

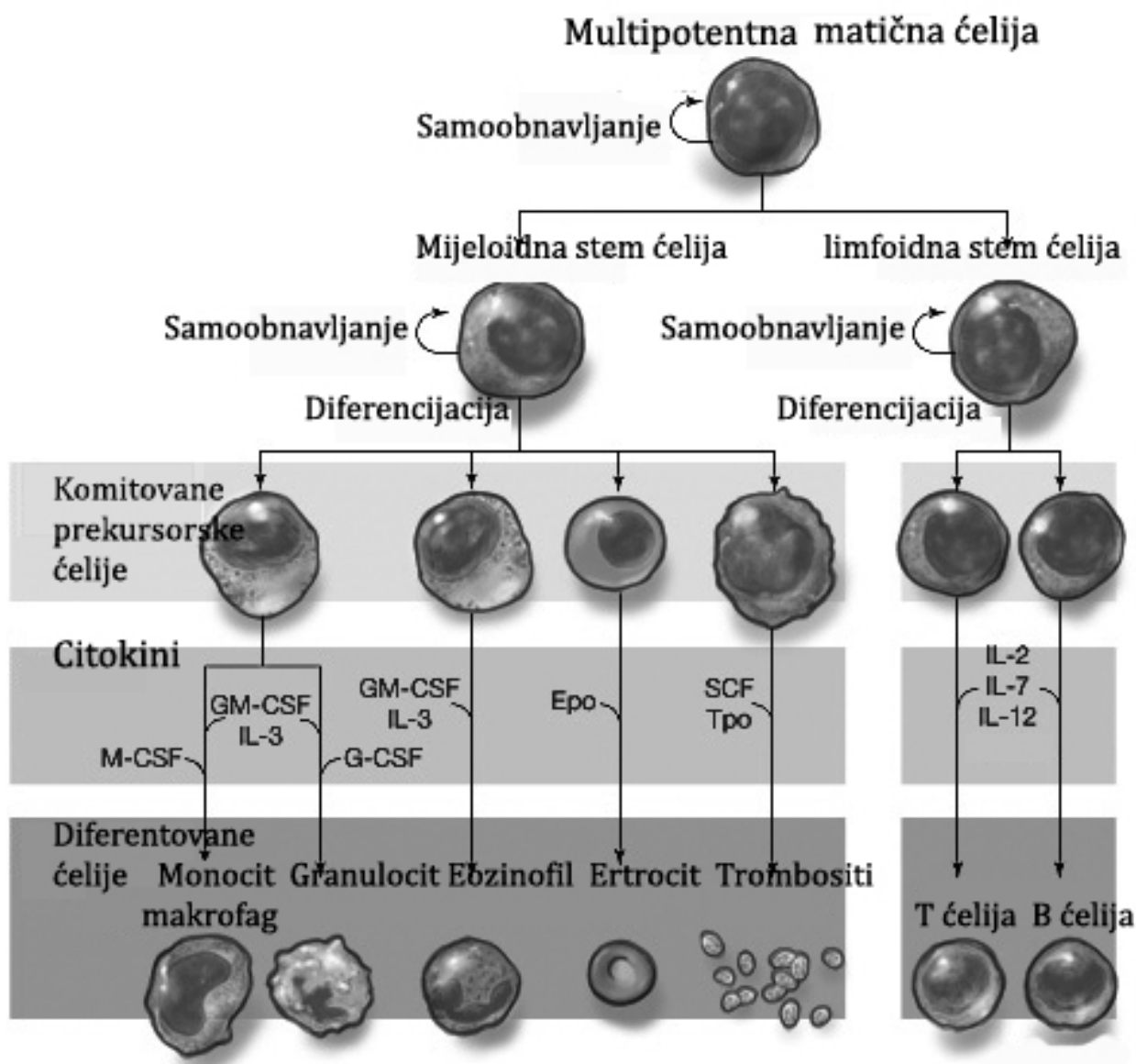
## I. UVOD

### 1. Normalna hematopoeza i pojam akutne mijeloidne leukemije

HEMATOPOEZA, stvaranje ćelija krvi, odigrava se poslije rođenja u aktivnoj crvenoj koštanoj srži svih kostiju, a poslije 18. godine samo u kostima osovinskog skeleta i pljosnatim kostima glave i karlice. U normalnim okolnostima koštana srž zajedno s drugim organima limfnog sistema proizvodi matične ćelije koje se razvijaju u zrele krvne ćelije. Koštana srž je spužvasto tkivo unutar velikih kostiju u tijelu. Koštana srž proizvodi crvene krvne ćelije /eritrocite (koje prenose kisik i druge tvari do svih tkiva u tijelu), bijele krvne ćelije/leukocite (koje se bore protiv infekcije) i pločice/trombocite (sudjeluju u procesu zgrušavanja krvi). Normalno, koštana srž stvara ćelije, pod imenom blastociti, koji se razvijaju (sazrijevaju) u nekoliko različitih vrsta krvnih ćelija koje imaju specifične funkcije u organizmu: mijeloidni blastociti i limfoblasti. Akutna mijeloidna leukemija se pojavljuje kada nastane blok u sazrijevanju mijeloidne loze te se stvaraju i nakupljaju nezrele stanice - 'bebe'. Kad se nakupi preveliki broj mijeloidnih ćelija u krvi, mogu prouzrokovati blokiranje krvnih žila. Ova vrsta leukemije se može pojaviti kod djece i adolescenata, ali obično pogađa odrasle osobe. Do propadanja koštane srži dolazi kad maligne ćelije zamjene normalne elemente koštane srži. Osoba postaje osjetljiva na krvarenje i infekcije zbog toga što je smanjen broj normalnih krvnih ćelija. Ukoliko koštana srž ne može proizvesti dovoljno crvenih krvnih ćelija koje bi prenosile kisik, može doći do razvoja anemije. Vrlo često koštana srž ne može proizvesti dovoljno krvnih pločica/trombocita kako bi se krv normalno zgrušavala, te može puno lakše doći do krvarenja i/ili nastanka modrica. Ovom vrstom leukemije pogođeni su najčešće granulociti. Oni cirkuliraju u krvi i njihov je posao da tragaju za infektivnim napadačima u krvi i u okolnom tkivu. Granulociti brzo djeluju na sve vrste infektivnih uzročnika, dok limfoidnim ćelijama treba više vremena da započnu djelovanje, no one su i specifičiji borci protiv infekcija. Kada monociti iz mijeloidne loze pronađu napadače 'pojeduju' ih, tj. progutaju ih i unište.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Interna medicina, D. Manojlović, str. 1143



Slika 1. Shematski prikaz hemopoeze od pluripotentne ćelije do zrelih ćelijskih elemenata krvi.

## 1.2. Markeri bijele loze

Na osnovu geneze, funkcije i dinamike elemente bijele loze možemo podijeliti u dvije grupe: fagocite i imunocite. Fagocite predstavljaju granulociti i ćelije monocitno-makrofagne loze, a imunocite predstavljaju T i B limfociti i plazmociti.

### 1.2.1. Fagociti

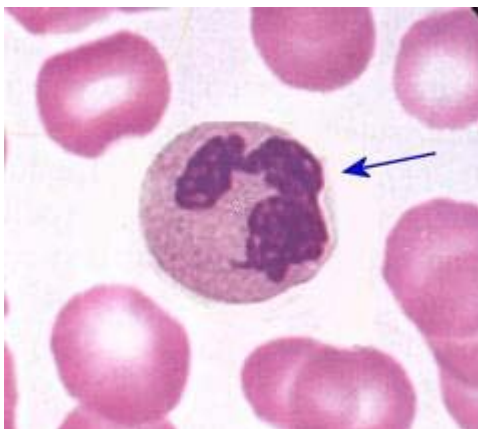
Osnovna funkcija im je fagocitoza mikroorganizama i drugih stranih tijela. Najznačajnije fagocite predstavljaju ćelije granulocitne loze i monocitno-makrofagne loze.

Ćelije granulocitne loze su ćelije koje se stvaraju u koštanoj srži pod uticajem granulocitopoetina i homeostatskim mehanizmima.

## 1.3. Morfologija normalnih leukocita

### 1.3.1. Neutrofilni leukocit

Neutrofilni granulocit je dominantna ćelija granulocitne loze u perifernoj krvi. Veličine je od 10-14 $\mu$ m, obično okruglog oblika, odnos jedra i citoplazme je u korist citoplazme, jedro je podjeljeno na više segmenata koji su međusobno povezani tankim hromatinskim mostićima. Hromatin je zgusnut i raspoređen u zbijene grudvice, jedaraca nema, citoplazma je acidofilna. Ova ćelija je prva linija odbrane u reakcijama urođenog i stečenog imuniteta. Granule mu se podjednako boje acidofilnim i baznim bojama, pa se naziva neutrofilnim.

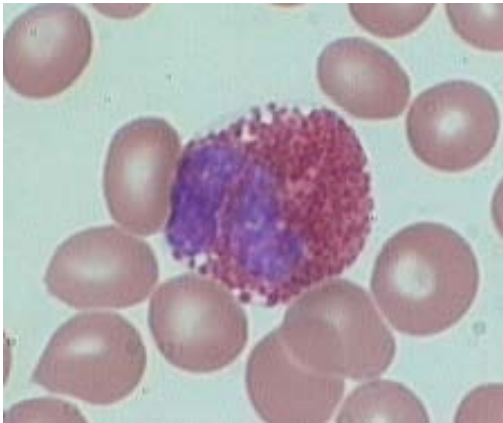


Slika 2. Neutrofilni leukociti

### 1.3.2 Eozinofilni leukocit

Eozinofil je diferencijalna ćelija iz granulocitne loze koja se nalazi u perifernoj krvi veličine od 12-15 $\mu$ m, okruglog oblika ćelije, odnos jedra i citoplazme u korist citoplazme, jedro

je veće i sadrži dva segmenta. Hromatin je zgusnut i raspoređen u zbijene grudvice, jedaraca nema, citoplazma je acidofilna kao i granule, pa ima karakterističnu crvenu boju (slika 3).



Slika 3. Eozinofilni leukocit

### 1.3.3. Bazofilni leukocit

Bazofilni granulocit je diferencirana ćelija granulocitne loze u perifernoj krvi veličine od 8-10 $\mu$ m, okruglog oblika, jedro je nepravilno okruglo sa većim brojem usjeka. Hromatin je zgusnut i raspoređen u zbijene grudvice, jedaraca nema. Granule u citoplazmi se boje baznim bojama (metilensko plavo) što ga čini tamno plavim (slika 4).

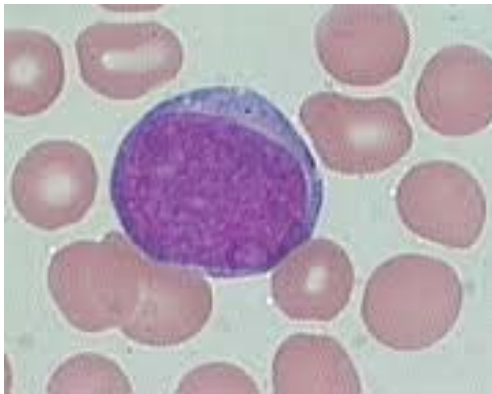


Slika 4. Bazofilni leukocit

## 1.4. Morfološke karakteristike ćelija koštane srži

### 1.4.1. Mijeloblast

Mijeloblast je najmlađa ćelija granulocitne loze veličine od 12-16  $\mu\text{m}$ , okruglog oblika, jedro je takodje okruglo i zahvata najveći dio ćelije, hromatin je u vidu fine mrežice čija tanka vlakna daju izgled sita, ima 3-5jedaraca, citoplazma je bazofilna, svijetlo plave boje. Ovo je ćelija koja se dijeli i u normalnom broju je prisutna u koštanoj srži.



Slika 5.Mijeloblast

### 1.4.2. Promijelocit

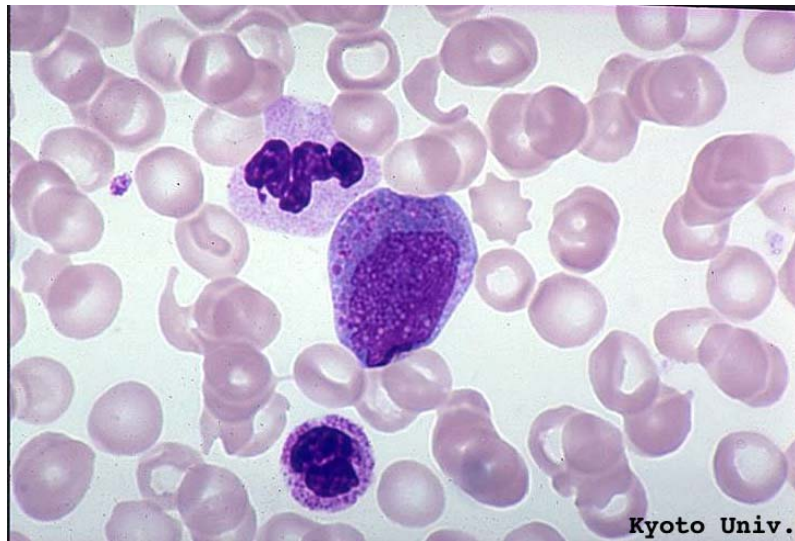
Promijelocit nastaje sazrijevanjem i diobom mijeloblasta. To je najveća ćelija granulocitne loze veličine od 18-25 $\mu\text{m}$ , najčešće okruglog oblika, kao i jedro koje je ekscentrično postavljeno, hromatin je zgusnut, jedaraca može biti jedno do dva, citoplazma je bazofilna svijetlo plave boje. To je ćelija koja se dijeli, slabo je pokretna, ne nalazi se u perifernoj krvi.



Slika 6. Promijelocit

### 1.4.3. Mijelocit

Mijelocit je ćelija granulocitne loze koja ima sposobnost proliferativnog dijeljenja. Veličine je od 12-18 mikrona, okruglog oblika, kao i jedro koje je centralno postavljeno, hromatin je zgusnut, citoplazma kod mlađjih oblika je bazofilna a kod zrelijih acidofilna. Ova ćelija se rijetko nalazi u perifernoj krvi. Neutrofilni mijelocit: citoplazma sadrži

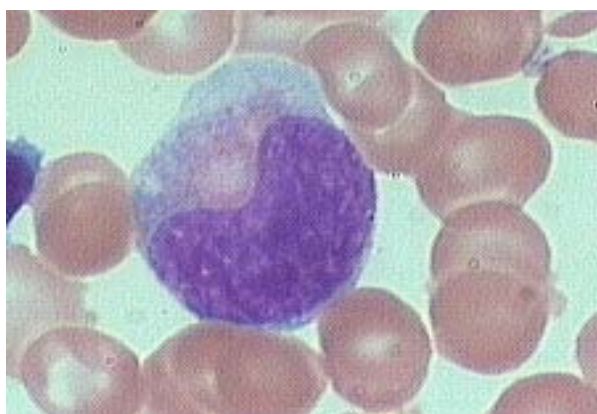


Slika 7. Mijelocit

100-200 sitnih neutrofilnih granulacija svijetlo kestenjaste boje. Eozinofilni mijelocit: citoplazma sadrži 30-60 eozinofilnih granulacija koje su gusto zbijene, veličine 1 mikron i imaju crvenkastu boju. Bazofilni mijelocit: citoplazma sadrži krupne i gusto rasporedjene bazofilne granulacije.

#### 1.4.4. Metamijelocit

Zrelá ćelija granulocitne loze koja sazrijeva ali se ne dijeli i veličine je od 10-15 mikrona, okruglog oblika, jedro je bubrežastog oblika, hromatin je zgusnut u grudvice između kojih se vide svijetle zone, jedaraca nema, citoplazma je acidofilna. Metamijelocit može biti neutrofilni, eozinofilni i bazofilni.



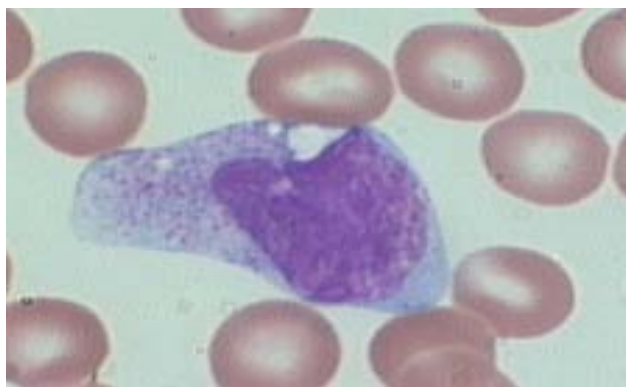
Slika 8. Metamijelocit

### 1.5. Monocitno-makrofagna loza

#### 1.5.1 Promonocit

Promonocit je prva ćelija monocitno - makrofagne loze, veličine od 18-25 mikrona, najčešće ovalnog oblika, jedro je nepravilnog oblika, najčešće bubrežastog ili prstenastog, hromatin je svjetao raspoređen u vidu mrežice, vlaknastog izgleda, jedaraca nema, citoplazma je jače bazofilna, sivo plave boje.

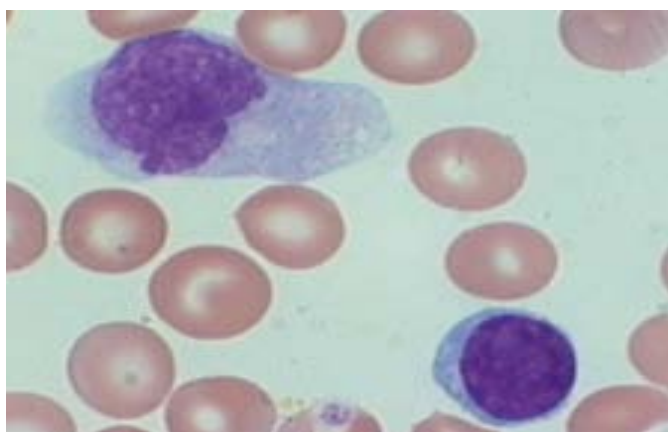
Daljom diferencijacijom i diobom promonocit prelazi u monocit koji takođe predstavlja prelazni oblik.



Slika 9. Promonocit

### 1.5.2. Monociti

Monociti se stvaraju u koštanoj srži, veličine je od 14-20 mikrona, najčešće ovalnog oblika, jedro je bubrežastog oblika, hromatin je svijetao raspoređen u vidu mrežice, jedaraca nema, citoplazma sadrži azurofilna zrnca. Ima značajnu fagocitnu ulogu i pomažuću ulogu u imunim reakcijama.



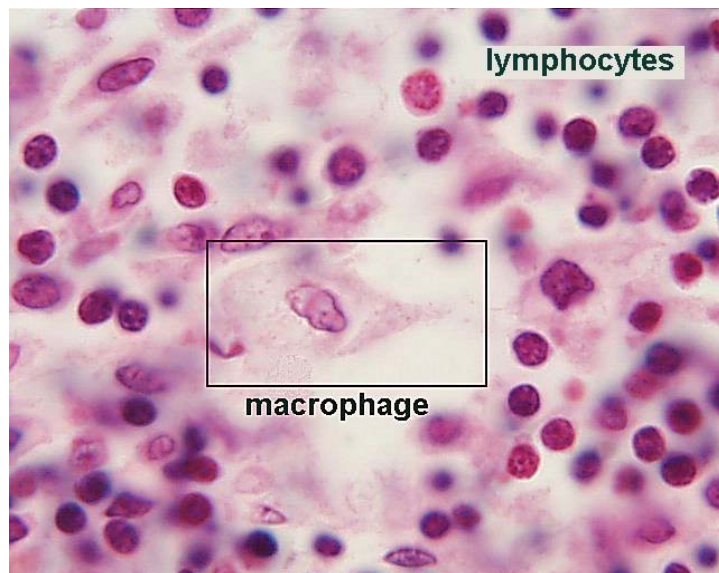
Slika 10. Monocit

### 1.5.3 Makrofagi

Makrofagi su zrele ćelije monocitno-makrofagne loze koje se nalaze u brojnim organima. Veličine od 20-50 mikrona, najčešće ovalnog oblika, jedro je najčešće bubrežastog oblika ekscentrično postavljeno, hromatin je svijetao, jedaraca ima 2-3, citoplazma sadrži azofilna zrnca.

Ove ćelije učestvuju u fagocitozi, u zarastanju rana, reakcijama pozne preosjetljivosti i hroničnim inflamacijama.





Slika 11. Makrofag

## 1.6. LEUKEMIJE

### 1.6.1. UVOD

Prvobitno Virchowovo gledište (1845god.) da su leukemije bolesti čije je glavni znak vrlo veliko povećanje broja leukocita u perifernoj krvi znatno je izmijenjeno poslije uvedena punkcije hematopoeznih organa u dijagnostičke svrhe. Punkcijom pomenutih centara (sternum,slezina,limfne žlijezde) utvrđeno je da u njima mogu postojati leukemijske promjene koje nisu praćene pojavom velikog broja leukocita u perifirnoj krvi.

Danas se leukemije mogu definisati kao maligne bolesti krvi, koje su uslovljene patološkim bujanjem leukocitnog tkiva u hematopoeznim i u svim tkivima organizma. Patološko bujanje može da obuhvati bilo koju leukocitnu lozu i ono je obično skopčano sa prelaženjem većeg ili manjeg broja mladih i patoloških ćelija odgovarajuće leukocitne loze u perifrenu krv. U svim oblicima leukemija razmnožavanje leukemijskih ćelija u hematopoeznim organima, naročito u kostnoj srži, vodi zbog potiskivanja normalnog hematopoeznog tkiva, ranije ili kasnije anemiji, granulocitopeniji, trombocitopeniji i smrti. Zbog toga su leukemije još uvijek skoro neizlječive bolesti, iako u skoro 50% djece oboljele od akutne limfocitne leukemije postoji mogućnost da se modernim hemioterapijskim sredstvima stvore remisije koje traju i godinama poslije prekida liječenja, tako da se može govoriti o izlječenju bolesti. Kao i mnogi drugi maligni tumori, i leukemije predstavljaju klonske bolesti, tj. sve leukemijske ćelije potiču od jedne maligno izmjenjene ćelije čijom diobom, kao i diobom njenih potomaka, nastaje maligni klon