

KRONİK MYELOSİTİK LÖSEMİLİLERDE OTOLOG LÖSEMİLİ GRANULOSİTLERE KARŞI HÜCRESEL BAĞIŞIKLIK ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Aydoğan Albayrak (x)

Dr. Mahmut Dikmen (xx)

ÖZET :

kronik myelositik lösemili 20 vak'ada; hastaların kendilerinden elde edilen otolog lökosit solüsyonu ve lökosit ekstreleri ile yapılan geç tip aşırı duyarlılık deri testleri yardımıyla, otolog lösemik granulositlere karşı spesifik hücresel bağışıklık araştırıldı. Bulunan sonuçlar hem aynı hastalardaki genel hücresel bağışıklık gücü ile, hemde bazı klinik ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirilip etkili faktörler üzerinde duruldu. Lökosit solüsyon testlerinde 18 vak'ada otolog lösemik granulositlere karşı spesifik hücresel bağışıklık bulguları saptandı. 48. saatteki ortalama endurasyon değeri 6,1 mm. bulundu.

Lökosit ekstresi testlerinde; 15 vak'ada spesifik hücresel bağışıklık bulguları vardı. 24 saatteki ortalama endurasyon değeri 2,4 mm. olarak saptandı. Kronik myelositik lösemilerde yüksek oranda spesifik hücresel bağışıklık olduğu kanaatine varılıp, bu bağışıklığı en fazla olarak lösemik antijen miktarının etkilediği farkedildi. Genel hücresel bağışıklık gücü ile, bir çok klinik ve laboratuvar bulgusunun buna belirli etkisi gösterilmeyip, kişinin genetik yapısının ve lösemik antijenlere ait diğer özelliklerinde bu spesifik hücresel bağışıklıkta etkili olabilecekleri düşünüldü.

Literatürde görülen, akut lösemilerde yapılmış benzer çalışmalarda otolog lösemik hücrelere karşı bizim vakalarımızda elde edilenlerden daha az oranda (% 50 den az) spesifik hücresel bağışıklık bulgularına rastlandı.

Giriş ve Amacı :

Bilindiği üzere, kronik myelositik lösemi gen mutasyon kanıtlanmış tek neoplastik hastalıktır. Bu hastaların % 70-90 ında, lösemik hücreler içindeki 21. çift kromozomlardan birinin yarısının kaybolduğu, yani bu kromozomun küçüldüğü

x Atatürk Üniversitesi iç hastalıkları Yöneticisi. Prof. Dr.

xx Aynı klinik Uzmanı.

görülür. (Philadelphia kromozomu) (1) Bu kromozom anomalisi gen mutasyonunun iyi bir göstergesi olmaktadır. Mutant gen, bulunduğu hücrede değişik DNA sentezine, değişik DNA de değişik RNA sentezine neden olacaktır. Değişik RNA ise değişik enzim yapımına, bu enzimlerde organizmada yabancı protein yapımına yol açacaktır. Bu farklı proteinler lökositlerin protoplazma ve hücre zarında yer alan lösemik antijenler (LA, LAA, ISA) demek tir. (2) varlıkları kesinlikle kanıtlanmış olan bu antijenlere karşı organizmanın bağışıklık tepkilenmesinde bulunması beklenen bir olaydır. Bu tepkimenin humoral (sıvısal) ve sellüler (hücrel) bağışıklık yollarıyla olduğu biliniyor.

Çeşitli lösemilerde, lösemik malign hücrelere karşı hastanın kendisinde oluşmuş humoral bağışıklığı gösteren çalışmalar (3,4,5,6,) ile, akut lösemilerde hücrel bağışıklığı konu alan çalışmalar (7,8,9,10,11,12) son yıllarda sık görülmesine rağmen, kronik myelositik lösemide hücrel bağışıklığı invivo yöntemlerle araştırmaya yönelik çalışmalara literatürde rastlanamamıştır. Oysa, kronik myelositik lösemi, yukarda sözü edilen gen mutasyonunun yol açtığı lösemik antijenlere karşı hücrel bağışıklığın daha anlamlı veya ilginç olabileceği umulan bir neoplazmadır. Bu çalışmamızda, otolog lösemik granülositleri kullanarak yapılan geç tip aşırı duyarlılık deri testleriyle invivo olarak ortaya konulan hücrel bağışıklık bulguları bu düşünceyi desteklemektedir.

Materyal ve Metod :

Klinik ve rutin laboratuvar bulguları dışında yapılan kemik iliği incelemeleri ile tanıları doğrulanmış kronik myelositik lösemili (hepsi de nötrofilik tipte) 20 vak'ada çalışmamıza alınmıştır.

Vak'alardan 15 i (% 75), daha önce kronik myelositik lösemi tedavisi görmemiş 3 ü kadın, 2 si erkek olan 5 vak'ada (% 25) ise daha önce kemoterapi görmüşlerdir. Hiç bir hastaya son iki ay içinde ve kendilerinde bu çalışma sürdüğü günlerde sitostatik tedavi yapılmamıştır. Vak'aların 10 u kadın (% 50) ve 10 u (% 50) de erkektir. En genci 15, en yaşlısı 65 yaşında olup yaş ortalamaları 39,2 yıldır. Kadınların yaş ortalaması 37,9 erkeklerin ise 40,5 olup en genç ve en yaşlı hastalar erkekti. Vak'aların 16 sı (% 80) 20-49 yaşları arasında, olup, 1 vak'a (% 5) 20 yaşından küçük, 3 vak'a 50 yaşından büyüktür.

Vakaların tümünde anamnez dikkatle alınmış ve tam bir fizik muayene yapılmıştır.

Anamnez alınırken hastanın semptomlarının devam süresi, daha önce tedavi görüp görmediği, gördüyse ne kadar önce bıraktığı, lösemnin gidişi ve bu gidişi değiştirmesi muhtemel faktörler üzerinde duruldu.

Fizik muayenede; hastanın boyu, ağırlığı, vital bulguları ve genel durumu gibi temel fizik bulguları mutlaka kaydedilip, sonra, dalak, karaciğer lenf bezleri, deri

ve mukozalar ile göz dibindeki lösemik bulgular özenle arandı ve ön laboratuvar incelemeli yapıldı.

a) Hematolojik incelemeler; lökosit, eritrosit, trombosit sayıları hemoglobin ve hemotokrit değerleri; periferik kan yayması ve kemik iliği yayması bulguları; eritrosit sedimentasyon, hızı, kanama ve pıhtılaşma zamanları, Lacet (kapiller frajilite) testi, protrombin zamanı.

b) Biokimyasal incelemeler; İdrar incelemeleri, AKŞ, NPN, kan proteinleri (albumin-globulin), serum bilirubini direkt, indirekt) ürik asit, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz.

c) Radyolojik incelemeler: Arka-ön direkt akciğer grafileri; gerekli olan bazı vak'alarda teleradyografi ve intra-venöz pylelografi.

d) Histo-patolojik incelemeler: İki hastada, lökosit ve solüsyonu ve lökosit ekstresi ile yapılan deri testlerinden alınan deri biyopsileri % 70 lik etilalkol tesbit ortamına konularak aynı gün incelendi.

Deri Testleri:

Çalışmamızın amacına yönelik deri testlerinden bir bölümü genel veya nonspesifik hücrel bağışıklık yeteneğini ortaya koyan PPD deri testleri bir bölümü ise hastanın kendi (otolog) lösemik granülasiter seri lökositlerinin antijen olarak kullanıldığı ve bu lökositlere karşı olduğu düşünülen spesifik hücrel bağışıklık yeteneğini anlamaya yönelik özel deri testleri idi. Her hastaya toplam 5 deri testi yapıldı. Bunlardan ilki serum fizyolojik ile yapılan kontrol test, ikinci ve üçüncü 5 ve 10 TU lık orta dozlarda yapılan iki ayrı PPD testi, dördüncü ve beşinci ise; otolog lökosit ekstresi ile yapılan özel testlerdi. Her deri testinde antijen olarak verilen solüsyon steril şartlarda 0,1 ml (100 mm³, dizyem), miktarında yapıldı. Lökosit solüsyonları ve lökosit ekstrelerinde 0,1 ml (100 mm³). İçinde en az 108 dolayında lösemik hücre veya bu sayıda lösemik hücre ekstresi bulunması sağlandı.

Deri testleri sağ ve sol ön kolun ön yüzeyindeki derinin en az kıllı bölgesine antijen solüsyonlarının intrakutan (deri içi) zerki ile yapıldı. Bunun için 0,01 ml ye kadar taksimatı olan test enjektörleri ve 26,27 numara enjektör iğneleri kullanıldı.

Uygulanan 5 deri testinden ilk üçü (kontrol testi, 5 ve 10 TU. lik PPD testleri) sağ ön kol derisine, geri kalan ikisi ise (lökosit solüsyonu ve lökosit ekstresi testleri) sol ön kol derisine uygulandı.

Lösemik granülositler esas olarak spontan sedimentasyon, yöntemi ile hasta kanından izole edildi. İşlemlerin ayrıntıları şöyleydi:

1) Otoloğ lösemik granülositlerden zengin lökosit solüsyonlarının hazırlanması (13,14): Öğle yemeğinden 1-2 saat önce hastaların kol venlerinden steril ve kuru bir enjektör yardımıyla 20 ml. kan alınıp 0,5 ml (2500 I.U.) heparin ilave edilerek pıhtılaşması önlenmiştir. Normal büyüklükte steril bir deney tüpüne konulan bu kan, tüp dikey pozisyonda olacak tarzda oda sıcaklığında 24 saat bekletildi. Spontan sedimantasyon). Bu süre sonunda tüpte, üstten alta doğru birbirinden kolayca ayrılabilen plazma, trombosit, + monosit + lenfosit + granülositlerden ibaret tabaka ve eritrosit tabakası görüldü. 10 ml. lik enjektör ve uzun bir iğne ile tüp sallanmadan üstteki plazma tabakası çekilip atıldı. Onun altındaki, gri-kirli sarı renkli, çoğunu lösemik granülositlerin oluşturduğu tabakanın en üstündeki 0,5-1 ml. lik bölümde trombosit, lenfosit ve monositlerin daha yoğun olduğu bilindiğinden (13) gene uzun bir iğne ve 2 ml. lik bir enjektörle çekilip atıldı. Bu tabakanın geri kalan kısmı aynı yöntemle alınıp küçük bir tüpe konuldu. 2500-3000 devirli bir elektrik santrifüjünde 10 dakika santrifüj edildi ve yukarıda anlatıldığı gibi saflaştırma işlemi tamamlandı.

Elde edilen lösemik granülositlerden zengin lökosit solüsyonunun sayımlarında her mm^3 te en az 10^6 civarında (ortalama 1.300.000-1.400.000 kadar) lösemik granülosit bulunduğu görüldü.

Aynı solüsyonda testin sonucunu etkilemeyecek kadar az sayıda eritrosit, lenfosit, monosit, trombosit ve % 10 civarında plazma bulunduğu yapılan inceleme yöntemleriyle anlaşıldı.

Kolayca anlaşılabilceği gibi bu yöntemle elde edilen lösemik hücreler canlılıklarını yitirmiş fakat morfolojik yapılarını büyük oranda korumuşlardır.

2) Otoloğ lösemik granülositlerden lökosit ekstresi solüsyonlarının hazırlanması: Yukarıda anlatılan yöntemle elde edilen lösemik granülositlerden zengin lökosit solüsyonundan yeterli miktar ayrılarak bir başka tüpe konuldu. Bu tüp buzlu bir kap içerisine gömülerek buz dolabının buzluk bölümünde (yaklaşık -4°C) 20 dakika süre ile soğutuldu. Sonra 20 dakika süre ile avuç içerisinde (yaklaşık 34°C - 35°C) ısıtıldı. Avuçta ısıtılma döneminde uzun bir iğne ile devamlı olarak ezici hareketlerle karıştırıldı. Soğutma ve işlemi iki defa tekrarlandı. Böylece solüsyon içindeki lökositler, protein vb. yapı taşlarını bozmamağa çalışarak termik ve travmatik yöntemlerle parçalandı. İşlem sonunda lökosit ekstresinden ibaret bu solüsyonun kıvamının arttığı, akıcılığının azaldığı farkedildi. Yapılan yaymalarda lökositlerin büyük çoğunluğunun (en az % 95 kadar) parçalandığı mikroskopik olarak gözlemlendi. İlk hazırlanan lökosit solüsyonunda 1 mm^3 te en az 10^6 civarında lösemik granülosit bulunduğunu hatırlarsak; bu lökosit ekstresinde de 1 mm^3 te aynı miktarda granülositin parçalanmış olarak bulunması doğaldır.

Hazırlanan lökosit solüsyonu ve ekstresi bekletilmeden test için kullanıldı.

Bulgular:

On kadın ve on erkek hastadan oluşan ve yaşları 15-65 arasında değişen 20 kronik myelositik lösemi vak'asında yapılan çalışmamızda, otoloğ (lösemik granülositlerden zengin) lökosit solüsyonu ve lökosit ekstresi antijen olarak kullanılıp, klasik yöntemle uygulanan geç tip aşırı duyarlılık deri testi ile, hastalarda lösemiye karşı oluşmuş spesifik hücresel bağışıklık araştırıldı. Ayrıca iki ayrı dozda PPD solüsyonları ile yapılan deri testleriyle gene aynı hastalarda genel hücresel bağışıklık gücü ortaya konulmaya çalışıldı. Her hastaya bir de serum fizyolojik ile deri testi uygulandı. Test sonuçları klinik yöntemler ile ölçüldü; bazı vak'alarda histopatolojik incelemeler yapıldı.

Beş ayrı deri testindeki bulguların ayrı ayrı değerlendirilmeleri yanı sıra spesifik ve genel hücresel bağışıklığı gösteren testlerin bulguları hem birbirleri ile hem de hastaların çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmeğe gidildi.

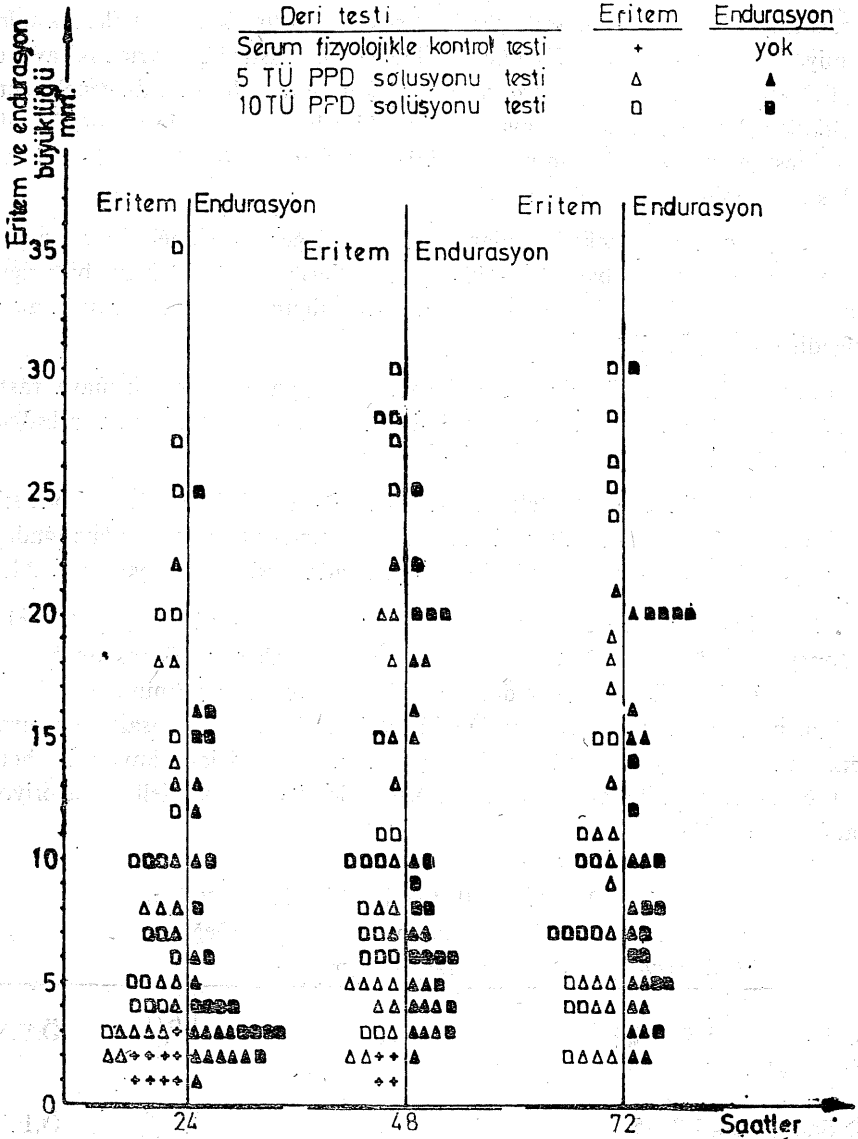
Literatürde myelositik lösemiler ile yapılmış aynı tip bir çalışmaya rastlanmadığından bulgularımız, akut lösemilerde yapılmış benzer çalışmaların bulguları ile karşılaştırıldı.

Testlerde endurasyonun, tek başına veya eritemle birlikte, hücresel bağışıklığı temsil eden bulgu olarak kabul edildi. Yalnız başına eritem yeterli sayılmadı. Serum fizyolojikle kontrol testinde hiç bir vak'ada endurasyon yoktu. (tablo 1).

Genel hücresel bağışıklığı gösteren her iki PPD testinde 16 (% 80) vak'ada endurasyon görüldü. PPD testlerinde en yüksek ortalama endurasyon 72. saatte çıktı. Aynı saatte 5 TU lik testte değerler 2-20 mm. (ortalama 8 mm.) 10 TU likte ise 3-30 mm. (ortalama 12,1 mm.) idi. İlkinde endurasyon 72. saatten sonra 1-6 (ortalama 3,1) gün, ikincisinde ise 1-8 (ortalama 4) gün içinde kayboldu. her iki test te endurasyon değerleri doza bağlı değişiklikler dışında paralellik gösteriyordu. (Tablo-1 ve Şekil-1).

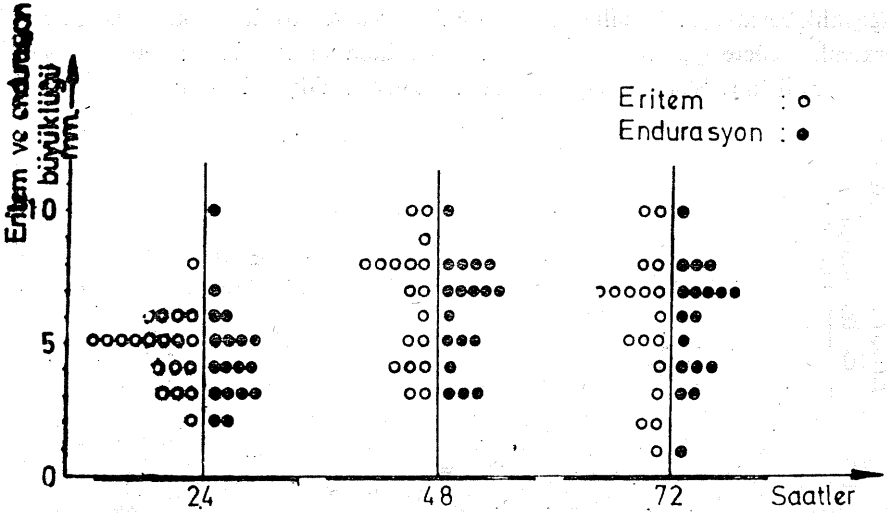
	5 TŪ PPD S.T. (Ortalama en- durasyon/mm.)	10 TŪ PPD. S.T. (ortalama en- durasyon/mm.)	İstatistik Değerler	
24. Saat	5,3+14,9	7,8±20,9	t= 1,671 p< 0,05	Ö.F.V.
48. Saat	7,7+5,7	11,1±23,5	t= 2,498 p< 0,05	Ö.F.V.
72. Saat	8,0+5,3	12,1±23,9	t= 3,009 p< 0,001	Ç.Ö.F.V.

Tablo: 1- 5 ve 10 TŪ PPD testlerinde ortalama endurasyon değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 1: Serum fizyolojikle kontrol testi ile 5 ve 10 T  PPD testlerinde görülen eritem ve enduresyonların bulundu ları vak'a sayısına ve büyüklüklerine göre 24, 48 ve 72. saatlerdeki dağılımı. (Her işaret bir vak'a içindir).

Genel hücresel bağışıklık gücünün kronik lösemi etkisiyle az zayıfladığı veya az baskılandığı anlaşıldı.

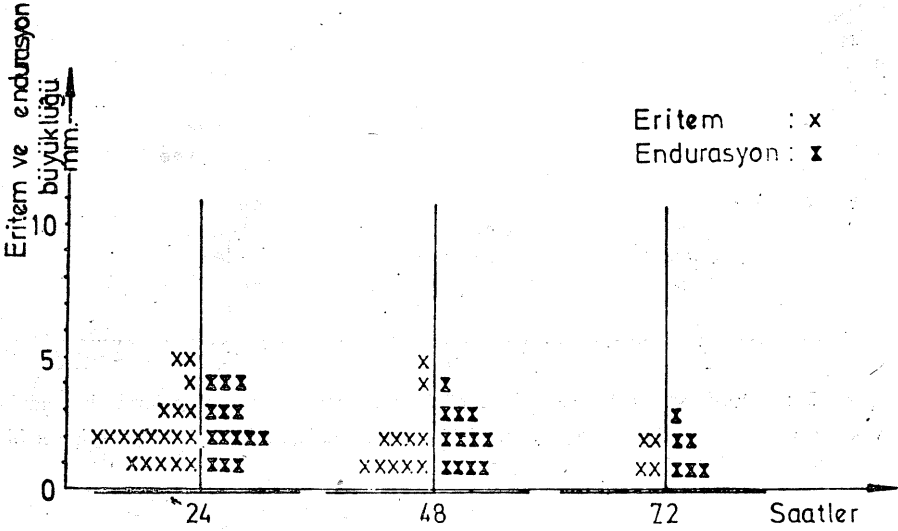


Şekil 2 : Lökosit solüsyonu testlerinde görülen eritem ve endurasyonların bulundukları vak'a sayısına ve büyüklüklerine göre 24,48 ve 72. saatlerdeki dağılımı. (Her işaret bir vak'a içindir).

Kronik myelositik lösemiye karşı spesifik hücresel bağışıklığı gösteren iki testten biri olan lökosit solüsyonu testinde; 18 (% 90) vak'ada endurasyon görüldü. (Şekil 2) ortalama endurasyon değeri 6.1 mm. ile 48. saatte en yüksek idi. Bu saatte değerler 3-10 mm. arasında değişti. Bu endurasyonlar 1-3 (ortalama 2,5 gün içinde kayboldu. İki vak'ada yapılan deri biyopsisi ile Klinik olarak belirlenen endurasyonların histopatolojik incelenmesinde dermiste hücresel bağışıklığa ait mononükleer hücre enfiltrasyonundan oluştuğu gösterildi. (resim 1-b, 2-b, 2-c) Bu bulgular kronik myelositik lösemide hastanın kendi lösemik hücrelerine karşı spesifik hücresel bağışıklık tepkimesi gösterdiğine kanıt sayıldı.

Spesifik hücresel bağışıklığı gösteren ikinci test olan lökosit ekstresi testinde; 24. saatte 14 (% 70) vak'ada endurasyon görüldü (Şekil 3). Ortalama endurasyon değeri 2,4 mm. ile 24. saatte en yüksek idi. Bu saatte değerler 1-4 mm. arasında değişti. 48. ve 72. saatlerde endurasyonlar küçüldü ve kayboldu. 5 vak'ada endurasyon 72. saatten sonra 1 gün içinde kayboldu. Klinik olarak endurasyon bulunan 1 vak'ada yapılan deri biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde hücresel bağışıklığa ait mononükleer hücre enfiltrasyonu, lökosit solüsyonu testindekinden daha zayıf görüldü (resim 2-b, 2-c). Klinik olarak endurasyon saptanmayan bir

başka vak'anın deri biyopsisin de ise; histopatolojik inceleme herhangi bir infiltrasyon göstermedi. Bu bulgularla kronik myelositik lösemideki spesifik hücresel bağışıklığın esas olarak lösemik hücre zarında oturan antijenlere karşı olduğu, test yerindeki antijen miktarının ve antijenin orada kaldığı sürenin de hücresel bağışıklık cevabında önemli etkisi olduğu sonucuna varıldı. (Lökosit ekstralarında, zerkedilen hücre parçalarının çevre dokuya daha süratle dağıldıkları, böylece lösemik antijen miktarının burada daha çabuk azaldığı düşünüldü).



Şekil - 3 : Lökosit ekstresi testlerinde görülen eritem ve endurasyonların bulundukları vak'a sayısına ve büyüklüklerine göre 24, 48 ve 72 saatlerdeki dağılımı. (Her işaret bir vak'a içindir.)

Lökosit solüsyonu ve lökosit ekstresi testlerindeki ortalama endurasyon değerlerinin karşılaştırılmasında önemli farklar bulundu (tablo -2).

	Lökosit So.L.T. (Ortalama en- durasyon.mm.)	Lökosit Ekst.T. (Ortalama endu- rasyon.mm.)	İstatistik Değerler	
			t= 6,121	Ö.F.V.
24. Saat	4,5±1,9	2,4±1,4	p< 0,05	
48. Saat	6,1±2,1	2,0±1,3	t= 2,620	Ç.Ö.F.V.
			p< 0,005	
72. Saat	5,8±2,8	1,6±0,9	t= 2,604	Ç.Ö.F.V.
			p< 0,005	

Tablo -2: Lökosit solüsyonu ve lökosit ekstresi testlerindeki ortalama endurasyon değerlerinin karşılaştırılması.

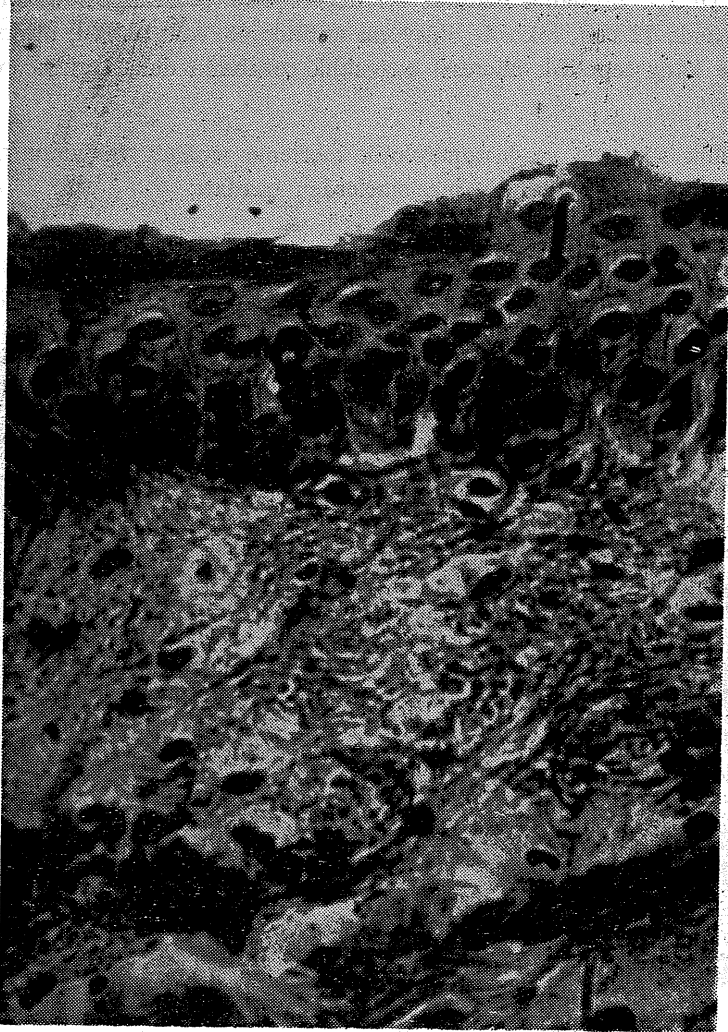
Lökosit solüsyonu testindeki endurasyon görülme oranı (% 90), her iki PPD testindeki orandan (% 80) yüksek olması; kronik myelositik lösemide spesifik hücresel bağışıklığın, genel bağışıklığa tamamen bağlı olmadığına işaret sayıldı. Gerçekten bir çok vak'ada PPD testlerinde hiç bulunmayan veya zayıf olan endurasyona karşılık, lökosit solüsyonu testlerinde kuvvetli endurasyonlar saptandı.

En yüksek ortalama endurasyon değerlerinin görüldüğü zamanın her iki PPD testinde 72.saat, lökosit solüsyonu testinde 48. saat olması, otolog lösemik hücrelere karşı sepesifik hücresel bağışıklık cevabının daha erken oluştuğunu gösterdi.

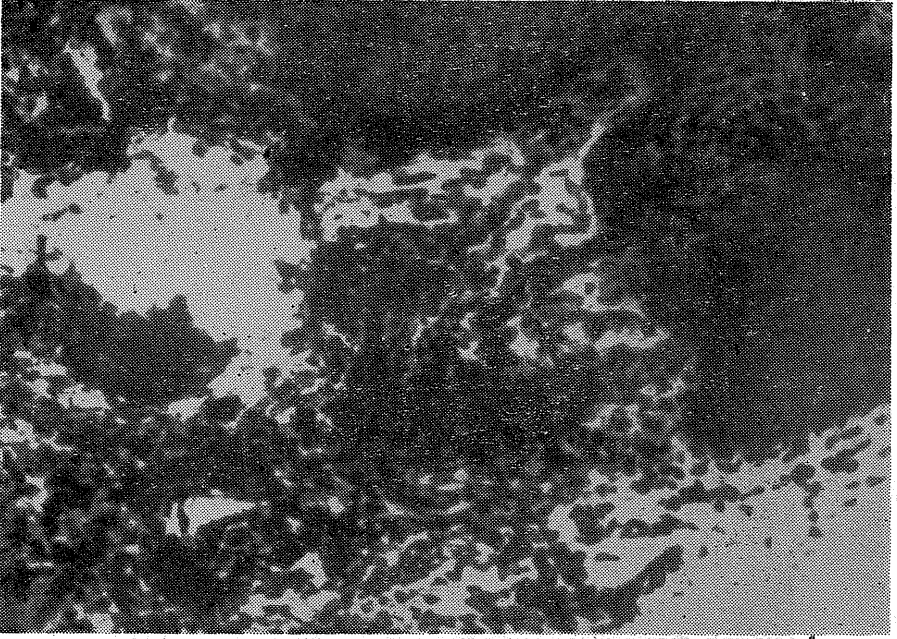
Özellik gösteren ve histopatolojik inceleme yapılan vak'alara ait eritem-endurasyon ve histopatolojik incelemelerden bazıları:



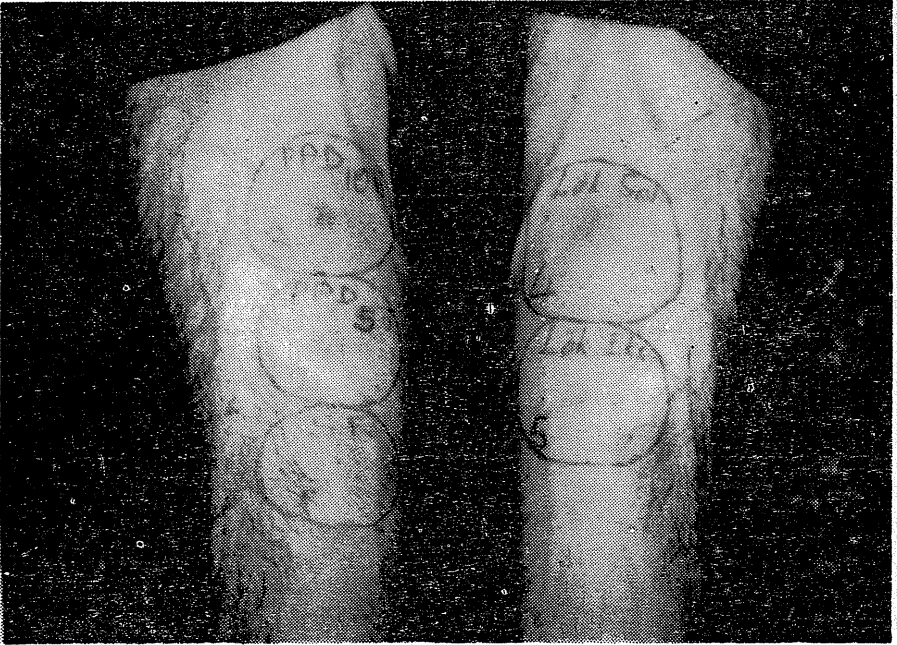
Resim: 1-a -Vak'a 9 A.C. nin PPD ve Lökositlerle seri testleri. (72. saat)



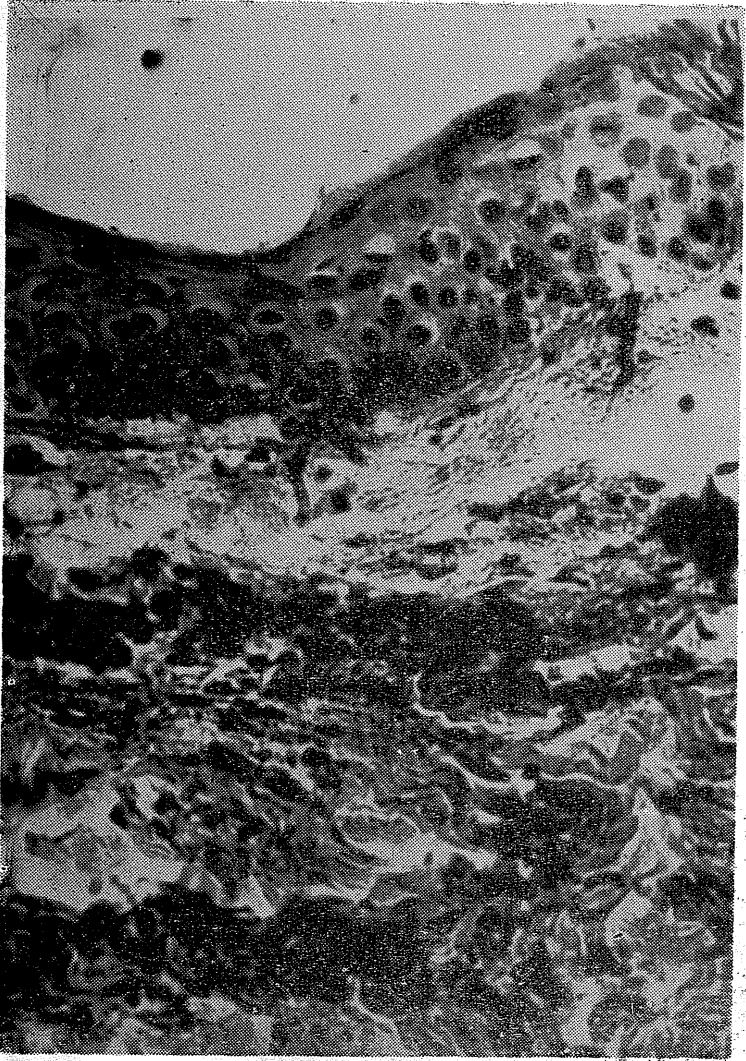
Resim: 1-b- Vak'a 9 A.C. nin lökosit ekstresi ile deri testi biyopsisi. (72. saat)



Resim: 1c- Vak'a 9 A.C. nin lökosit solüsyonu ile deri testi. (72. saat)



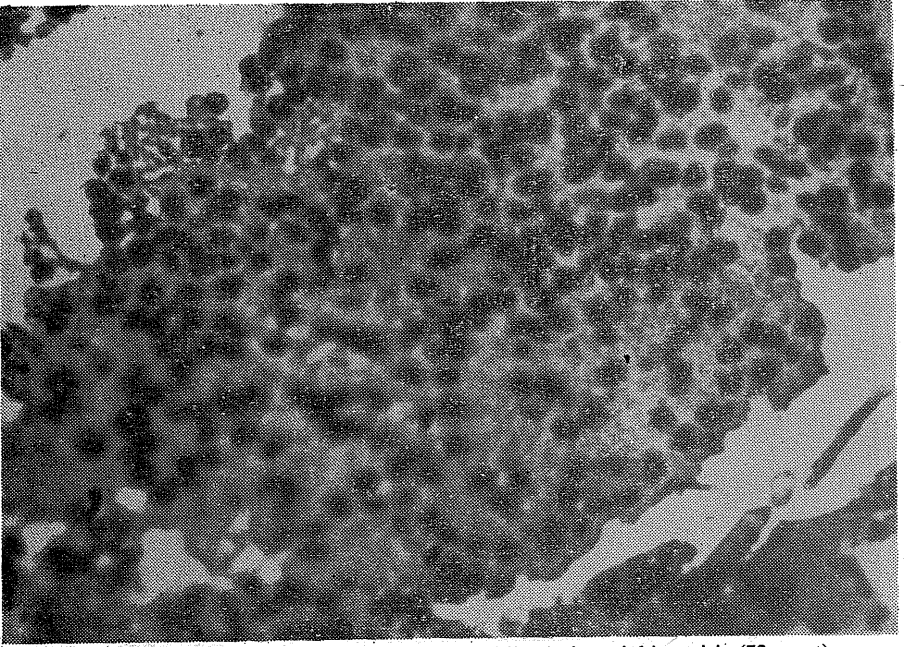
Resim: 2-a- Vak'a 20 C.K. nin PPD ve lökositlerle deri testleri. (72. saat)



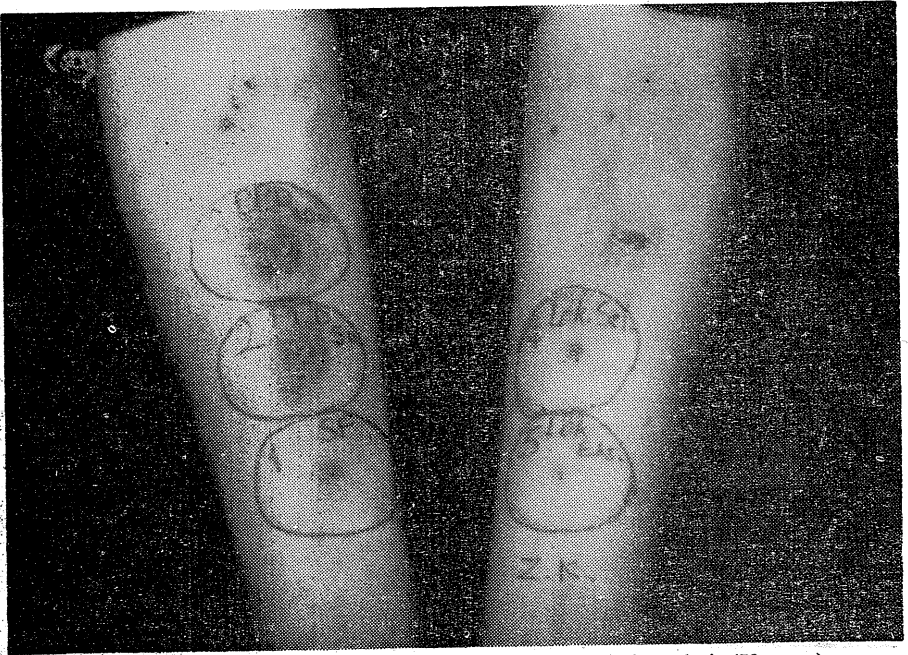
Resim: 2-b- Vak'a 20 C.K. nın lökosit ekstresi ile eri testi biyopsisi. (72.saat)

Tartışma ve Sonuç :

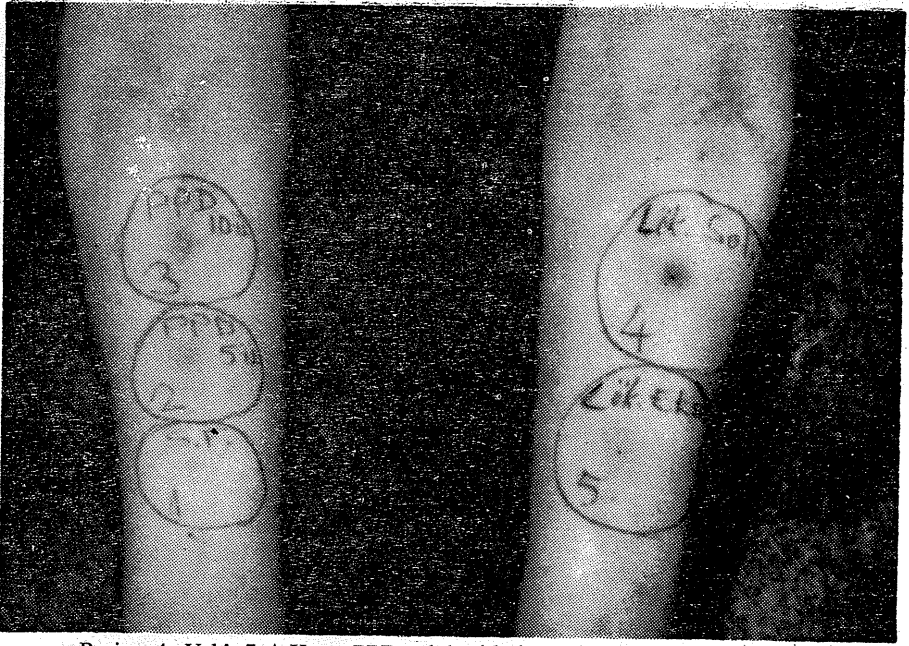
Literatürde görülen akut lenfoblastik ve myeloblastik lösemilerde yapılmış benzer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, bizim vak'alarımızda hem lökosit solüsyonu hem de lökosit ekstresi testinde endurasyon saptanan vak'a oranları daha yüksektir. Endurasyon büyüklüklerinde ise önemli fark yoktur. Burada verilen lösemik antijenlerin yapı, kuvvet ve/veya miktar farkı ile hastaların hücresel bağışıklık gücündeki fark etkili olsa gerektir. (15,16). Sonuçta kronik



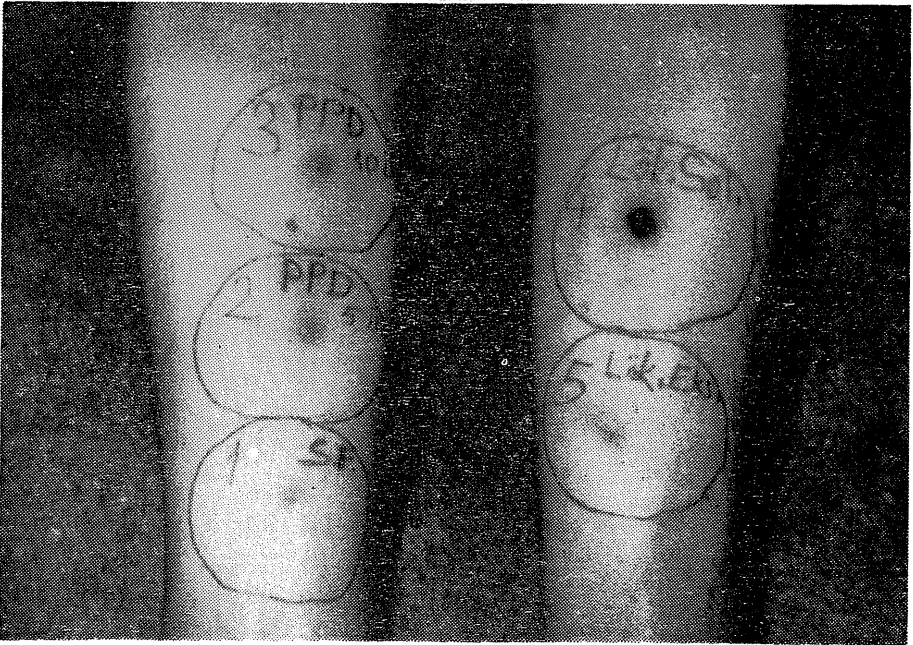
Resim: 2tc- Vak'a 20.C.K. lökosit solüsyonu ile deri testi biyopsisi. (72. saat)



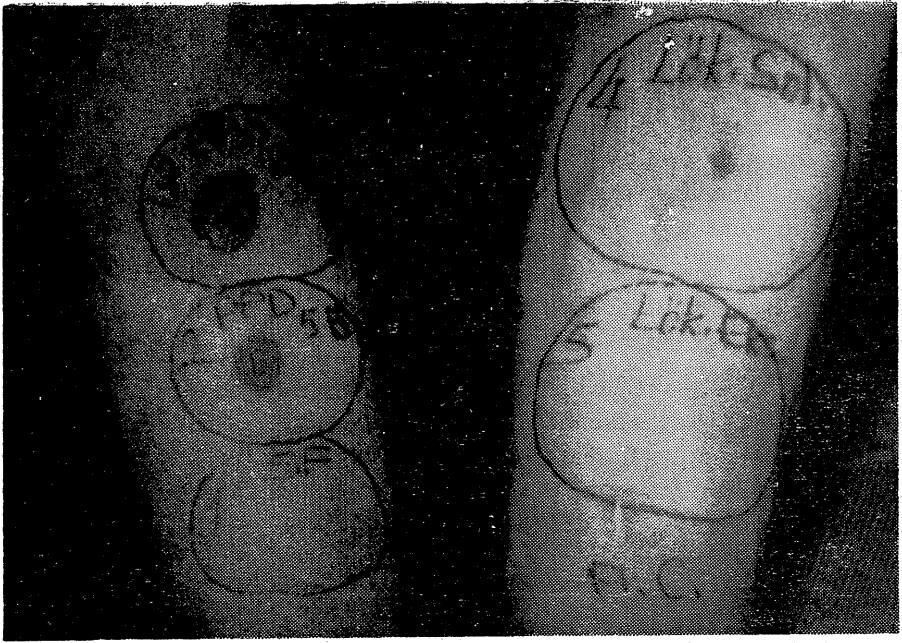
Resim: 3- Vak'a 10 Z.K. nın PPD ve lökosit- rle deri testleri. (72. saat)



Resim: 4- Vak'a 7. A.K. nin PPD ve lökositlerle e mri I st- ri. (72. saat)



Resim: 5- Vak'a 17oS.K. nin PPD ve Lökostlerle deri testle . (72. saat)



Resim: 6- Vak'a 5 S.V. nin PPD ve lökosit-rl'n deri testleri. (72. saat)

myelositik lösemilerdeki hücrel bağışıklığın akut lösemilerden daha güçlü olduğunu söyleyebiliriz.

Lökosit solüsyonunun karşı endurasyon alınamayan iki vaka'ada blokan antikorların etkili olabileceği düşünüldü. (17,8).

Genel hücrel bağışıklığın 40 yaşından büyüklerde, 6 aydan daha kısa semptom süresi bildirenlerde, 5 kg. dan daha az zayıflayanlarda genellikle daha kuvvetli, aksi guruplarda daha zayıf olduğu gösterildi. Kronik myelositik lösemiye karşı oluşan spesifik hücrel bağışıklığa etki eden esas faktörün veya faktörlerin ise lökosit sayısı ve lökosit formülündeki blastik ve genç lösemik antijenlerin miktarı ile ilişki gösterdiği, kanda lökosit sayısı veya formülde lösemik hücrelerin oranı arttıkça kuvvetlendiği anlaşıldı. Kan gurupları başta olmak üzere diğer birçok klinik laboratuvar bulgusunun her iki bağışıklık gücüne farkedilir bir etkisi saptanmadı.

Spesifik ve genel hücrel bağışıklıklı gücünü değiştirdiği farkedilen etkenlerden başka, bu bağışıklıklara etkili olması muhtemel, ancak bilmediğimiz veya gösteremediğimiz faktörlerinde olduğu anlaşılmaktadır. Bu faktörlerin; hastanın genetik yapısı ve lösemik antijenlerin özellikleri içinde gizli olması kuvvetli olasıdır.

Summary

A STUDY CONCERNING THE CELL-MEDIATED IMMUNITY AGAINST OTOLOG LEUKEMIC GRANULOCYTES IN CML

Delayed type of hypersensitivity to otolog leukocyte solutions and their extracts have been investigated in 20 cases of CML. The results were interpreted in relation to patients' own cell mediated immunity to tuberculin skin tests and some clinical and laboratory findings which were suggested to affect cellular immune response in some way.

Tests made with leukocyte solutions showed specific immune response in 90 percent of cases. However the response was 75 percent positive with extracts of otolog leukocytes.

According to the related literature, specific cellular immune response to otolog leukocyte antigens is around fifty percent in acute leukemias. The comparison of our results and literature gives the impression that the leukemic cells in CML are more antigenic than the cells of acute leukemias, and this fits well with the behavior of neoplastic cell in respect to immunity.

KAYNAKLAR

1. Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, seventy edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1935, 1500-16, 1974.
2. Bazarnova, M.A.: et al.: Autoantibodies in chronic myeloleukemia, *Prdbl. Gemat.*, 14: 20-3, Jun 1969.
3. Danieli, G., et al.: Immune reaction in chronic myeloid leukemia, *Haematologica (Praia)* 57: 697-707, Apr. 1972.
4. Dore, F.E., et al.: Serological evidence for immune reaction to leukemia in man, *Proc. XIII International congress of haematology, Munich, 1970.*
5. Herberman, R.B., et al.: Cellular cytotoxicity reaction to human leukemia associated antigens, *Bibl. Haematol.* 39: 838-45, 1973.
6. Parker, J.E.: Antibody repons in patients with leukemia, *J. Pediatr.* 80: 891-2, 1972.
7. Bernard, J., et al.: Intradermo-reactions a des extraits de leucocytes normaux et de leucocytes leucomiques chez des sujests atteints de leucemie aigue, *J. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. (Paris)*, 70: 1169, 1954.
8. Herberman, R.B., et al.: Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to extracts of human tumors, *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 37: 189, 1973.
9. Oren, M. E., et al.: Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to membrane of human tumors cells, *Clin. Exp. Immunol.* 9: 45-56, 1971.

10. Herberman, R. B., et al.: Cellular immune reactions to human leukemia, Nüt. Cancer Inst. Monogr., 35: 259, Dec. 1972.
11. Char, D.H., et al.: Cutaneous delayed hypersensitivity responses to tumors associated and other antigens in acute leukemia, Int. J. Cancer, 12: 409, 1973.
12. Baker, M. A., et al.: Delayed cutaneous hypersensitivity in leukemia patients to autologous blast cell, Br. J. Haematol, 27 (4): 627-34, Aug. 1974.
13. Wegener, R., et al.: A new method for granulocyte isolation in combined sedimentation-centrifugation procedure, Acta. Biol. Med. Ger., 34 (2): 274-50, 1975.
14. Hakim, J., et al.: New technic of isolation of human blood granulocytes, Nouv. Rev. Fr. Hematol. 11: 799-806, Sep-Oct. 1971.
15. Moller, G.: T and B lymphocytes in humans, Transplant. Rev., 16, 1973.
16. Feldman, M., et al.: Cellular basis of antibody production, Quart. Rev. Biol., 47, 269, 1972.
17. Gülmezoğlu, E.: Bağışıklığın temelleri, 1. bası. Halkevleri Kültür Vakfı Basımevi, Ankara, 2 (46): 163-67, 1975.
18. Penny, R.: Immunological aspects of the etiology of human leukemia, Ser. Haematol., 7 (2): 274-99, 1974.