işlem normal bir kontrolden de tekrarlanır. 60 dakika kurumaya bırakılır.
- 2 - Bir boya kabına, sitrik fosfat tamponu çözeltisinden konur. 30 dakika 37 derecede inkübe edilir.
- 3 - % 80 lik etil alkolde, preparat 5 dakika tespit edilir.
- 4 - Yaymalar damıtık su ile iyice çalkalanır ve kurutulur.
- 5 - İyice kurduktan sonra, gerek hastanın gerek kontrolün yaymaları, 37 derecedeki sitrik asid fosfat tamponu çözeltisine konur. Toplam süre 5 dakikadır. 1. ve 3. dakikaların sonunda lamlar boya kabından dışarı çıkarılıp tekrar daldırılır ve böylece hafif bir karışma sağlanmış olur.
- 6 - Beş dakika sonunda yaymalar, tampon çözeltisinden çıkartılır, damıtık su ile yıkanır ve kurumaya bırakılır.
- 7 - Kurduktan sonra, yaymalar hematoksilin ile 3 dakika boyanır ve damıtık suyla yıkanır.
- 8 - Eozin ile 4 dakika boyanır, damıtık suya bırakılır ve kurutulur.
- 9 - Mikroskopla yaymalar incelenir. F hemoglobini olan eritrositler, pembe-kırmızı veya koyu kahverengi boyanırlar (F Hb miktarı arttıkça renk pembeden kahverengiye gider). Fetal Hemoglobin' e sahip olmayan eritrositler boya almazlar ve gölge şeklinde görülürler.

İşlem sonucunun klasik bilgilerle aynı olduğu fotoğrafla tespit edilmiştir.

Resim: 1 Olgunun küçük objektifte görünümü

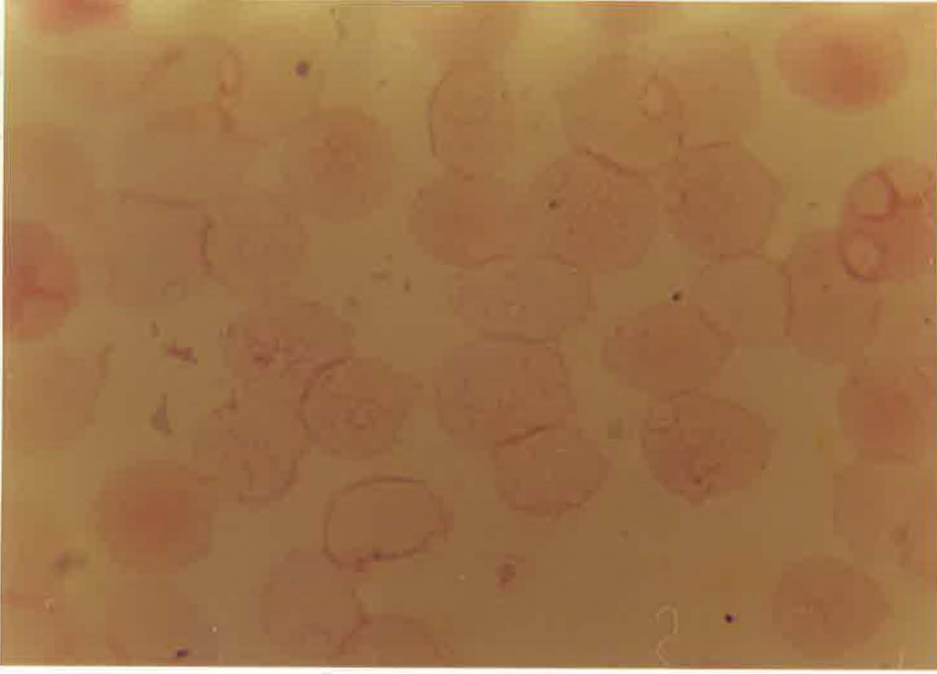


Resim: 2 Aynı olgunun büyük objektifte görünümü

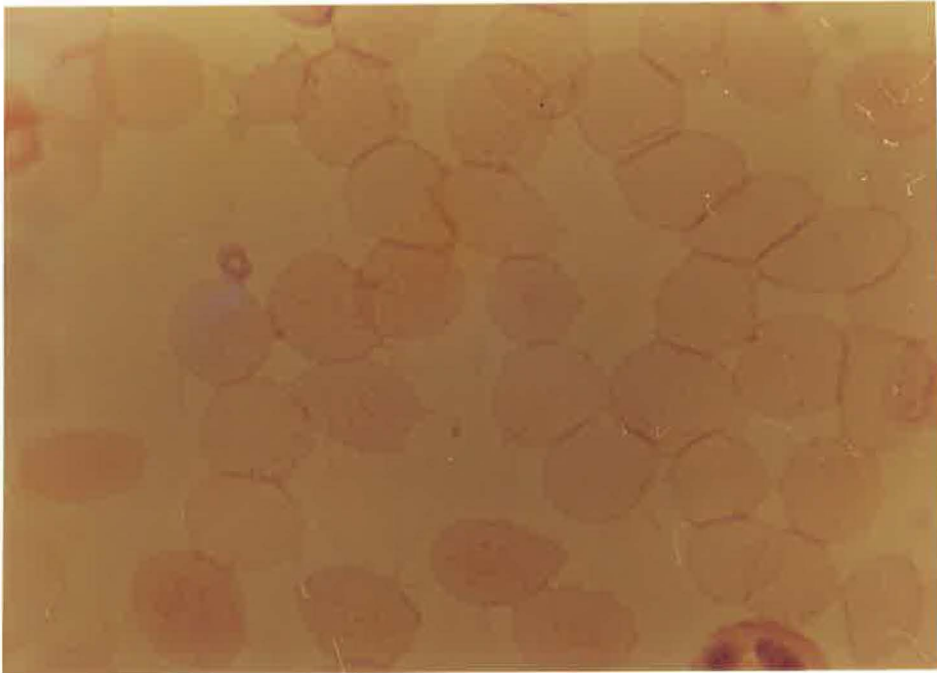


Bu arada araştırma vakalarımızdan gelişi güzel seçilen bir Lenfoma ve bir Leukemia'lı hastanın da periferik kanı aynı yöntem ile mikroskop altında fotoğraflanmıştır.

Resim: 3 Lenfoma'lı hastanın görünümü



Resim: 4 Leukemia'lı hastanın görünümü



B U L G U L A R

YAŞ - CİNS : Vakalarımızın en küçüğü 13, en büyüğü 68 yaşındadır. Genel yaş ortalaması 37 dir. Hastaların 23 ü (% 46) erkek, 27 si (% 54) kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 42, kadınlarinki ise 32 dir. Erkek / Kadın oranı 4/5 tir.

Kliniğimizde tetkik ettiğimiz 50 Hematolojik Malign Kan hastalarına ait yaş-cins ve yüzde dağılımı toplu olarak Tablo: II de görülmektedir.

T A B L O : II
(VAKALARIN YAŞ VE CİNS DAĞILIMI)

YAŞ	ERKEK	KADIN	YÜZDE
10 - 20	3	8	22
21 - 30	1	10	22
31 - 40	8	1	18
41 - 50	2	2	8
51 - 60	5	5	20
60'dan yukarı	4	1	10
TOPLAM	23	27	100

Kontrol grubu olarak seçilen 10 sağlıklı şahsın özellikleri ve Fetal Hemoglobin değerleri Tablo: III de gösterilmiştir.

T A B L O : III

Sıra No	Prot.No	Adı ve Soyadı	Cins	Yaş	Hb F (%)
1	2543	A.K.	E	36	0.2
2	2544	T.E.	E	30	0.4
3	2545	M.V.	E	29	0.2
4	2546	S.B.	E	29	0.2
5	2547	H.A.	K	29	0.4
6	2548	M.A.	E	28	0.3
7	2549	B.A.	E	34	0.25
8	2550	E.K.	K	25	0.3
9	2551	S.T.	E	29	0.4
10	2552	F.Ö.	E	32	0.35

Araştırılan 50 Hematolojik Malign Kan Hastalarının 13 ü (%26) ALL, 4 ü (% 8) AML, 5 i (% 10) KLL, 12 si (% 24) KML, 14 ü (% 28) Lenfoma, 1 i (% 2) Mucoiz Fungoides, 1 i (% 2) Adeno kanser idi.

13 ALL vakasının 6 sı (% 46,2) erkek, 7 si (% 53.8) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 32, kadınlarinki ise 18 idi. Erkek / Kadın oranı 6/7 dir. Bu 13 vakanın en küçüğünün yaşı 13, en büyüğünün ise 53 olduğu görüldü.

4 AML vakasının 3 ü (% 75) erkek, 1 i (% 25) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 51, kadınlarinki ise 18 idi. Erkek / Kadın oranı 3/1 dir. Bu 4 vakanın en küçüğünün yaşı 18, en büyüğünün ise 62 olduğu görüldü.

5 KLL vakasının 2 si (% 40) erkek, 3 ü (% 60) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 66, kadınlarinki ise 43 idi. Erkek / Kadın oranı 2/3 tür. Bu 5 vakanın en küçüğünün yaşı 30, en büyüğünün ise 68 olduğu görüldü.

12 KML vakasının 5 i (% 41.7) erkek, 7 si (% 58.3) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 32, kadınlarinki ise 39 idi. Erkek / Kadın oranı 5/7 dir. Bu 12 vakanın en küçüğünün yaşı 15, en büyüğünün ise 55 olduğu görüldü.

14 Lenfoma'lı vakanın 6 sı (% 42.9) erkek, 8 i (% 57.1) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 49, kadınlarinki ise 36 idi. Erkek/ Kadın oranı 3/4 tür. Bu 14 vakanın en küçüğünün yaşı 15, en büyüğünün ise 66 olduğu görüldü.

1 Mucoiz Fungoides vakası erkek olup 34 yaşında idi.

1 Adeno Karsinomalı vaka kadın olup 30 yaşında idi.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören 50 Hematolojik Malign Kan hastalarının özellikleri ve Fetal Hemoglobin değerleri aşağıdaki Tablo: IV de sunulmuştur.

T A B L O : IV

Sıra No	Dosya No	Adı ve Soyadı	Cins	Yaş	Kl. Tanı	Hb F (%)
1	11217	S.O.	E	38	Hod.Lenfoma	3
2	11190	A.Ş.	E	60	Non Hod.Lenfoma	4
3	10874	R.A.	K	30	Sarkoma	1
4	12098	H.Ç.	E	46	Hod.Lenfoma	3
5	11998	E.K.	E	17	ALL	0.5
6	12223	P.K.	K	19	ALL	2.5
7	12259	F.K.	K	45	KML	1.5
8	12349	S.G.	K	66	Lenfoma	2
9	12375	M.Y.	E	61	Non Hod.Lenfoma	1
10	12634	Y.K.	E	53	ALL	3
11	12697	K.E.	K	22	Sarkoma	1
12	13071	M.Y.	E	53	Hod.Lenfoma	3.5
13	13137	M.T.	E	23	ALL	3
14	13150	Z.P.	E	34	Muc.Fungoides	0.5
15	13229	M.A.	E	36	Sarkoma	1
16	13259	S.G.	K	13	ALL	3
17	13493	B.L.	K	30	Non Hod.Lenfoma	4

Sıra No	Dosya No	Adı ve Soyadı	Cins	Yaş	Kl.Tanı	Hb F (%)
18	302	N.S.	K	14	ALL	1.25
19	308	E.D.	K	18	ALL	2.5
20	767	H.G.	K	21	ALL	2.5
21	429	S.F.	E	34	AML	3.5
22	482	T.A.	E	35	KML	2.5
23	485	Ş.E.	K	29	KML	3
24	500	E.T.	E	63	KLL	3
25	508	G.D.	K	18	ALL	3
26	583	M.D.	K	23	Non Hod.Lenfoma	4
27	740	Z.P.	E	32	KML	2
28	774	N.K.	K	30	KLL	3
29	225	C.Y.	K	29	KML	3
30	238	Ş.G.	E	35	KML	3
31	276	K.G.	E	44	KML	3
32	291	M.A.	E	20	KML	4
33	315	M.S.	K	40	KLL	3
34	349	A.T.	K	59	KML	3
35	381	F.T.	K	55	KML	3
36	383	A.D.	E	52	ALL	2
37	406	R.S.	K	15	KML	2.5
38	466	R.B.	E	17	ALL	3
39	519	L.K.	K	24	ALL	3
40	13605	Ö.U.	E	58	AML	3
41	13735	R.A.	K	30	Adeno Ca.	2.5
42	13785	H.M.	K	53	Hod.Lenfoma	3

Sıra No	Dosya No	Adı ve Soyadı	Cins	Yaş	Kl.Tanı	Hb F (%)
43	13926	A.G.	E	68	KLL	2.5
44	13937	D.D.	K	15	Hod. Lenfoma	1
45	14506	H.A.	K	45	KML	1.5
46	14603	Ş.B.	E	62	AML	0.5
47	14616	Ş.D.	K	60	KLL	1
48	14790	N.A.	K	18	AML	1.5
49	14862	T.E.	K	55	Sarkoma	1
50	15096	A.D.	E	34	ALL	1

T A R T I Ő M A

Tıp aleminde uzun yıllardan beri Malign Hastalıkların oluşumunda Fetal Hemoglobin' in rolü incelenmiştir. Bu arada Malign Kan hastalıkları da bu incelemenin içinde yer almıştır.

Hereditör Hemoglobinopati' lerde değişik kombinasyonlar halinde Fetal Hemoglobin bulunduğu gibi (4), muhtelif kan hastalıklarında : Pernisiyöz Anemi' lerde (7, 77), Akkiz ve Kongenital Aplastik Anemi' lerde (65, 73), Refrakter Normoblastik Anemi' lerin 1/3' ünde (4), ve çocukluk çağı Leukemia' larında Fetal Hemoglobin sentez ve seviyesinin arttığı tesbit edilmiştir (7,48).

John ve Arkadaşlarının (41) yaptıkları çalışmalarda belirgin hematolojik bozukluğu olmayan kanserli hastalarda yüksek seviyelerde alkali dirençli hemoglobin tesbit edilmiş olup, bu fenomen çoğunlukla Gonodal tümörlü hastalarda gözlemlenerek hastalık aktivitesi olarak karşınıza çıkar.

Boyer ve Belding (15) Hepatoma' lı hastaların kırmızı kan hücrelerinde ilerlemiş Fetal Hemoglobin düzeyi tespit etmişlerdir. Az bir dereceye kadar da karaciğer sirozlu hastalarda da gözükür (41).

Chudwin ve Arkadaşları (24) tarafından son zamanlarda yapılan yaygın çalışmalar ilerlemiş Fetal Hemoglobin düzeyinin testiküler tümörlü hastalarda da bulunduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Leukemia' larda ve neoplazm' lılarda da Fetal Hemoglobin seviyesinde hafif bir artış gözüktüğü söylenmektedir (10,13,15, 35,50,73).

Bromberg ve Arkadaşları (17) Trofoblastik tümörlerde, Treotoksikozda, Thymoma' da, Bronkogenik karsinoma da Fetal Hemoglobin değerlerinde bir artış tesbit etmişlerdir.

Sheridan ve Arkadaşları (66) 1976 yılında yaptıkları araştırmalar sonucunda Hematolojik Malignensilerin geniş bir alanında Fetal Hemoglobin seviyesinin az oranda yükseldiğini bulmuş, fakat çok yüksek seviyeler yalnızca Juvenil Kronik Myeloid Leukemia' da ve bebeklikte oluşan Eritroleukemia' da bulmuşlardır.

Tanaka ve Arkadaşlarının (68) Japonya' da İmmuno-agglutinasyon ve İmmuno-floresans teknik ile yaptıkları çalışmalar sonucu fetal hücrelerin erişkin Akut Myeloblastik Leukemia' da artmış olup, Akut Lenfoblastik Leukemia' da ise normal olduğunu açıklamışlardır (30,66). Bu farklılık Leukemik klonun AML' de eritroid nesil ihtiva ettiği fakat ALL' de ise ihtiva etmediğini akla getirir. Gençlerdeki kemik iliğinin eritroid hücrelerindeki Fetal Hemoglobin sentezi normal fakat Aplastik Anemi' de ise bu sentez oranı artmış olarak bulunmuştur. Periferik kanda ise Hb F ve Hb A nın sentez oranı aynı bulunmuştur (68).

Aplastik Anemi' nin kongenital ve akkiz tiplerinde Shahidi ve Arkadaşlarına göre Fetal Hemoglobin oranı % 3-16 arasında bulunmuştur (65).

Aksoy ve Seçer' in yaptıkları çalışmalarda da oran aynı bulunmuştur (2).

Bloom ve Li' ye göre çocuklardaki Aplastik Anemi' nin teşhisi için Fetal Hemoglobin oranı kriter olarak kabul edilmektedir (14,46).

Yaşlılardaki Fetal Hemoglobin' in sentezi Hall ve Motulsky tarafından 20 derecede 10 gün süre ile kültür oluşturarak gözlenmiş ve böylece Fetal Hemoglobin' de artma olduğu saptanmıştır (32).

Juvenil Lenfoblastik veya Myeloblastik tür Leukemia' larda Fetal Hemoglobin seviyesinin yükseldiği bilinmektedir. Hastalık süresinde veya tedavi anında hiçbir iliğki kurulamasına rağmen erişkin Myeloblastik hastalarda da Fetal Hemoglobin' de çok hafif yükselmeler görülmüştür (66).

Fetal Hemoglobin' in yüksek oranda mevcudiyeti başta Kongenital hipoplastik anemi, refrakter anemi olmak üzere kongenital pernisiyöz anemi, Paroksizmal noktrnel hemoglobinüri, Thalassemia Sendromu ve Orak hücre anemisinde saptanmıştır (5, 7,49,51,52,71,72).

Memleketimizde, daha önce de Aksoy ve Arkadaşları (2), avdar ve Arkadaşları (25), zsoylu ve Arkadaşları (52) tarafından ocukların Akut ve Kronik Leukemia' ları ile Aplastik anemilerde yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi Leukemia ve Aplastik anemilerin seyrinde Fetal Hemoglobin seviyesinde yükselmeler husule gelmektedir (4).

Çocuklarda yüksek Fetal Hemoglobin seviyeleri ile seyreden Kronik Myeloid Leukemia vakalarında prognozun kötü olduğu, yani Fetal Hemoglobin seviyesininin tedavi ve prognoz açısından anlamlı olduğu görülmekte ise de, erişkin leukemialarında Fetal Hemoglobin ile prognoz arasında bir ilgi kurulamamıştır (4).

Aktuğlu ve Ulutin (4) tarafından yapılan bir seri çalışmada hastaların remisyon safhasında tekrarlanan Fetal Hemoglobin seviyeleri ile başlangıçtaki Fetal Hemoglobin'leri arasında aşikar bir fark bulunamamıştır. Bütün hastalarda (16 Kronik Myeloid Leukemia, 10 Kronik Lenfoid Leukemia, 46 Akut Blastik Leukemia, 2 Akut Myeloblastik Leukemia, 5 Akut Pro-myelositer Leukemia, 6 Aplastik Anemi, 2 Pernisiyöz Anemi, 10 Demir eksikliği anemisi ve 2 Hodgkin hastalığı) anemi'nin derecesi ile Fetal Hemoglobin seviyeleri arasında bir paralellik tespit edilememiştir (4). Bu çalışma grubundaki Leukemia'lı ve Lenfoma'lı hastaların da Fetal Hemoglobin seviyeleri normal bulunmuştur.

Biz İç Hastalıkları Kliniğinde Alkali Denatürasyon metoduyla Lenfoma ve Leukemia'larda Fetal Hemoglobin oranını araştırdık ve bulgularımıza göre Fetal Hemoglobin oranı normal seviyelerde bulundu. Nitekim şimdiye değin yapılan çalışmalarda da Fetal Hemoglobin oranında yükselme izlenmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatür verilerine uymaktadır (2,4,25,52).

S O N U Ç ve Ö Z E T

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören Lenfoma ve Leukemia' lı 50 hastada Alkali Denatürasyon Metodu ile Fetal Hemoglobin oranı araştırılmıştır.

Hastaların en küçüğü 13, en büyüğü 68 yaşındadır. Erkek sayısı 23, kadın sayısı ise 27 dir.

Hastaların teşhisleri periferik kan yayımı, kemik iliği, periferik lenf biopsisi ve radyolojik tetkikler sonucu konulmuştur. Yanlız 3 vakamızda Fetal Hemoglobin % 4 olarak bulunmuş olup, diğer vakalarımızda ise % 3' ü aşmamıştır.

Çalışmamızın sonucu olarak Lenfoma ve Leukemia' lı vakalarda Fetal Hemoglobin oranı normal değerlerde bulunmuştur. Nitekim literatür verileride normal değerlerde olup çalışmamıza uygunluk göstermektedir (2,4,25,52).

L İ T E R A T Ü R

- 1 - Aksoy, M., Erdem, Ş., Dinçol, G. ve Dinçkol, K.: Kronik benzen zehirlenmesinde bağlı aplastik anemi ve akut lösemi vak' alarında hemoglobin A₂ ve F seviyeleri, Türk Hematoloji Vakfı Kongresi 1-3 Ekim İzmir, 1970.
- 2 - Aksoy, M. ve Seçer, F.: Fetal hemoglobin in ocquired aplastik anemia. Acta Haemat. 32,188. 1964.
- 3 - Allen, D.W and Jandl, J.H.: Factors influencing relative rates of synthesis of adult and fetal Hb. in vitro, J. Clin. Invest 39:1107. 1960.
- 4 - Aktuğlu, G. ve Ulutin, O.N.: Bazı Kan Hastalıklarında Hb. F Değer değişimleri ile ilgili bir çalışma. Cerr. Tıp F. D.D. 3: 267-271, 1972.
- 5 - Bartolozzi, G. and Marianelli, L.: Estimation of foetal hemoglobin in leukemia. Acta. Haematologica, 35,214, 1966.
- 6 - Basch, R.: Hemoglobin synthesis in short term cultures of human fetal hematopoietic tissues. Blood. 39, 530-541, 1972.
- 7 - Beaveng, G.H., Ellis, M.J. and White, J.C.: Studies on human foetal haemoglobin. II. Foetal haemoglobin levels in healthy children and adults and in certain haematological disorders. British Journal of Haematology, 6:201-222, 1960.
- 8 - Berkarda, B., Müftüoğlu, A.Ü. ve Ulutin, O.N.: Kan Hastalıkları İstanbul 1983 Cerrahpaşa Tıp Fak.
- 9 - Bernstein, S.C., Bowman, J.E. and Swift, H.H.: Modification of the acid technique for quantitation of fetal hemoglobin in individual erythrocytes. Hemoglobin 1:313-331, 1977.

- 10 - Bertles, J.F.: Human fetal hemoglobin: Significance in disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 241:638-652, 1974.
- 11 - Betke, K.: Haemoglobin in Health and Disease. VIII th. *Int. Congr. Haemat. Tokyo, 1960 (Abstr).*
- 12 - Betke, K. Marti, H.K. and Schlicht, I.: Estimation of small percentage of faetal hemoglobin. *Nature* 184, 1976-1878, 1959.
- 13 - Bladier, D., Pre, J., Fabia, F. and Cornillot, P.: Relations entre les taux d'hemoglobine fetale et certains processus tumoraux au niveau de foie. *C.R. Acad. Sci. Paris* 280: 2583-2585, 1975.
- 14 - Bloom, G.E. and Diamond, L.K.: Prognostic value of fetal hemoglobin levels in ocquired aplastic anemia. *New Engl. Med.* 304-212, 1968.
- 15 - Boyer, S.H., Belding, T.K., Margolet, L., Noyes, A.N., Burke, P.J. and Bell, W.R.: Variations in the frequency of fetal hemoglobin bearing erythrocytes (F-cells) in well adults, pregnant women and adult leukemias. *The Johns Hopkins Med. J.* 137: 105-115, 1975.
- 16 - Braunitzer, G.: *Haemoglobin Collogium*. G. Thieme Verlag. Berlin 1962 ed. Lehmann and Betke, s. 15.
- 17 - Bromberg, Y.M., Salzberger, M. and Abrahamas, A.: Alkali resistant type of hemoglobin in women with molar pregnancy. *Blood* 12: 1122-1124, 1957.
- 18 - Carrel, R.W. and Irvine, D.: Characterization of the alfa-chain core of human Hb. variants, *Biochem. Biophys. Acta.* 154: 78, 1968.

- 19 - Chernoff, A.I. and Liu, C.C.: The amino acid composition of Hb. II. Analytical techniques, Blood 17: 54, 1961.
- 20 - Chernoff, A.I. and Pettit, Jr., N.M.: III. Qualitative method for identifying abnormalities of the polypeptide chains of Hb. Blood 24: 750, 1964.
- 21 - Chernoff, A.I.: IV. The preparation of pure polypeptide chains of human hemoglobins, J. Chromatogr 17: 140, 1965.
- 22 - Chernoff, A.I.: Method for the quantitative determination of Hb. A₂, Ann. N.Y. Acad. Sci. 119: 557, 1964.
- 23 - Chudwin, D.S. and Rucknagel, D.L.: Immunological quantification of hemoglobin F and A₂. Clinica chim. Acta. 50: 413-418, 1974.
- 24 - Chudwin, D.S., Rucknagel, D.L., Scholnik, A.P., Waldmann, T.A. and Melntyre, K.R.: Fetal hemoglobin and alfa-feto-protein in various malignancies. Acta. Haematol. 58: 288-293, 1977.
- 25 - Çavdar, A.O., Arcasoy, A. ve Gözdaşoğlu, S.: Hemoglobin analysis in leukemia (A study of A₂, abnormal and fetal hemoglobin) Acta. Medica Turcica 5, 19, 1968.
- 26 - Desimone, J., Heller, P. and Adams, J.G.: Hemopoietic stress and fetal hemoglobin synthesis: Comparative studies in vivo and in vitro. Blood 54, 1176. 1979.
- 27 - Dover, G.J., Boyer, S.H. and Binkham, W.H.: Production of erythrocytes that contain fetal hemoglobin in anemia: Transient in vivo changes. J.Clin. Invest. 63,173, 1979.
- 28 - Erdem, Ş. and Aksoy, M.: The increase of Hb. A₂ to its adult level, Isr. J.Med. Sci. 5: 427, 1969.

- 29 - Farron, F. and Lightholder, J.R.: Interaction of Walker 256 mammary carcinoma and foetal rat liver in organ culture inhibits enzyme maturation. *Nature* 260: 628-630, 1976.
- 30 - Feuilhade, F., Testa, U., Vainchenker Wi et al.: Comparative patterns of I-antigen expression, F-cell frequency and Hb. A₂ level in acute Myeloid leukemia and in acute lymphoid leukemia. *Unite Rech. Anemies. Inserm U 91, Hop. Henri Mondor, 94010 5/3: 203-213, 1981.*
- 31 - Gabuzda, T.G., Silver, R.K., Chui, L.C. and Lewis, H.B.: The formation of foetal and adult haemoglobin in cell cultures of neonatal calf marrow. *Brit.J. Haemat.* 19, 621-633, 1970.
- 32 - Hall, J.G. and Motulsky, A.G.: Production of foetal haemoglobin in marrow cultures of human adults. *Nature (Lond.)* 217, 569-571, 1968.
- 33 - Herzfeld, A. and Greengard, O.: The dedifferentiated pattern of enzymes in livers of tumor-bearing rats. *Cancer Res.* 32: 1826-1832, 1972.
- 34 - Huisman, T.J.H. and Dozy, A.M.: Quantitative determination of minor Hb. component Hb. A₂ by DEAE-cellulose chromatography, *Anal Biochem.* 2: 400, 1961.
- 35 - Huisman, T.H.J. and Schroeder, W.A.: Fetal hemoglobin synthesis in some forms of leukemia. In *Protides of Biological Fluids, 24 th Colloquium, Brugges 1976*, H. Peeters, Ed. Oxford. England, Pergamon, 1976; p.547.
- 36 - Ibsen, K.H.: Interrelationships and functions of the pyruvate kinase isoenzymes and their variant forms: A review. *Cancer Res.* 37: 341-353, 1977.

- 37 - Ingram, V.M.: Constitution of human Hb. Separation of the peptide chains of human globin, Nature 183: 1795, 1959.
- 38 - Ingram, V.M. and Lehmann, H.: The globin molecule in different human haemoglobins. Proc. 7 th Congr. Europ. Soc. Haemat., London (1959) part II. s. 1021, 1960.
- 39 - Ingram, V.M.: Control mechanismus in Hb. synthesis, Med. (Baltimore) 43: 759, 1964.
- 40 - İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları: Hb. sentez bozuklukları Rektörlük No: 3038, Dekanlık No: 121, İst.1982.
- 41 - John, A.K., M, Frepp(c), Raymond, S., Bush., Md, Ma, Rrcp, and Aaron, Malkın, Md, Phd, Frep (c).: Alkali Resistant Hemoglobin in Cancer Patients. Cancer 45: 1448-1450, 1980.
- 42 - Jonxis, J.H.P. and Nijhof, W.: Factors influencing the switchover from foetal to adult hemoglobin in the first weeks of life. Second conference on the problems of Cooley's anamia. Annuals of the New York Academy of science. Vol. 165, p.265, 1969.
- 43 - Kidoquchui, K., Ogawa, M., Karam, J.D. and Martin, A.: Augmentation of fetal hemoglobin (Hb. F) synthesis in culture by human erythropoietic precursors in the marrow and peripheral blood: Studies in sickle cell anemia and non hemoglobinopathic adults. Blood 52, 1115, 1978.
- 44 - Kleihauer, E., Braum, H. and Betke, K.: Demonstration von fetalen Hemoglobin in den Erythrocyten eines Blutaussstrichs. Klin. Wschr. 35: 637-639, 1957.

- 45 - Kohn, J. and Payne, B.V.: An immunological method for the detection and estimation of fetal hemoglobin. *J.Clin. Path.* 25: 830-831, 1972.
- 46 - Li, F.P., Alter, B.P. and Nathan, D.G.: The mortality of acquired aplastic anemia in children. *Blood.* 40: 153-158, 1972.
- 47 - Lie, J.T.: Fetal hemoglobin levels in acute myeloid leukemia. *Med. J.Aust.* 1, 412, 1974.
- 48 - Maxwell, M.V.: *Clinical Haematology* 8.Edition, 1981.
- 49 - Miller, D.R.: Raised foetal haemoglobin in childhood leukemia. *British Journal of Haematology*, 17, 103, 1969.
- 50 - Mohamedi, Sch., Sinzinger, H., Scheiner, Ch. and Pietschman, H.: Fetal haemoglobin levels in acquired and congenital haematological diseases and malignant tumors in adults. *Wien. Klin. Wschr.* 88: 485-488, 1976.
- 51 - Newman, D.R., Pierre, R.V. and Linman, J.W.: Studies on the diagnostic significance of hemoglobin F levels. *Mayo Clin. Proceedings*, 48. 199, 1973.
- 52 - Özsoylu, Ş., Balcı, Ş.: Fetal hemoglobin in various forms of childhood leukemia relation to relaps and remission. *Clin. Pediatrics*; March 1970. Vol.9 No. 3.
- 53 - Özsoylu, Ş., Balcı, Ş.: Fetal hemoglobin in various and remission. *Clinical Paediatrics*, 9, 152, 1970.
- 54 - Papayannopoulou, T., Brice, M. and Stamatoyannopoulos, G.: Hemoglobin F synthesis in vitro: Evidence for control at the level of primitive erythroid stem cells. *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.* 74, 2923, 1977.

55 - Papayannopoulou, T., Kalmantis, T. and Stamatoyannopoulos, G. : Cellular regulation of hemoglobin switching: Evidence for inverse relationship between wetal hemoglobin synthesis and degree of maturity of human erythroid cells. Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A. 76, 6420, 1979.

56 - Papayannopoulou, Th., Chen, P., Maniatis, A. and Stamatoyannopoulos, G.: Simultaneous assessment of I-antigenic expression and fetal hemoglobin in single red cells by immunofluorescence. Blood. 55, 221, 1980.

57 - Pembrey, M.E., Weatherall, D.J. and Clegg, J.B.: Maternal synthesis of haemoglobin F in pregnancy. The Lancet i: 1350-1354, 1973.

58 - Robinson, A., Robson, M., Harrison, A.P. and Zuelzer, W.: A new technic for differentiation of Hb. J. Lab. Clin. Med. 50: 745, 1958.

59 - Rochant, H., Testa, U., Vainchenker, W., Henri, A., Titeux, M., Tonthat, H. and Feuifhade, F.: Regulation cellulaire de l'expression des antigenes i et I au cours de la differentiation in vitro des BFU-E. C.r. hebd. Sc'anc. Acad. Sci. Paris 291-299, 1980.

60 - Scheltin, Francesco,: Diagnosis of thalassemia major in the first months of life, Second conference on the problems of Cooley's anemia. Annuals of the New York Academy of Sciences. Vol. 165 p. 387, 1969.

61 - Schroeder, W.A., Shelton, R., Shelton, J.B., Cormick, J. and Jones, R.T.: The aminoacid sequence of the gamma chain of human fetal Hb. Biochemistry 2: 992, 1963.

- 62 - Schroeder, W.A., Huisman, T.H.J., Shelton, J.R., Shelton, J.B., Keihauer, E., Dozy, A.M. and Rebertson, B.: Evidence for multiple structural genes for the gamma chain of human fetal Hb. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 60:537, 1968.
- 63 - Schroeder, W.A. and Huisman, T.H.J.: Nonallelic structural genes and Hb. synthesis. Plenary Sessions Scientific Contributions, XIII Int. Congr. Soc. Hematol., Munich s.26, 1970.
- 64 - Schroeder, W.A. and Huisman, T.H.J.: Multiple cistrons for fetal hemoglobin in man. Annals of the New York Academy of sciences, 241, 70. 1974.
- 65 - Shahidi, N.T., Gerald, P.S. and Diamond, L.K.: Alkali resistant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Acta. Haemat. 32, 188. 1964.
- 66 - Sheridan, B.L., Weatherall, D.J., Clegg, J.B. et al. : The patterns of fetal haemoglobin production in leukemia. Dept. Haematol. Univ. Liverpool. Brit. J. Haemat. 32/4 487-506, 1976.
- 67 - Singer, K., Chernoff, A.I. and Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hemotologic disorders by means of alkali denaturation. Blood. 6: 413-428. 1951.
- 68 - Tanaka, M. and Hirota, Y.: Fetal erythropoiesis in aplastic anemia and acute leukemia. Haematol. Dis. Cent., Nagoya Nat. Hosp. Nagoya Jap. Acta. Haemat. Jap. 40/1 24-32, 1977.
- 69 - Uysal, V.A. ve Kınikoğlu, M.M.: Klinik Hematoloji 98. Ank. 1984.

- 70 - Vainchenker, W., Testa, U., Hinard, N., Beuzard, Y., Dubart, A., Tsapis, A., Monplaisir, N., Royer-Fessard Ph. and Rosa, J.: Hemoglobin synthesis in 7-day and 14-day old erythroid colonies from the bone marrow of normal individuals. *Hemoglobin* 4, 53, 1980.
- 71 - Walker, I.R. and Ali, M.A.M.: Hemoglobin abnormalities in neoplastic hematological disorders. *Canadian Medical Association Journal*, 108, 843, 1973.
- 72 - Weatherall, D.J. and Walker, S.: Changes in the chromosome and haemoglobin patterns in a patient with erythro-leukemia. *Journal of Medical Genetics*, 2, 212, 1965.
- 73 - Willoughby, M.L.N.: *Pediatric Hematoloji* 178-182, 1982.
- 74 - Wintrobe, M.M.: *Clinical Haematology*, p.7 Lea Febiger, 1967.
- 75 - Wnuk-Wojnar, An.M., Holowiecki, J. and Harbut-Grytka, A.: Incidence of fetal hemoglobin in patients with hematologic proliferative syndromes. *Acta. Haematol. Pol.* 5, 43, 1974.
- 76 - Wood, W.G.: Haemoglobin synthesis during human fetal development. *Br. Med. Bull.* 32: 282-287, 1976.
- 77 - Wood, W.G., Stamatoyannopoulos, G., Lim, G. and Mute, P.E.: F-cells in the adult: Normal values and levels in individuals with hereditary and ocquired elevations of Hb. F. *Blood* 46: 671-682. 1975.

- 78 - Wood, W.G., Weatherall, D.J., Clegg, J.B., Hamblin, T. J., Edwards, J.H. and Barlow, A.M.: Heterocellular hereditary persistence of fetal hemoglobin (heterocellular HPFH) and its interaction with beta thalassaemia. Brit. J. Haematol. 36: 461-473, 1977.