

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE GENETİK
BOZUKLUKLARIN MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE
BELİRLENMESİ VE BU BOZUKLUKLARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. MUSTAFA KÖMÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ATİLA TANYELİ**

ADANA – 2006

**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE GENETİK
BOZUKLUKLARIN MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE
BELİRLENMESİ VE BU BOZUKLUKLARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. MUSTAFA KÖMÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ATİLA TANYELİ

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
PROJE NO: TF. 2005. LTP 3**

ADANA – 2006

TEŞEKKÜR

Tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Atila Tanyeli'ye,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. İbrahim Bayram

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Çalışma süresince verilerin toplanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımları için tüm Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD çalışanlarına,

Laboratuar çalışmalarında her türlü kolaylığı gösteren sayın Uzm. Huriye Polat ve Sebahattin Aslan'a,

Tüm eğitimim süresince manevi destek veren sevgili anneme ve babama,

Uzmanlık eğitimi ve tezimin her aşamasında maddi-manevi yardımından, sabır ve gösterdiği özveriden dolayı değerli eşim Dr. Süheyla Kömür'e.....

Sonsuz teşekkürler

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Genetik	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Morfolojik Sınıflandırma	7
2.1.5. Klinik	9
2.1.6. Tedavi	10
2.1.7. Prognostik Faktörler	12
2.2. Akut Myeloblastik Lösemi	13
2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2. Patogenez	13
2.2.3. Morfolojik Sınıflandırma	14
2.2.4. AML FAB Sınıflandırması	14
2.2.5. Klinik	16
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	17
2.2.7. Tedavi	18
2.2.8. Prognoz	19
2.3. Lösemilerde Minimal Rezidüel Hastalık	20
2.4. Kromozom Kusurlarında Terminoloji	22
2.5. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Görülen Kromozom Kusurları	23
2.5.1. Translokasyon (12;21)	23

2.5.2. Translokasyon (1;19)	25
2.5.3. Translokasyon (4;11)	26
2.5.4. Translokasyon (9;22)	28
2.5.5. Translokasyon (8;21)	31
2.5.6. Translokasyon (15;17)	32
2.5.7. İnversiyon (16)	34
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	37
3.1. Örnek Toplama	38
3.2. mRNA izolasyonu	38
3.3. cDNA Sentezi ve RT-PCR	38
3.4. İstatistiksel Testler	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması	8
Tablo-2: ALL'de prognostik kriterler	12
Tablo-3: AML'de prognostik kriterler	19
Tablo-4: Tedaviye göre risk grupları	19
Tablo-5: t(1;19), t(4;11) ve t(12;21) için cDNA reaksiyon protokolü	39
Tablo-6: Thermal Cycler Programı [t(1;19), t(4;11) ve t(12;21)]	39
Tablo-7: Real-Time PCR ile t(1;19), t(4;11) ve t(12;21) reaksiyon protokolü	40
Tablo-8: t(15;17), t(8;21) ve inv(16) için cDNA reaksiyon protokolü	41
Tablo-9: Thermal Cycler Programı [t(15;17), t(8;21) ve inv(16)]	41
Tablo-10: Real-Time PCR ile t(15;17), t(8;21) ve inv(16) reaksiyon protokolü	41
Tablo-11: t(9;22) için cDNA reaksiyon protokolü	42
Tablo-12: Thermal Cycler Programı [t(9;22)]	42
Tablo-13: Real-Time PCR ile t(9;22) reaksiyon protokolü	43
Tablo-14: Çalışma grubu	44
Tablo-15: ALL'li hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	44
Tablo-16: ALL'li hastaların morfolojik dağılımı	45
Tablo-17: ALL'li hastaların laboratuvar özellikleri	45
Tablo-18: ALL'li hastaların tedavilerindeki son durum	46
Tablo-19: AML'de morfolojik dağılım	46
Tablo-20: AML'li hastaların laboratuvar özellikleri	48
Tablo-21: AML'li hastaların tedavilerindeki son durum	48
Tablo-22: ALL'li hastaların demografik ve laboratuvar bulguları	56
Tablo-23: AML'li hastaların demografik ve laboratuvar bulguları	58

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil-1: TEL-AML1 füzyon transkriptinin şeması	24
Şekil-2: BCR-ABL füzyon geninin şeması	30
Şekil-3: ALL'li hastaların risk gruplarına göre karşılaştırmalı genel yaşam oranları	47
Şekil-4: ALL ve AML'li hastalarda karşılaştırmalı genel yaşam oranları	49
Şekil-5: ALL ve AML'li hastalarda karşılaştırmalı sorunsuz yaşam oranları	50
Şekil-6: ALL ve AML'li hastalarda karşılaştırmalı hastalısız yaşam oranları	50
Şekil-7: t(12;21) pozitif ve negatif ALL'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları	51
Şekil-8: t(1;19) pozitif ve negatif ALL'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları	52
Şekil-9: t(9;22) pozitif ve negatif ALL'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları	53
Şekil-10: t(8;21) pozitif ve negatif AML'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları	54
Şekil-11: t(15;17) pozitif ve negatif AML'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları	55
Şekil-12: inv (16) pozitif ve negatif AML'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları	55

KISALTMA LİSTESİ

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ABL	:Abelson Proto Onkogeni
ALL	:Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	:Akut Myeloblastik Lösemi
AML-1	:Acute Myeloid Leukemia-1
ATRA	:Tüm-Trans Retinoik Asit
BCR	:Breakpoint Cluster Region
BFM	:Berlin-Frankfurt-Münster
BK	:Beyaz Küre
BUN	:Kan Üre Azotu
CALLA	:Common Leukemia-Associated Antigen
CBF β	:Core Binding Factor β
CD	:Cluster of Differentiation
DIC	:Dissemine İnvasküler Koagülasyon
EDTA	:Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ETO	:Eight Twenty One
FAB	:French American British
FCM	:Flow Cytometry
FISH	:Fleurosan İnsutu Hibridizasyon
GİS	:Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	:Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
Hb	:Hemoglobin
HLA	:Histocompatibility Leucoyte Antigen
Hct	:Hematokrit
HTLV	:Human T Lenfotropik Virüs tip 1
ISCN	:International System for Cytogenetic Nomenclature
KHN	:Kök Hücre Nakli
KML	:Kronik Myeloid Lösemi
JMML	:Juvenil Myelomonositik Lösemi

LAP	:Lenfadenopati
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MDS	:Myeodisplastik Sendrom
MLL	:Mixed Lineage Lösemi
MPO	:Myeloperoksidaz
MRH	:Minimal Rezidüel Hastalık
MYH11	:Myozin Ağır Zincir 11
PAS	:Periodic Asid Schiff
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	:Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SGOT	:Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminaz
SGPT	:Serum Glutamat Piruvat Transaminaz
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TEL	:Translocation Ets Leukemia
TPN	:Total Parenteral Nutrisyon

ÖZET

Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Genetik Bozuklukların Moleküler Yöntemler ile Belirlenmesi ve Bu Bozuklukların Prognostik Önemi

Bu çalışma, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemili olgularda görülen genetik bozuklukların oranını saptamak ve bu bozuklukların prognoza etkilerini değerlendirmek amacı ile RT-PCR yöntemi kullanılarak yapıldı. Çalışmaya 98'i ALL, 34'ü AML olmak üzere toplam 132 hasta dahil edildi. ALL'li hastalarda t(1;19), t(12;21), t(9;22) ve t(4;11) sonucu oluşan E2A-PBX1, TEL-AML1, BCR-ABL ve ALL1-AF4 genlerine bakıldı(sırayla). AML'li hastalarda ise t(8;21), t(15;17) ve t(9;22) ve inv(16) sonucu oluşan AML1-ETO, PML-RAR α , BCR-ABL ve CBF β -MYH11 genlerine bakıldı.

Çalışma sonucunda ALL'li hastaların %17,4'ünde t(12;21), %11,2'sinde t(1;19) ve %5,1'inde t(9;22) pozitif olarak bulundu. t(4;11) ALL'li hastaların hiçbirinde saptanmadı. AML'li hastaların ise %8,8'inde t(8;21), %8,8'inde t(15;17) ve %3'ünde inv(16) pozitif olarak bulundu. t(9;22) AML'li hastaların hiçbirinde saptanmadı. ALL'li hastalarda saptanan t(12;21) ve t(9;22) 'nin prognozu kötü, t(1;19)'un ise prognozu olumlu yönde etkilediği görüldü. AML'li hastalarda saptanan t(15;17), t(8;21) ve inv(16)'nın prognozu iyi yönde etkilediği tespit edildi. Çocukluk çağı lösemilerinde genetik bozuklukların tespitinin tanı ve prognozda yol gösterici olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı akut lösemileri, genetik bozukluklar, prognoz

ABSTRACT

Determination of the Genetic Disorders By Molecular Method in Childhood Acute Leukemia and the Importance in Prognosis of this Disorders

The purpose of this study is to find the ratio of genetic disorders in children with acute leukemia and the effects of these disorders on prognosis. For this purpose, we used RT-PCR method to determine the genetic disorders. 132 patients of whom 98 are ALL and 34 are AML were included in this study. In ALL patients, we examined E2A-PBX1, TEL-AML1, BCR-ABL and ALL-AF4 genes were examined which resulted due to the t(1;19), t(12;21), t(9;22) and t(4;11) genes (respectively). On the other hand in AML patients, AML1-ETO, PML-RAR α , BCR-ABL and CBF β -MYH11, genes caused by t(8;21), t(15;17), t(9;22) and the inv(16) were examined.

Results of ALL patients are as follows; 17,4% of the patients with t(12;21), 11,2% with t(1;19) and the 5,1% with t(9;22) positive, whereas t(4;11) translocation had not been found in any of the ALL patients. The results of AML patients are 8,8% with t(8;21), 8,8% with t(15;17) and 3% with inversion(16) positive. However t(9;22) translocation was not found in any of them. It had been observed that t(12;21) and t(9;22) had a negative effect on prognosis whereas t(1;19) had a positive effect on prognosis in ALL patients. We also observed that t(15;17), t(8;21) and inv(16) found in AML patients had a positive effect on prognosis as well. As a result, we thought that in childhood acute leukemia the determination of genetic disorders is important for diagnosis and prognosis.

Key Words: Childhood acute leukemia, genetic disorders, prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Akut lösemiler; çocukluk çağının en çok görülen maliyn hastalığı olup, lenfoblastik ve miyeloloblastik olmak üzere iki ana gruba ayrılır ¹. İlk olarak 19. yüzyılda bazı hastaların kanlarının beyaz renkte görülmesi nedeni ile, bu hastalık için “*weisses blut*” (beyaz kan) terimi kullanılmıştır. Daha sonra Yunanca kökenli beyaz anlamına gelen “*leukos*” ve kan anlamına gelen “*haima*” sözcüklerinden “*leukemia*” (lösemi) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Geçmişte fatal bir seyir gösteren lösemilerin tedavisindeki gelişmeler sonucunda yaşam oranı %70'lere kadar yükselmiştir ¹⁻².

Son 30 yılda yapılan genetik çalışmalar; lösemilerin etyolojisinde, hücrelerdeki kromozomal değişikliklerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Translokasyonlar sonucunda, kromozomlar üzerinde oluşan kırık noktalarının yakınındaki onkogenler, aktifleşerek maliyn transformasyonların ortaya çıkmasına neden olurlar. Bazı kromozomal kusurlar, belirli morfolojik ve immunolojik özellikteki lösemi tipleri ile birlikte görülmektedir. Bu yöndeki ilk örnek, kronik miyeloid lösemideki philadelphia kromozomudur. Bu kromozomdaki ana problem 9. kromozom üzerindeki Breakpoint Cluster Region (BCR) geni ile 22. kromozom üzerindeki Abelson Proto Onkogeninin (ABL) translokasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. İlk olarak Nowell ve Hungerford tarafından 1960'da tarif edilmiştir ³. 1980'li yıllarda, tanıda sitogenetiğin devreye girmesi ile genetik ile lösemi arasındaki ilişki farklı bir boyut kazanmıştır. 1990'lı yıllarda bu kez moleküler yöntemler ve “*Polimerase Chain Reactionu*” (PCR) kullanılmaya başlanmıştır ⁴⁻⁵.

PCR yöntemi; günümüzde birçok merkez tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. DNA'yı kopyalayan enzimler, çok yüksek sıcaklıkta dahi stabil kalırlar. Bu yöntemle, hedef DNA'lar yüksek ısıda saatler içerisinde “*invitro*” olarak 10^5 - 10^7 kata kadar çoğaltılabilir. PCR, 10^5 - 10^6 normal hücre içerisindeki bir tek blastı bile saptayabilen hassas bir yöntemdir. Yapılan çalışmalar sonucunda lösemi hücresindeki saptanan genetik kusurun, hücre biyolojisini ve dolayısı ile hastalığın klinik seyir ve prognozunu yansıtan iyi bir özellik olduğu anlaşılmıştır ⁶.

Genetik anormallik saptanan hastalarda risk kriterlerine göre farklı tedavi protokolleri uygulanır. Örneğin t(15;17) pozitif AML'li hastalara all-trans retinoik asit (ATRA) ve kombine kemoterapi tedavisi ile kalıcı remisyonlar sağlanmaktadır ⁷.

Klinik ve hematolojik olarak remisyonda kabul edilen bir hastada, kemik iliğinde veya vücudun herhangi bir yerinde lösemik hücrelerin tespit edilmesine minimal rezidüel hastalık (MRH) denir. MRH tanısı, genetik anormalliklerin moleküler yöntemle tanınması ile

konur. Remisyonadaki veya kök hücre nakli (KHN) yapılmış hastaların takibi esnasında, daha önceden pozitif olup da tedavi ile negatifleşen kromozomal bozukluğun tekrar pozitifleşmesinden yaklaşık 3-9 hafta sonra rölaps geliştiği görülmüştür. Bu yüzden ilk tanı anında, kromozomal anomali saptanan hastaların tedavi sonrası, durumlarının değerlendirilmesi ve takibi için belirli aralıklarla PCR yöntemi ile MRH yönünden kontrol edilmesi önerilmektedir ⁸.

Bu çalışma, çocukluk çağı lösemilerinde ilk tanı anında genetik kusurların saptanması amacı ile planlanmıştır. Çalışmamızda, RT-PCR yöntemini kullanarak ALL'li hastalarda t(1;19), t(12;21), t(9;22) ve t(4;11) translokasyonları sonucu oluşan E2A-PBX1, TEL-AML1, BCR-ABL ve ALL1-AF4 genlerine bakılmıştır. AML'li hastalarda ise t(8;21), t(15;17), t(9;22) translokasyonları ve 16. kromozomda inversiyon sonucu oluşan AML1-ETO, PML-RAR α , BCR-ABL ve CFBF-MYH11 genleri araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Lösemi, immatür ve anormal lökositlerin klonal olarak kontrolsüz çoğalmaları sonucu, gerek kemik iliği yetersizliği, gerekse doku infiltrasyonu nedeniyle klinik bulguların oluştuğu, yüksek mortalite hızına sahip ve etyolojisi kesin bilinmeyen geniş bir hastalıklar grubudur¹⁻². İlk vaka bildirimini 1827 yılında Velpeau tarafından ateş, halsizlik ve karın ağrısı şikayeti ile başvuran bir erişkin hastada yapılmıştır. Daha sonra, 1845 yılında İskoçya'dan Benett ve Almanya'dan Virchow tarafından hastalık tanımlanmıştır. Virchow otopsi esnasında kanın beyaz renginden dolayı "*weisses blut*" terimini kullanmıştır. 1863'de Damon lösemili bir çocuğun fotoğraflarını yayınlamıştır. 1870 yılında Neumann lökositlerin oluşmasından kemik iliğinin sorumlu olduğunu ve hem eritrositlerin hem de lökositlerin kemik iliğindeki öncü hücrelerin farklılaşması ile geliştiğini öne sürmüştür⁹. İlerleyen yıllarda hastalıkla ilgili birçok çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaya devam edilmektedir.

Lösemiler, olgunlaşmamış genç hücrelerin artışı ile giden akut lösemiler ve olgunlaşmış kemik iliği elemanlarının artışı ile giden kronik lösemiler olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemilerdir¹⁰. Akut lösemilerde kemik iliğindeki blastlar, tüm çekirdekli hücrelerin %30'nu veya daha fazlasını oluşturur. Çocukluk çağı akut lösemileri lenfositik ve nonlenfositik (miyeloid) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu iki lösemi grupları klinik, hastalığın seyri ve tedaviye cevapları bakımından farklılıklar gösterir. Tedavi, tanı anındaki lösemik hücrelerin morfolojik, immunolojik, sitokimyasal, sitogenetik ve moleküler genetik analizlerine göre planlanmaktadır¹¹. Lösemiler ile ilgili ilk düzenli sınıflandırma 1976 yılında morfoloji temel alınarak Fransız, İngiliz ve Amerika'lı (FAB) bilim adamları tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ALL-L1, L2, L3 olmak üzere üç ve akut miyeloblastik lösemiler de AML-M0'dan M7'ye kadar olmak üzere sekiz alt gruba ayrılmıştır¹².

İlk başlarda fatal bir hastalık olarak kabul edilen lösemiler, son 50 yıl içerisindeki gelişmeler ile tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Günümüz kemoterapisine ilk adım 1940'lı yıllarda Sidney Farber gibi araştırmacıların antimetabolit ajanları kullanıma sokması ile olmuştur. Tek ajanla tedavilerden, günümüzde indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavilerinde yapılan değişiklikler ile belirgin iyileşme sağlanmıştır. Özellikle de santral sinir sistemi proflaksisi tedavilerinin kullanımı ile tedavi oranlarının arttığı görülmüştür^{1,13}.

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

2.1.1. Epidemiyoloji

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), çocukluk çağının en sık görülen maliyn hastalığıdır. Çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini, tüm lösemilerin de %75'ini oluşturur ^{1,14}. ABD'de ALL insidansı 15 yaşından küçük çocuklar arasında 3.4/100 000'dür. Bu ülkede her yıl 2500-3500 çocuğa ALL tanısı konmaktadır. En sık 2 ile 5 yaşları arasında görülür ¹⁵⁻¹⁷. Dünyada, 1950-1960'lı yıllarda çocuklarda lösemi görülme sıklığı artmıştır. Bu yıllar ülkelerin endüstrileşme periyodlarının ana yıllarını oluşturup çocukların yeni çevresel lökomojenler ile karşı karşıya kaldıkları yıllardır ¹⁸. Türkiye'de her yıl 16 yaşın altında 1200-1500 yeni lösemili çocuk vakası bildirilmektedir.

Çocukluk çağı ALL insidansı, kızlara göre erkeklerde daha yüksektir (1/1.2). Bu yükseklik puberte döneminde ve T hücreli ALL'lerde daha belirgindir ¹.

ABD'de ALL beyaz ırkda siyalara göre daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni, beyazlarda daha erken tanı konması ve daha fazla çevresel lökomojenler ile temas veya hassasiyet ile izah edilmektedir ^{1,17}.

Dünyada çocukluk çağı ALL insidansı coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Bu oran 100 000'de 3-10 oranında değişmektedir. Afrikalı siyah çocuklarda daha az görülmektedir ^{17,19,20}. Kuzey Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde ALL'ye daha az, non-hodgkin lenfomaya ise daha sık rastlanılmaktadır. Hindistan ve Çin'de daha sık görülür. Ancak insidansı endüstriyel batı ülkelerine göre daha azdır ²¹. Benzer şekilde coğrafi bölgelere göre de immünolojik farklılıklar görülür. Gelişmiş olan ülkelerde common ALL'ye daha fazla rastlanırken, T ALL'ye daha az rastlanmaktadır. Bu farklılık, endüstrileşmiş ülkelerdeki çocukların lökomojenler ile daha sık teması ile ilişkilendirilmektedir ²².

2.1.2. Genetik

Lösemnin; çoğalma, farklılaşma ve apoptosis (programlanmış hücre ölümü) gibi hücrelerin yaşam ve ölümleri arasındaki dengeyi sağlayan mekanizmalarda görev alan, genlerdeki değişiklikler sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Genetik değişiklikler, çevresel faktörler veya kansere eğilim yaratan genetik faktörlerin etkisi ile meydana gelmektedir. Genel olarak tümör oluşumundan sorumlu genler; proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleri olmak üzere üç gruba ayrılır ²³.

1. Proto-onkogenler: Bu genler, normal hücre çoğalması ve farklılaşması ile ilgili hücrel genlerdir. Maliyensilerde ise bu genler çeşitli etkenlerle aktifleşmekte ve onkogene

dönüşmektedir. Onkogene dönüşen bu genler maliyn transformasyonun ortaya çıkmasında dominant olarak etki etmektedir. Lösemilerde bu proto-onkogenlerin onkogene aktive olmasında bazı virüslerin etkili olduğu hipotezi öne sürülmektedir (HTLV-1 virüsü gibi) ²³⁻²⁴.

2. Tümör baskılayıcı genler: Bu genler de anormal büyümeyi ve maliyn transformasyonu önleyen genlerdir. Genel itibariyle kalıtsal geçiş gösteren nörofibromatozis gibi hastalıklarda tümör baskılayıcı genlerin mutasyona uğraması sonucunda tümör baskılayıcı fonksiyon olamayacağı için maliyn transformasyon ortaya çıkmaktadır ^{23,25}.

3. DNA tamir genleri: DNA'nın kendini eşlemesi sırasında meydana gelen hatayı, DNA polimeraz III enzimi bu hatalı nükleotidi keserek değiştirir. DNA tamir genleri sayesinde, DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında genomun stabilitesi sağlanır. Bu gende meydana gelen bir mutasyon nedeni ile tamir edilemeyen genler sonucunda değişik maliyn transformasyonlar ortaya çıkabilir ²³.

ALL'de görülen kromozom anomalileri, moleküler epidemiyolojik bulgular ve famiyal lösemilerin görülmesi, genetik faktörlerin ALL etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir ¹. Yapılan çalışmalarda ALL'li bir çocuğun kardeşlerinde veya çift yumurta ikizlerinde, ALL gelişme riski normal popülasyondan 2-4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tek yumurta ikizlerinde ise bir kardeşte ALL varsa diğer kardeşinde 5 yıl içinde ALL gelişme riski %20'dir. Yaşla birlikte bu risk azalır ve 7 yaşından itibaren de ortadan kalkar ²⁶. İleri yaşlardaki kadınlardan doğan çocuklardaki artmış lösemi riski ise bu kadınlarda yaşa bağlı gelişen hafif karyotipik anomalilere bağlanmaktadır ²⁷.

Down sendromlu çocuklarda ALL gelişme riski normal çocuklara göre 15 kat daha fazladır ²⁸. Bu hastalıkta ALL'ye, AML'den daha sık rastlanır. Ancak Down sendromlu neonatal yaş gurubundaki hastalarda ise AML daha fazla görülür ²⁹. Yine yapılan çalışmalar sonucunda Klinefelter sendromu ve trizomi G sendromu gibi kromozomal anomalilerde, nörofibromatozis, Poland sendromu ve Schwachman sendromu gibi altta yatan genetik bozukluğu olan çocuklarda, lösemi riskinin arttığı görülmüştür ³⁰. Bir immun yetmezlik hastalığı olan ataxia-telenjiektazili çocuklarda lösemi ve diğer lenfoid maliynensi tiplerinin insidansının yüksek oluşu genetik faktörlerin önemini doğrulamaktadır ^{1,31}. Ataxia-telenjiektazili hastalarda T-ALL daha sık görülür. Artmış kromozom fragilitesi nedeniyle Bloom sendromu ve Fanconi anemisinde de lösemi gelişme riski normal popülasyondan daha fazladır ³².

Çocuklardaki genetik bozukluklar ile lösemi arasındaki bu sıkı ilişki, bu yöndeki çalışmaları daha da yoğunlaştırmıştır. İlk olarak 20. yüzyılın başlarında Bover, tümör

gelişiminden kromozom anomalilerini sorumlu tutmuştur²⁵. 1960 yılında Kronik Miyelositik Lösemili KML) hastalarda Philadelphia kromozomu tarif edilmiştir³. Daha sonra, 1980'li yıllarda, tanıda sitogenetiğin devreye girmesi ile genetik ile lösemi arasındaki ilişki farklı bir boyut kazanmıştır³³. 1990'lı yıllarda bu kez moleküler yöntemler ve PCR kullanılmaya başlanmıştır⁴⁻⁵. PCR yöntemi ile ALL'li çocuklarda t(12;21), t(4;11), t(9;22), t(1;19) ve birçok translokasyon bozukluğu saptanabilmektedir. Yirmi yıllık bir geçmişi olan moleküler genetik çalışmalar lösemilerde tanı, takip ve tedavinin yönlendirilmesinde yol gösterici olarak kullanılmaktadır³⁴.

2.1.3. Patogenez

Lösemilerin patogenezinde, geçmiş yıllarda çevresel faktörler ön planda tutulurken ilerleyen yıllarda viral enfeksiyonların, immün yetmezliklerin ve son yıllarda genetik faktörlerin de rol aldığı görülmüştür.

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

Lösemilerin patogenezinde etkili olduğu önceden bilinen çevresel faktörlerden biri iyonize radyasyondur. Bunun en iyi kanıtlanmış örneği II. Dünya Savaşı sırasında atom bombasına maruz kalan Japonya'daki yüksek lösemi insidansdır³⁵. Radyasyonun çift sarmallı DNA'da kırılmalar yaparak ya da proto-onkogenleri uyararak lösemiye neden olduğu düşünülmektedir³⁶. Yapılan çalışmalarda lösemi riskinin alınan radyasyon dozu ile doğru orantılı olduğu görülmüştür. Radyasyona maruz kalan çocuklarda ALL'ye, erişkinlerde ise AML'ye daha sık rastlanmaktadır³⁷.

Çocukluk çağında direkt ALL'ye neden olabilecek bir madde tespit edilememişken, erişkinlerde ise kronik benzen ile temasın AML riskini artırdığı gösterilmiştir. Benzene kırk yılı aşkın süre maruz kalan hastalarda riskin normal popülasyondan 150 kat daha fazla arttığı saptanmıştır³⁸. Yüksek gerilim hattına yakın yerlerde yaşayan çocuklarda lösemi riskinde artış olduğu tespit edilmiştir.

Bazı ilaçların karsinojenik etkisi, yapılan hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Özellikle alkilleyici ajanlardan siklofosamid, melfalan, busulfan ve klorambusil kullanımı lösemi riskini artırmaktadır³⁹.

2.1.3.2. Viral Enfeksiyonlar

Lösemi patogenezinde viral enfeksiyonların rolü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda influenza, varisella ve diğer bazı virüsler ile enfekte gebelerin çocuklarında ALL gelişme riskinin arttığı görülmüştür. İmmün sistemin geliştiği infantil dönemde geçirilen viral enfeksiyonların ALL gelişme riskini artırdığı görülmüştür⁴⁰.

Epstein Barr Virüs enfeksiyonunun, endemik Burkitt Lenfoma ve ALL-L3 ile yakın ilişkisi olduğu saptanmıştır. Retrovirüs grubundan olan Human Lenfotropik Virüs tip 1 (HTLV-1) ve HTLV-2, erişkin T hücreli ve Hairy cell lösemiye neden olmaktadır⁴¹⁻⁴².

2.1.4. Morfolojik Sınıflandırma

ALL'nin morfolojik olarak sınıflaması; hücrenin büyüklüğü, çekirdek sitoplazma oranı, nükleolus sayısı ve nükleolusun belirgin olup olmaması, özel boyalarla sitoplazmanın görünümü, sitoplazmanın vakuollü olup olmaması, sitoplazmanın granül ihtiva edip etmemesi ve nükleer kromatin yapısı gibi birçok özelliklere bakılarak yapılır. Bu sınıflama ilk olarak 1976 yılında, 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon örnekleri incelenerek Fransız, İngiliz ve Amerikan bilim adamlarından oluşan bir grup tarafından yapılmıştır. Günümüzde kullanılan morfolojik sınıflandırma hala French American British (FAB) çalışma grubunun oluşturduğu sınıflandırmadır¹².

FAB sınıflandırması lenfoblastları ALL-L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 gruba ayırmaktadır. Çocukluk çağı ALL'lerinin % 85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine uymaktadır. ALL'nin morfolojik tiplerinin oranı yaşa göre değişmektedir. Çocukluk çağından farklı olarak erişkinlerde %67 oranında ALL-L2 görülmektedir¹. Bu da erişkinlerde ALL'nin neden daha agresif seyrettiğini izah edebilir.

FAB sınıflamasının prognostik değeri yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Buna göre L1'in prognozu L2'ye göre daha iyidir, daha yüksek remisyon oranına sahiptir. Burkitt lösemi olarak da bilinen L3 tipine ise daha az rastlanmaktadır ve prognozu en kötü olan tipdir. Bu nedenle ALL tanısı konan bir hastada morfolojik tanının doğru konulması oldukça önemlidir^{1,43}.

ALL'deki blastaların çoğunda, PAS boyası ile reaksiyona giren glikojen inklüzyonları mevcuttur. Lenfoid blastlarda granülositik ve monositik enzimler bulunmadığından peroksidaz, sudan black, nonspesifik esteraz ve klorasetat esteraz gibi sitokimyasal boyalar ile reaksiyon vermezler.

2.1.4.1. ALL-FAB Sınıflandırması

Tablo-1: Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB sınıflaması

Sitoloji	L-1	L-2	L-3
Hücresinin büyüklüğü	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Çekirdeğin şekli	Düzensiz kenarlı, nadiren çentiklenme	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzensiz kenarlı, Oval veya yuvarlak
Çekirdek kromatini	Homojen	Değişken, Heterojen olabilir	İnce noktalar Şeklinde homojen
Çekirdekçik	Küçük, belirgin değil	Sıklıkla büyük, bir veya daha çok	Belirgin, bir veya daha fazla
Sitoplazma oranı	Küçük	Genelde büyük, Değişken	Orta büyüklükte
Sitoplazma bazofilisi	Hafif, nadiren koyu	Değişken, bazı hücrelerde koyu	Çok koyu
Sitoplazmada vakuol	Değişken	Değişken	Çok sayıda, Mikrovakuollü

2.1.4.2 İmmünolojik Sınıflandırma

ALL'nin immünolojik olarak sınıflandırılması ilk olarak 1970'li yıllarda yüzey belirteçlerinin kullanılmaya başlanması ile yapılmıştır. Bu yöntemle göre başlangıçta T hücreli, B hücreli ve "non T, non B hücre"li olarak sınıflandırılmıştır. 1980'li yıllarda monoklonal antikorların kullanılmaya başlanması ve "common leukemia-associated antigen" (CALLA)'nın gösterilmesi ile "non T, non B" olarak sınıflandırılan grubun B hücre prekürsörlerinden köken aldığı saptanmıştır ¹.

İmmünolojik sınıflamaya göre ALL 5 alt gruba ayrılır:

1) **Common ALL (CALLA):** Lenfoblastlarda, CD10 yüzey antijeni pozitifdir. B hücrelerinin çok erken dönemine ait öncü hücrelerden menşini alır. İyi prognoza sahiptir. Çocukluk çağı ALL'lerin %60'ını oluşturur.

2) **Pre-B ALL:** Blastik hücreler intrasitoplazmik immünglobulin taşırlar. CD10 pozitifdir. Çocukluk çağı ALL'lerinin %20'sini oluşturur.

3) **B-ALL:** B hücresi yüzey immünglobülinleri taşırlar. Blastlar ALL-L3'ün morfolojik özelliklerini gösterir. Tüm ALL'lerin %5'nden daha azını oluşturur. CD19 ve

CD20 pozitifdir. Prognosu kötüdür. SSS tutulum insidansı yüksektir. Tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

4) T-ALL: Lenfoblastlar T hücrelerine özgü yüzey antijenleri olan CD3, CD5 ve CD7 antijenlerini taşırlar. CD10 genellikle negatiftir. Prognosu kötüdür. Çocukluk çağı ALL'lerin %10-15'ni oluşturur. Bir yaş altında seyrek görülür. Çoğunlukla erkeklerde görülür ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte. SSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir.

5) Non-T, non-B ALL: Tüm ALL'lerin %15'ni oluşturur. CALLA, T veya B antijenleri olmayan hücrelerden oluşur ¹.

Son yıllarda monoklonal antikorların kullanımı ve moleküler genotiplemenin gelişmesi ile blastların, hem lenfoid seriye hem de miyeloid seriye benzer özellikler taşıdığı görülmüştür. Bifenotipik veya mixed lineage lösemi (MLL) olarak da isimlendirilen bu lösemi grubunun tanısı immun fenotipik, moleküler, karyotipik ve sitokimyasal çalışmalar ile konmaktadır. ALL'li hastalarda yapılan çalışmalarda miyeloid belirteç pozitifliği %7-25 arasında değişmektedir ^{1,44, 45}.

2.1.5. Klinik

Lösemiler, çok farklı klinik semptomlar ile ortaya çıkabilir ve birçok hastalığı taklit edebilir. Hastaların bulgu ve belirtileri blastların kemik iliğine, çeşitli doku ve organlara infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkar. En sık görülen klinik bulgular anemi, trombositopeni ve nötropenidir. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati de (LAP) lösemilerin ekstrapredüller tutulum bulgularıdır. Hepatosplenomegali hastaların 2/3'sinde mevcuttur. LAP ise genellikle ağrısızdır. En sık görülen semptomlar ise ateş, iştahsızlık, solukluk, yorgunluk, kemik ve eklem ağrıları, peteşi, purpura ve ekimozdur. Kemiklerdeki ağrı daha çok uzun kemiklerde görülür ve bu ağrı blastların periost veya kemik dokusunu infiltre etmesi sonucunda ortaya çıkar ¹.

ALL'de tanı anında yapılan hemogramda hastaların %50'sinde lökosit sayısı 10 000/mm³ üzerinde ve %20'sinde ise 50 000/mm³ üzerinde saptanmaktadır. Lökosit sayısının yüksek olması prognosu kötü yönde etkilemektedir. Hemogramda ayrıca lökopeni, anemi ve trombositopeni sık görülen hematolojik bulgularıdır ¹.

ALL'nin kesin tanısı için kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır ve kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesi ile birçok hastaya tanı konulmaktadır. Kemik iliğinde %25'in üzerinde blast görülmesi tanıyı kesinleştirir. Kemik iliği materyalinin Wright-Giemza boyası ile boyanması sonrasında, morfolojik olarak tanımlanması ve diğer spesifik boyalar (PAS, miyeloperoksidaz, sudan black) ile tanı konulabilmektedir. Morfolojik tanıya ek olarak

monoklonal antikörlerin kullanımı ile immün fenotiplendirme yapılarak tanı kesinleştirilmektedir. Bunlara rağmen tanı konulamazsa kemik iliği biopsisi yapılır¹.

ALL'nin ekstrameduller tutulumu önemlidir. Ekstrameduller tutulumun en sık görüldüğü yerler santral sinir sistemi (SSS), testisler, karaciğer, dalak, lenf nodları, kemik ve böbreklerdir⁴⁶.

SSS tutulumu; blastik hücrelerin hematojen yayılımı veya kranial kemik iliklerindeki blastik hücrelerin direkt invazyonu ile olmaktadır. Tanı beyin-omurilik sıvısı içerisinde lösemik hücrelerin sitolojik olarak gösterilmesi ile saptanır. İlk tanı anında hastaların %5'nde SSS tutulumu mevcuttur. Alınan beyin-omurilik sıvısının basıncı genelde artmıştır, proteini yüksektir ve glukozu düşüktür. Santral sinir sistemi lösemisi olan hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, irritabilite, letarji, papil ödemi gibi kafa içi basınç artışı bulguları vardır. Tedavi olarak rutin kemoterapi esnasında lomber ponksiyon ile subaraknoidal boşluğa kemoterapi verilir. Bu uygulama, SSS lösemisine karşı hem tedavi hem de profilaksi amacıyla uygulanmaktadır¹.

Yapılan çalışmalarda tanı anında, semptomatik testis tutulumu nadir olmasına rağmen, gizli testis tutulumu %25 olarak saptanmıştır. Testis metastazı sistemik kemoterapi esnasında ve sonrasında lokal ve sistemik rölapslara neden olduğu için önem kazanmaktadır. Bu yüzden bazı merkezlerde tanı anında, tedavi esnasında ve tedavi bitiminde testis biyopsisi yapılmaktadır⁴⁷.

2.1.6. Tedavi

ALL'de tedavi genelde fazlar halinde uygulanır. Ancak tüm fazlar tüm hastalara uygulanmaz.

Faz 1: Başlangıç Tedavisi (Remisyon indüksiyonu): Hasta remisyon dönemine girmesi için hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Bu tedavinin amacı hastanın klinik, laboratuvar ve kemik iliği aspirasyonu ile lösemi bulgularının düzelmesidir. Tedavi ile kemik iliğindeki lenfoblast oranı %5'in altında, periferik kan değerlerinin de normal sınırlarda olması halinde hasta remisyonla girmiş kabul edilir. ALL tanısı alan bir hastada ortalama 10^{12} lösemik hücre bulunmaktadır. Tam bir remisyon sağlanabilmesi için blastik hücrelerin %99'nun ortadan kalkması gerekir. Hastanın ilk faz kemoterapiye yanıtı tedavinin başarısı açısından önemlidir. Bu dönemde hastalara başta glukokortikoidler olmak üzere vinkristin, L-asparaginaz ve daunorubisin uygulanmaktadır^{1,48}.

Faz 2: Konsolidasyon Dönemi: Faz 1'deki ilaçlara devam edilir. Kemoterapinin yoğunluğu azaltılarak hastaların tedaviyi ayakdan alması sağlanır.

Kötü prognoz kriterlerine sahip hastalarda idame tedavi öncesinde daha yoğun konsolidasyon tedavisi uygulanmaktadır. Yüksek risk grubuna sahip olan bu hastalara L-asparaginaz ve doksorubisin tedavisi verilmektedir ⁴⁹⁻⁵⁰.

Faz 3: Profilaksi (Koruyucu) Dönemi: İndüksiyon tedavisinden farklı ilaçlar kullanılır. Kemoterapiye ek olarak radyoterapi de uygulanabilir. Amaç blastik hücrelerin santral sinir sistemine yayılmasını önlemektir. Profilaksi, tanı ve tedavi esnasında SSS tutulumu her zaman gösterilemediği için ve kemoterapötik ilaçların kan-beyin bariyerini yeteri kadar geçememesi nedeniyle kullanılmaktadır. Tedavi lomber ponksiyon ile kemoterapötik ajanların beyin-omirilik sıvısına verilmesi ile yapılır. Bu tedavi şekli Faz 1 ve Faz 2 tedavi dönemleri içerisinde de uygulanmaktadır ^{1,46}.

Faz 4: İdame Tedavi: Tedavi şeması düzenli olarak uygulanan bazı hastalarda tedaviden belli bir süre sonra rölaps geliştiği görülmüştür. Bu hastaların, morfolojik olarak remisyonda olmasına rağmen, sitogenetik ve moleküler yöntemlerle hastalığının devam ettiği gösterilmiştir. Bu yüzden indüksiyon tedavisi sonrasında rölapsları önlemek amacıyla idame tedavi verilmelidir. İdame tedavi almayan veya düzenli bir şekilde kemoterapi verilemeyen hastalarda gelişen rölapsın tedaviye daha dirençli olduğu gösterilmiştir. İdame tedavi metotreksat ve 6-merkaptopürin ile uzun süreli olarak oral yoldan uygulanır. Bu tedavi farklı merkezlerde farklı sürelerde uygulanmaktadır. Kızlarda 18-24 ay, erkekler de 24-36 ay arasında değişmektedir. Erkeklerdeki rölaps oranı kızlara göre daha yüksek olduğundan idame tedavi süresi daha uzundur ⁵⁰⁻⁵¹.

2.1.7. Prognostik Faktörler

Tablo-2: ALL’de prognostik kriterler

Faktör	Düşük risk grubu	Yüksek risk grubu
Yaş	1-10 yaş arası	<1y ve >10y
Cinsiyet	kız	erkek
İrk	beyaz	siyah
Enfeksiyon	yok	var
İmmunolojik sınıf.	Pre-B ve genel ALL	Pre-T ALL, Pro-B ALL ve T hücreli
Beyaz küre	<30 000	>100 000
Miyeloid antijen	yok	var
Ekstrameduller hast.	yok	var
SSS tutulumu	yok	var
FAB subtip	L-1, L-2	L-3
4 haftada remisyon	var	yok
Sitogenetik	t(12,21)	t(9;22), t(1;19), t(4,11)

ALL’de tanı anında hastanın sahip olduğu klinik ve laboratuvar bulguları prognostik değer taşımaktadır. Bu prognostik kriterlere göre hastalar risk gruplarına ayrılmakta ve bu gruplara göre de tedavi protokolü uygulanmaktadır. ALL’nin prognozu; yaş, cinsiyet, ırk, LAP ve organomegalinin olması, mediastinal kitle, tanı anındaki lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi, FAB morfolojisi, sitogenetik, immün fenotipleme ve miyeloid antijenlerinin varlığına bağlı olarak değişir.

2.2. Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)

2.2.1. Epidemiyoloji

AML; kemik iliğindeki myelid seriye ait öncü (progenitör) hücrelerin, kontrolsüz çoğalması ile karakterize heterojen bir maliyn hastalık grubudur. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi olmasına rağmen, çocukluk çağı akut lösemilerinin %15-25'ni oluşturmaktadır. Çocukluk çağında lösemilere bağlı ölümlerin %30'unu oluşturur. Son 30 yılda tedavideki gelişmelere rağmen AML'deki hastalısız yaşam oranı %50'nin altındadır. Çocukluk çağında sık görüldüğü herhangi bir yaş dönemi yoktur. Doğumdan itibaren aynı sıklıkta rastlanır. Ancak neonatal dönemde ve adölesan dönemde AML insidansında ALL'ye göre artış görülmektedir ².

Yapılan bazı çalışmalar AML'li hastaların %25'nin myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı ile takip edildikleri göstermektedir ^{2,37}.

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda ortalama 3500 çocuğa lösemi tanısı konulmaktadır. Bunların da yaklaşık 500'e yakını AML tanısı almaktadır. AML'de kız erkek arasında görülme sıklığı açısından fark yoktur ⁵². Fakat ırk ve etnik gruplar arasında insidans açısından fark vardır. Siyah çocuklar da görülme sıklığı milyonda 5,8 iken, beyaz çocuklarda görülme sıklığı milyonda 4,8'dir. Asya toplumlarında insidansı daha yüksektir ⁵³⁻⁵⁵.

2.2.2. Patogenez

AML'nin patogenezinde genetik bilgiler çok iyi aydınlatılamamasına rağmen çevresel faktörler, kimyasal faktörler ve sonradan kazanılan predispozan faktörler önemli yer tutmaktadır. İyonize radyasyona maruz kalanlarda AML insidansı 10-20 kat daha fazla artarken, intrauterin dönemde iyonize radyasyona maruz kalanlarda, insidansda belirgin bir artış saptanmamıştır. II. Dünya Savaşı sırasında atom bombasına maruz kalan Nagazaki ve Hiroşima'da AML insidansında belirgin bir artış görülmüştür. İntrauterin dönemde annenin sigara ve marihuana kullanımı sonrasında AML gelişme riski artmaktadır. Bazı kimyasal toksinlere maruz kalan insanlarda AML insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında en sık karşımıza çıkan ajanlar; petrol ürünleri, benzen, insektisitler ve pestisit gibi 20. yüzyılda gelişen teknoloji ile ortaya çıkan maddelerdir ².

AML gelişiminde rol alan kesin bir genetik predispozan faktör bilinmemektedir. Buna rağmen yapılan çalışmalar sonrasında monozigotik ikizlerde AML görülme sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nadir görülen familial lösemide aile bireylerinde lösemi riskinin artmış olması genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. AML ile genetik bozukluk arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli hastalık Down

sendromudur. Bu hastalarda AML gelişme riski hayatın ilk üç yılında daha fazladır. Bunun yanında Fanconi aplastik anemisi, Bloom sendromu, Ataksi Telenjektazi, nörofibromatozis, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, İmmun disfonksiyon ve bazı iskelet displazilerinde de AML gelişme riski normal çocuklara göre daha yüksektir^{2,56}.

2.2.3. Morfolojik Sınıflandırma

Hastalığın sınıflandırılmasında ilk olarak 1976 yılında yapılan ve 1985 yılında tekrar düzenlenen French American British (FAB) klasifikasyonu kullanılmaktadır. FAB klasifikasyonunda AML 8 gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma spesifik, morfolojik, histokimyasal ve daha yakın yıllarda immünofenotipik ve sitogenetik özelliklere göre yapılmaktadır. Histokimyasal boyamalar ile morfolojik sınıflandırma AML'nin ALL'den ayrımında ve alt grupların belirlenmesinde gereklidir. Peroksidaz reaksiyonu miyeloid ve monositik öncü hücrelerdeki primer granüllerde (azürofilik granüller) pozitiftir. Ayrıca morfolojik olarak tespit edilen çomak şeklindeki granüllere de auer cisimcikleri adı verilir. AML-M2, M3 ve M5 altgruplarında auer cisimcikleri pozitiftir. Miyeloid seri öncü hücrelerinin sekonder granülleri olan intraselüler lipidler de sudan-black boyası ile pozitif olarak boyanırlar. Benzer miyeloid hücreler miyeloperoksidaz boyası ile de pozitif olarak boyanmaktadır. Nonspesifik esteraz boyası karakteristik olarak monositik hücrelerde pozitiftir². AML M6 ve AML M4Eo alt tipleri de Periodik Asit Schiff (PAS) ile pozitif olarak boyanabilir.

2.2.4. AML FAB Sınıflandırması

2.2.4.1. AML-Mo (Minimal farklılaşmış miyelositik lösemi): Tüm AML'lerin %2-3'nü oluşturur. Blastik hücreler büyük ve geniş görünümündedir. Lenfoid differansiasyon yokluğunda erken miyeloid hücrelerden köken alır. Kemik iliğinde %30'un altında miyeloblast olduğu için ilk başlarda miyelodisplastik sendrom (MDS) içerisinde sınıflandırılmıştır. MPO ve Sudan-black B boyalarının negatif olması, CD13, CD33, CD117 ve CD34 gibi miyeloid belirteçlerinin pozitif olması ile tanı konur.

2.2.4.2. AML-M1 (Olgunlaşmamış miyelositik lösemi): AML'li hastaların %20'ni oluşturur. Belli belirsiz azürofilik granüller ihtiva eder. Minimal differansiasyon bulguları mevcuttur. Olguların yarısında Auer cisimciği görülür. Kemik iliğindeki hücrelerin %90'ndan fazlası miyeloblastlardan oluşur. Noneritroid hücrelerin %10'undan azının promiyelositik veya genç safhada olması ile M2'den ayrılır. Blastlarda olgunlaşma bulguları görülür. %3'ünde MPO ve Sudan-black B pozitiftir. Kesin tanı elektron mikroskopik incelemede MPO boyasının pozitif olması ile konur.

2.2.4.3. AML-M2 (Olgunlaşmış miyelositik lösemi): Hücrelerin %30 ya da daha fazlası blastik özelliktedir. Tüm AML'li hastaların %30'unu oluşturur. Eozinofilik öncü hücreler artmıştır. Blastların boyut ve şekli değişkendir. Nükleolus belirgin, sitoplazma açık mavi görünümündedir. Yer yer auer cisimcikleri görülür. Pseudo-Pelger-Huet hücreleri ve hipogranüler nötrofiller artmıştır. MPO ve Sudan-black B kuvvetli pozitif iken, spesifik ve nonspesifik esteraz boyaları negatiftir.

2.2.4.4. AML-M3 (Promiyelositik lösemi): Tüm AML'li hastaların %10'unu oluşturur. Kemik iliğinde promiyelositlerin %30'un üzerinde olması ile kolayca tanınır. Promiyelositler normalden büyüktür. Biraz kaba yapıdaki azürofilik granüller nükleusu örtebilir. Auer cisimcikleri görülür. MPO pozitifdir. AML M3 tanısı konulan hastaların hemen hemen hepsinde t(15;17) pozitifdir.

2.2.4.5. AML-M4 (Miyelomonositik lösemi; AMMoL) : AML'li hastaların %25-30'unu oluşturur. Özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda görülme sıklığı daha yüksektir. Değişik oranlarda görülen granülositik ve monositik öncü hücrelerden oluşur. Monoblastlar periferik kanda kemik iliğine oranla daha yüksek oranda görülür. Bu hastaların periferik kanında monositoz vardır. Monoblastlar, miyeloblastlardan daha büyüktür ve değişen sayıda azürofilik granül içeren belirgin sitoplazmaları vardır. Nükleus oval-yuvarlak şekilde olup, ince kromatin ağı yapısına sahiptir. Tek ya da çok sayıda belirgin nükleolus içerir. Olguların %60'ında auer cisimciği görülür. AML M4'de miyeloid seriyeye ait blastlarda miyeloperoksidaz pozitifdir. İmmünofenotipik olarak CD13, CD15 ve CD33 pozitif olarak bulunur. Monositik blastlar da non-spesifik esteraz pozitifdir. Eğer eozinofil %5'den fazla ise M4Eo denir.

2.2.4.6. AML-M5 (Monositik lösemi; AMoL): AML'lerin %10'unu oluşturur. AML-M5'de sitogenetik olarak t(8;16) (11q23) anomalisi sık görülür. CD33 gibi miyeloid yüzey belirteçleri pozitif olarak bulunur. Nonspesifik esteraz boyası pozitifdir. M5a ve M5b olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

M5a: Kemik iliği hücrelerinin %80'nden fazlası immatür monoblastlardır. Bu hücrelerde auer cisimcikleri görülmez. Agranüler, bazofilik sitoplazmalı dantela gibi çekirdeği olan blastlardır.

M5b: %20'nin üzerinde promonositlerden oluşur. İnce azürofilik granüllü, gri-mavi renkli sitoplazması olan, katlanmış çekirdek içeren, daha olgun görünümdeki hücrelerdir. Periferik kanda monosit oranı kemik iliğinden daha yüksektir.

2.2.4.7. AML-M6 (Eritrolösemi; AEL): Çocukluk çağı AML'li hastaların %5'ni oluşturur. Erişkinlerde daha sık görülür. Miyeloblastlarda da belirgin artış görülür. Kemik iliğindeki hücrelerin % 50'sinden fazlasını eritroid öncü hücreler, %30'unu da miyeloblastlar oluşturur. Eğer miyeloblastlar %30'dan az ise tanı miyelodisplastik sendromdur (MDS). PAS genelde pozitifdir.

2.2.4.8. AML-M7 (Megakaryositik lösemi; AMegL) : Çocukluk çağı AML'li hastaların %5-10'nu oluşturur. Hücreler AML-M0'daki hücrelere benzer. İmmun fenotipik olarak megakaryositik belirteçlerden glikoprotein Ib (CD42b), IIb ve IIIa (CD41a) pozitif olabilir. Küçük yaşdaki AML M7'li hastalarda sitogenetik olarak t(1;22) pozitif olarak saptanabilir. Megakaryoblastların sitoplazması dar, irregüler görünümde olup psödopodlar ve sitoplazmik kabarcıklar içerir. Çekirdekleri homojen, yoğun kromatin yapıda olup, nükleolusları belirsizdir. İnce azurofilik granüller içerirler. Histokimyasal olarak PAS ve asit fosfataz pozitif olabilir ².

2.2.5. Klinik

AML'li hastalarda klinik belirti ve bulgular çok değişkendir. Bu klinik belirti ve bulgular, kemik iliğinin ya da diğer organların lösemik hücrelerce infiltrasyonu, normal kemik iliği elemanlarının azalması ve etkilenen diğer organların fonksiyonlarının bozulması sonucunda ortaya çıkar. AML'de ortaya çıkan ana klinik belirtiler ALL'de olduğu gibidir. Anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, cilt ve mukozalarda solukluk, çarpıntı ve dispne şikayetlerine sık rastlanır. Trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz ve nadiren de majör kanamalar (GİS, SSS vb) görülebilir. AML'li hastalarda lökosit sayısı yüksek olmasına rağmen fonksiyonel ve matür nötrofil sayısı genelde 1000/mm³'in altındadır. Nötropeniye bağlı olarak bu hastalarda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara sık rastlanır. Özellikle de kemoterapi sonrasında ve hastalığın ilk başlangıç döneminde mukozal bariyerlerin bozulmasına bağlı olarak hastaların deri, boğaz ve GİS'inde kolonize olmuş mikroorganizmalar, sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Tanı anında hastaların çoğunda (%60) ateş şikayeti vardır. Ateş enfeksiyona sekonder olabileceği gibi lösemik hücrelerden salgılanan pirojen maddelere bağlı da olabilir ².

AML'li hastaların %20 kadarında lösemik hücrelerin infiltrasyonu sonucunda kemik ve eklem ağrıları, sinovit ve eklemlerde şişlik şikayetleri olabilir. Hastaların yarısında görülen hepatosplenomegalinin nedeni organ infiltrasyonuna bağlı olabileceği gibi artmış metabolik aktivite veya artmış hücre yıkımına da bağlı olabilir. LAP'ye, ALL'deki kadar sık rastlanmaz (%10-20). SSS tutulumu da yine ALL'den daha nadirdir. Hastalarda kanama bozuklukları ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), AML M3 subtipinde daha sık

görülür. Bu hastalarda gastrointestinal sistemde yoğun mukoza kanamaları, santral sinir sistemi kanamaları, burun kanamaları ve menoraji görülebilir. Bunun sebebi promiyelositlerin granüllerinde mevcut olan yüksek seviyedeki tromboplastin aktivitesidir. Hastalara ilk olarak verilen indüksiyon tedavisi sırasında lösemik blastların yıkılmasına bağlı olarak DIC daha kötü bir hal alabilir^{2,57}.

Lösemili bir hastada periferik kanda beyaz küre sayısı 200 000/mm³'ün üzerine çıktığı zaman lösemik blastlar intravasküler olarak yumak halini alıp lökostaza neden olurlar. Yoğunlaşan hücreler koagülasyonu bozarak SSS veya akciğerlerde kanamalara yol açabilir. Lökostazlı hastalardaki blastlar beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek tıkanmalara, bunun sonucunda da enfarklara neden olabilir^{2,58}. Lökostazlı hastalarda görülen bir diğer komplikasyon da tümör lizis sendromudur. Parçalanmış lösemik blastlardan kaynaklanan intraselüler içeriklerin vücut tarafından hızlı bir şekilde metabolize edilememesi sonucunda gelişir. Bu durumda ortaya çıkan hiperürisemi, renal yetmezliğe neden olarak diğer metabolitlerinde atılımını azaltır. Kanda BUN artışı, hiperfosfatemi ve sekonder hipokalsemi de renal yetmezliği daha da kötüleştirir. Böyle durumlarda hastalar acil olarak diyalize alınmalıdır².

AML'li hastalarda miyeloblast ve monoblast içeren, özellikle deri, orbita, paranasal sinüsler, kemik, GİS, solunum sistemi, genitoüriner sistem, SSS ve lenf nodlarında tümoral oluşumlar görülebilir. Bu tümörler çok sayıda miyeloperoksidaz enzimi içerirler. Bu oluşumlara "*granülositik sarkom*" denir. Bu tümoral oluşumlar hastalığın ilk bulgusu olabilir^{2,37}.

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Hastaların karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve periferik yaymada görülen lösemik blastik hücrelerdir. Ancak %10-15 vakada normal periferik kan tablosu ile başvuran hastalar da olabilir. Anemi en sık ve en erken görülen bulgu olup normositik ve normokromiktir. Ancak eritrolösemide, makrositer görünümde olabilir. Trombosit sayıları da genelde 100 000/mm³'in altında seyrederek (%75). Bu trombositler dev görünümlü, granülden fakir ve disfonksiyoneldir. Lökosit sayısı düşük, normal veya yüksek olabilir. Tanı anında %50 hastada artmıştır. %20 hastada ise >100 000/mm³ olarak saptanır. Yukarıda da bahsedildiği gibi blastik hücrelerin parçalanmasına bağlı olarak bu hastalarda hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi görülebilir. AML M3 ve M5 tiplerinde DIC görülme riski diğer AML alt gruplarına göre daha yüksektir. Bu hastalarda trombositopeninin yanısıra hipofibrinojenemi, faktör V ve

faktör VIII konsantrasyonlarında azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde artış görülebilir ^{2,57,59}.

2.2.7. Tedavi

AML tedavisi ilk olarak 1960'lı yıllarda etkili antineoplastik ajanların bulunması ile başlamıştır. Tedavideki amaç lösemnin eradikasyonu ve hastaların hayatlarının normal şekilde sürdürülmesinin sağlanmasıdır. Tedavide kombine kemoterapi ile birlikte otolog ve allojenik kök hücre naklinin uygulanması ile başarı sağlanmıştır. Buna rağmen AML'de uzun süreli survi ancak %45-50 civarında olmuştur ⁵⁹⁻⁶⁰.

AML'de tedavi aşamaları ALL'de olduğu gibi remisyon-indüksiyon tedavisi ve ardından konsolidasyon ve SSS profilaksisinden oluşmaktadır. Birçok merkezde uygulanan idame tedavisi ile tedavi sona ermektedir. Tanı konulduktan sonra hastalara indüksiyon tedavisi başlanır. Remisyon ancak miyelosupresif sitotoksik ajanların kullanımı ile sağlanmaktadır. Bu ilaçlar yukarıda belirtildiği gibi geçici kemik iliği hipoplazisine neden olur. Bu hipoplazi sonucunda gelişen pansitopeni nedeni ile hastalarda enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu ilk tedavi sonrasında hastalar gelişen komplikasyonlar sonucunda kaybedilebilir. Hastaların remisyon-indüksiyon tedavisi esnasında başarılı bir şekilde remisyonla girmelerini engelleyen diğer komplikasyonları önlemek için verilmesi gereken destek tedavileri de çok önemlidir. Örneğin oral beslenemeyen hastaya total parenteral nutrisyon (TPN) ile beslenme desteği sağlanabilir ⁶⁰⁻⁶¹.

1960'lı yıllardan itibaren kullanılmaya başlanan sitarabin ve etoposid tedavisi ile remisyon süresi uzamıştır. Bu ilaçlara alternatif tedavi olarak kullanılan antrasiklin grubundan, idarubisinin tedaviye dahil edilmesinden sonra remisyon indüksiyonunda sağlanan başarı oranı artmıştır. Tüm bu çalışmalara rağmen AML'de remisyon oranı ancak %70-85'lere kadar çıkmaktadır. AML'de ALL'de olduğu gibi remisyon-indüksiyon tedavisi sonrasında postremisyon tedavisi (konsolidasyon) verilmeyen hastaların hemen hemen hepsinde rölaps olduğu görülmüştür. Konsolidasyon tedavisi sonrasında bile hastaların 2 yıllık yaşam oranı ancak %55-60 düzeyine yükselmiştir ⁶²⁻⁶³. Ancak kliniğimizde yatan hastalara uygulanan ve idarubisin içeren modifiye kemoterapi protokolü sonuçları ümit verici olup, başlangıç çalışmalarından 2 yıllık survi %70'in üzerindedir ⁶⁴.

2.2.8. Prognoz

Tablo-3: AML’de prognostik kriterler

Faktör	Standart risk grubu	Yüksek risk grubu
Yaş	2 yaş üstü	2 yaş altı
Enfeksiyon	yok	var
Beyazküre	<25 000	>100 000
Serum LDH	normal	yüksek
Ekstramedüller hast.	yok	var
SSS Tut.	yok	var
Auer rod	var	yok
Eozinofil	var	yok
FAB subtip	M1,M2,M3,M4Eo	Diğer subtipler
15.gün Kİ blast %	%5 altında	%5’den fazla (M3 hariç)
Sitogenetik	t(8;21), t(15;17) Inv(16)	t(9;11), t(9;22), trizomi-5 trizomi-8, trizomi-7
MDR-1 blast	yok	var
Sekonder AML (MDS’ye sekonder)	yok	var

Ayrıca tedaviye görede risk grupları sıralanabilir. Özellikle FAB sınıflamasına göre risk gruplarının belirlenmesi önemlidir (Tablo-4)

Tablo-4: Tedaviye göre risk grupları

Düşük Risk : 6 yıllık survey %80 ve üzerinde

- FAB M1 (Auer rods’lara sahip)
- FAB M2 (BK <20 000)
- FAB M3 (Akut promiyelositik)
- FAB M4 Eo (Kİ’de eozinofil %3 yada daha fazla)
- FAB M6

Yüksek Risk : 6 yıllık survey %45 ve altında

- FAB M1 (Auer rods yok)
- FAB M2 (BK >20 000)
- FAB M4 (Kİ’de eozinofil %3’den az)
- FAB M7

2.3. Lösemilerde Minimal Rezidüel Hastalık

Son yıllarda lösemilerin tedavisinde çok önemli gelişmeler olmasına rağmen rölapslar hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kemik iliğinde blast oranı %5'in altında olan hastalar remisyonda kabul edilir. Remisyonda olduğu kabul edilen bir hastanın kemik iliği incelemesinde görülen blastların normal olup olmadığına (tedavinin seyri sırasındaki prekürsör hücreleri mi, yoksa lösemik blastlar mı) sadece morfolojik yapılarına bakarak karar vermek mümkün değildir. Bu amaçla yapılan birçok immunolojik ve genetik çalışma ile morfolojik olarak remisyonda kabul edilen hastaların kemik iliğinde hala lösemik rezidüel hücrelerin olduğu saptanmıştır. Hasta klinik ve hematolojik olarak remisyonda kabul edildiği dönemde kemik iliğinde veya vücudun herhangi bir yerinde tespit edilen lösemik hücrelere MRH denir. Günümüzde tedavi sonrası rölapsa yol açan en önemli sebebin MRH olduğu düşünülmektedir⁶⁵. Bu rezidüel hücrelerin saptanması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar morfolojik yöntemler, immunobiyolojik analizler, sitogenetik yöntemler ve moleküler çalışmaları kapsamaktadır. Son yıllarda bunların içerisinde en değerli olanı moleküler çalışmalardır. MRH, tedavi süresince ve sonrasında rölaps riski hakkında fikir vermektedir. Ayrıca tedavinin yönlendirilmesinde de önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kemoterapi sonrasında veya transplantasyon sonrasında rezidüel hücreleri saptayabilen duyarlı yöntemler klinik olarak çok önemlidir^{8,34}.

Minimal rezidüel hastalığın tespitinde kullanılan yöntemler;

1. Morfolojik Analizler; Kemik iliğinin morfolojik analizinde blastların tanımlanabilmesi için en az %1-2 oranında bulunması gerekmektedir. Hücre konsantrasyonu sitosantrifüj yöntemi ile artırılmaya çalışılsa da, morfolojik analizler MRH'nın saptanmasında duyarlı bir yöntem değildir.

2. İmmunolojik Analizler; Hematopoetik hücrelerdeki yüzey antijenlerinin kullanılmasına dayanan immunolojik analizler, ALL ve AML'nin MRH tanısında hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Hematopoetik hücrelerin bazı yüzey antijenleri ile lösemik blastlardaki yüzey antijenlerinin aynı olması MRH'nin tespitini zorlaştırmakta ve spesifitesini azaltmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sadece blastik hücrelere özgü yüzey antijenlerinin bulunması ile testin duyarlılığı artmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda

“*flow cytometry*” yöntemiyle ancak kemik iliğinde blastik hücreler ortaya çıktıktan sonra MRH'nın tespit edilebildiği görülmüştür. Bu yüzden MRH'nın tespitinde immunolojik yöntemlerin duyarlılığı düşüktür⁶⁶.

3. Sitogenetik Yöntemler; Genelde lösemilerde tek bir anormal karyotipik yapı bulunur. Bu anormal karyotipin lösemi gelişiminde primer rol aldığı düşünülmektedir. Lösemik hücrelerin sayısal veya yapısal anomalileri, tanı konulmasında ve klinik seyrinin izleminde kullanılmaktadır. Burada flow karyotip yöntemi ile hücrenin metafaz safhasındaki tüm kromozom anomalileri tanınabilir (sadece resiprokal translokasyonlar hariç). Kromozom spesifik problemlerle yapılan floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile hem metafaz hem de interfaz safhasındaki tüm kromozomal anomalilerin tanısı mümkündür. FISH analizi tümöre özgü karyotipik anomalilerin saptanmasında sitogenetik yöntemlere göre daha hızlı, hassas ve güvenilirdir. Örneğin ALL'li hastaların %40'nda görülen hiperdiploidi FISH yöntemiyle saptanabilir. Fakat FISH yönteminin MRH tanı ve takibinde hassasiyeti düşük olarak tespit edilmiştir. Bu yüzden MRH'da kullanımı kısıtlıdır. Sitogenetik yöntemler MRH'da kullanılacak bir yöntem olmasına rağmen, çalışmanın zorluğu ve remisyondaki kemik iliğinde karyotipik anomalilerin tespitinin zor olması nedeniyle MRH'da kullanımını kısıtlamaktadır^{33, 67, 68}.

4. Moleküler Analizler; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), günümüzde MRH tanısında kullanılan en önemli moleküler analiz yöntemidir. Bu yöntem 1/100 000-1/1 000 000 lösemik hücreyi gösterebilecek duyarlılıktadır. İlk olarak 1986 yılında Zehnauer ve 1987 yılında Wright ve arkadaşları tarafından rekombinant DNA tekniğinin kullanılması ile bu yönde çalışmalar başlamıştır^{6,69,70}.

PCR yöntemi ile nükleik asit dizisi içinde analizi istenen bölge seçilerek çoğaltılabilir. Seçilen DNA'dan transkripsiyon sonrasında mRNA oluşur. Bu mRNA'dan intron bölgelerinin çıkarılması sonucunda revers transkriptaz enzimi ile tekrar DNA elde edilir. Bu DNA'ya cDNA denir. Bu yöntemde de Real Time-PCR denir. Bu yöntem sadece DNA'da bulunan mutasyonları değil, lösemik klonun dinamizmini de açıklar. Hedef dizinin RNA olduğu durumlarda da “*nested PCR*” yöntemi ile RNA kalıp olarak kullanılarak cDNA elde edilerek MRH tanısında kullanılmaktadır. Birçok lösemik kromozomal translokasyon PCR analizine uygundur^{6,70}.

Pediyatrik B-ALL'li hastalarda t(12;21) RT-PCR yöntemi ile bakılmakta olup tanı anında pozitif hastaların prognozunun daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda pediyatrik B-ALL'li hastaların %20-30'nda t(12;21) pozitifliği gösterilmiştir. Yine pediyatrik B-ALL'li hastalarda t(1;19), t(4;11), t(9;22) pozitifliğine rastlanmaktadır. Bu üç

translokasyon bozuklukları ortalama olarak %30-45 hastada pozitif olarak tespit edilmektedir. Bu translokasyon bozukluklarının pozitif olduğu hastaların prognozlarının kötü olduğu görülmüştür.

Pediyatrik Akut Miyelomonositik Lösemide (AML-M4) nested-PCR ile 16. kromozomda perisentrik inversiyon [inv(16)] görülür. AML-M4'lü inv(16) pozitif hastaların prognozlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. Akut promyositik lösemili (AML-M3) hastalarda t(15;17) pozitifliği %100 oranında görülmektedir. Pediyatrik AML'li hastalarda t(8;21) ve t(9;22) bozukluğuna da nadir olarak rastlanmakta olup, kötü prognoz kriteri olarak gösterilmektedir⁷.

MRH hassas bir teknikte saptandığı takdirde, tedavi süresi her hastaya göre bireyselleştirilebilir. Örneğin MRH pozitif, rölaps riski yüksek hastalara KHN önerilmektedir. Kemoterapi esnasında MRH negatifleşen hastalara da uzun süreli sitotoksik tedavinin gereksiz olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden tanı anında PCR ile elde edilen karyotip bozukluğu takipde önem kazanmaktadır. Lösemi tedavisinde başarısızlık, remisyon sağlanamamasından değil, remisyonun kalıcı olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden rölaps riski yüksek hasta grubunun erken tanınması ve uygun tedavilerle olası rölapsın engellenmesi günümüz tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

2.4. Kromozom Kusurlarında Terminoloji

Sitogenetik analizlerde görülen kromozom kusurları genelde tüm dünyada kabul görmüş olan ISCN (International System for Cytogenetic Nomenclature)'e göre tarif edilmektedir. Buna göre bir hücre karyotipi yazılırken önce kromozomun sayısı, sonra seks kromozomları, daha sonrada eksilen ya da ilave olan kromozomlar yazılır. Son yazılan eksilen veya ilave kromozom önüne “-” veya “+” konulur. Kromozomların kısa kolu “p”, uzun kolu ise “q” ile gösterilir. Ayrıca anormal kromozom tanımlanırken ilk parantezde yapısal bozukluk gösteren kromozomların numaraları yazılır [t(9;22) gibi]. İkinci parantezde ise bozukluğun olduğu kromozomun kısa yada uzun kolu belirtilir.[t(9;22)(q34;q23)]⁶⁸.

Kanser hücrelerinde değişik oranlarda farklı kromozom bozuklukları görülebilmektedir. Bu bozukluklar kompleks karyotipik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır. En sık olarak görülen kromozom değişikliği ise translokasyonlardır.

Translokasyon; tanım olarak yer değiştirme anlamına gelir. Bir kromozomdan kopan parçanın farklı bir kromozoma yerleşmesi sonucunda ortaya çıkar. Translokasyonlar 3 grup içerisinde incelenir.

a) Resiprokal translokasyon (Karşılıklı translokasyon); Homolog ya da homolog olmayan kromozomlardan kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesine denir.

b) Sentrik kaynaşma tipi translokasyon; Homolog olmayan özel tip bir resiprokal translokasyon tipidir.

c) İnsersiyonel translokasyon (transpozisyon); Homolog olmayan iki kromozomdan birinde iki noktadan kırılma olurken, diğer kromozomda ise bir noktada kırılma oluşur. İki noktadan kopan parçalar tek kırılma olan kromozoma yapışır.

Delesyon; Kromozomun herhangi bir segmentinin kaybolması ile oluşan genetik madde eksilmesidir.

İnversiyon; Kromozomun iki noktadan birden kopması ve bu kopan parçanın kendi ekseninde 180° dönerek yine eski yerine yapışmasıdır.

Duplikasyon; Kromozomun herhangi bir segmentinin iki katına çıkması ile oluşan mutasyon tipidir.

2.5. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Görülen Kromozom Kusurları

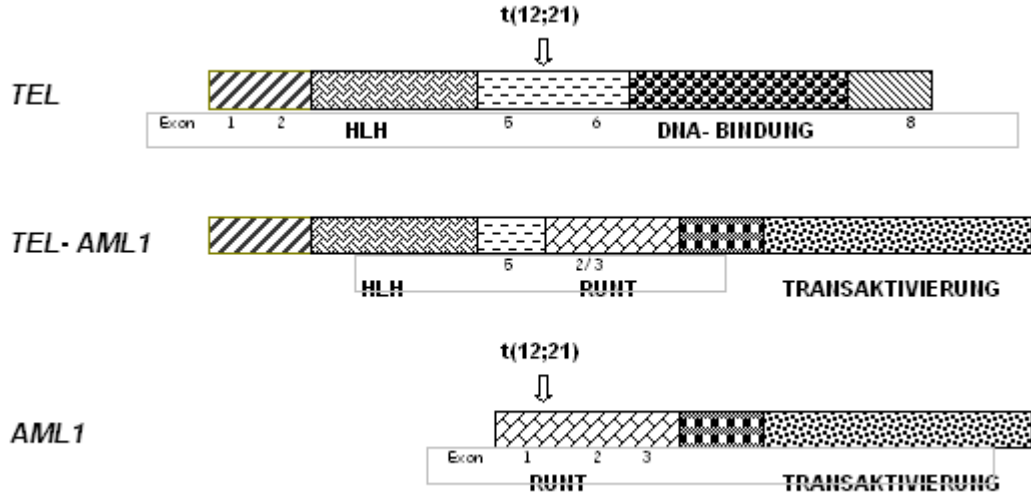
2.5.1. Translokasyon (12;21): t(12;21)(p13;q22): TEL-AML1 geni

İlk olarak 1994 yılında Romano ve arkadaşları tarafından çocukluk çağı ALL'lerinde sitogenetik yöntemlerle gösterilemeyen yeni bir translokasyon olarak tanımlanmıştır. Bu translokasyon ilk olarak FISH yöntemiyle, ilerleyen yıllarda ise RT-PCR ile gösterilmiştir⁷¹. 12. kromozomun kısa kolunun 13. lokalizasyonundaki TEL (Translocation Ets Leukemia) geni ile 21. kromozomun uzun kolunun 22. lokalizasyonundaki AML-1 (Acute Miyeloid Leukemia-1) geni arasındaki translokasyon sonucunda oluşur. TEL geninin amino terminali ile AML1 geninin başlangıç kodonu arasında yer değişimi olur (Şekil-1). TEL geni DNA bağlayıcı bir proteindir. AML1 geni ise transkripsiyonel faktörü kodlar. TEL geninin delesyonu sonucunda da RT-PCR ile t(12;21) pozitifliği görülebilir. TEL geni delesyonunun sıklığı t(12;21) pozitif hastalarda %8,6 ile %87,5 arasında değişmektedir⁷².

21. kromozomdaki AML1 geni t(12;21) haricinde 8. kromozomdaki ETO geni ile de translokasyon yapar. Bu translokasyon sonucunda t(8;21) oluşur ve daha çok AML'li hastalarda özellikle de AML-M2'de görülmektedir.

TEL-AML1 geni FAB sınıflamasına göre ALL-L1 ve ALL-L2'de daha sık görülmektedir. Nadir olarak Juvenil Miyelomonositik Lösemili (JMML) hastalarda da görülebilir. B prekürsörü ALL'de özellikle de CALLA (+) ALL subtipinde daha sık görülmektedir. Tanı anında beyaz küre sayısı %60 hastada 20 000/mm³'nin altındadır. %75'den fazlası 5 yaş altındadır. İnfantlarda nadiren saptanır. İmmun fenotipik olarak B

hücreli lösemilerde olduğu gibi CD10, CD19 ve CD22 yüzey antijenleri pozitifdir. Daha az olarak CD20, CD45, CD135, CD34 ve HLA-DR pozitif olabilir. Bunlara ilave olarak miyeloid özellikteki CD13, CD33 ve CD65’de eksprese edebilirler⁷³.



Şekil-1:TEL-AML1 füzyon transkriptinin şeması

TEL-AML1 geni B ALL’li hastalarda en sık görülen kromozomal bozukluktur. Nadiren Pre-B ALL ve Pro-B ALL’li hastalarda da TEL-AML1 geni pozitif olabilir. Çocukluk çağı ALL’lerinde sıklığı %13-40 arasında değişmektedir. İngiltere, A.B.D, Avustralya, Japonya, Tayvan ve Brezilya’da ALL’li çocuklarda yapılan çalışmalarda ortalama sıklığı %20 oranında saptanmıştır⁷⁴⁻⁷⁹. İspanya ve Japonya’da yapılan farklı çalışmalarda ise sırasıyla %3 ve %9,5 oranında tespit edilmiştir. Bu oran ırk, coğrafi bölge, çalışma teknikleri ve seçilen hasta grubuna göre değişir⁸⁰. Bu yönde Zen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 58 ALL’li hastanın 11’nde TEL-AML1 geni pozitif olarak saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı 4,8 olarak bulunmuştur. Beyaz küre sayısı da ortalama 44,270/mm³ olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada TEL-AML1 geninin kız hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür⁸¹. Malezya’da farklı etnik gruplar arasında yapılan bir çalışmada TEL-AML1 geni Malezya asıllı hastalarda %53,4, Çin’lilerde %26, Hindistan’lılarda %11 oranında saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda t(12;21) pozitifliğinin farklı etnik kökenlerde değişik oranlarda görüldüğü saptanmıştır⁷³. Ülkemizde ise Özbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görülme sıklığı, diğer çalışmalarla benzer oranda tespit edilmiştir (%20,1). Bu hastalar içerisindeki 8 infantın hiçbirinde TEL-AML1 genine rastlanmamıştır. TEL-AML1

pozitif hastaların hepsinin B hücreli ALL olduğu ve genelde 2-6 yaşları arasında yoğunlaştığı görülmüştür. Bu hastaların tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir ⁸².

Yapılan çalışmalar sonucunda TEL-AML1 geni pozitif hastalarda remisyon oranı %70-100 arasında değişmektedir. Tedaviye yanıt oranının yüksek olması, tedavi sonrası uzun süreli remisyon ve düşük orandaki rölaps t(12;21)'nin iyi prognoz göstergeleridir. TEL-AML1 pozitifliğinin ALL'li hastalarda sık görülmesi ve prognozunun da iyi olması nedeni ile MRH takibinde iyi bir kriterdir. Bu yüzden tüm ALL'li hastalarda rutin olarak t(12;21) çalışılması önerilmektedir.

2.5.2. Translokasyon (1;19): t(1;19)(q23;p13): E2A-PBX1 geni

t(1;19) geni ilk olarak 1982 yılında Japon bilim adamları tarafından ALL'li bir hastada tanımlanmıştır ⁸³. 19. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan E2A geni ile 1. kromozomun uzun kolu üzerindeki PBX1 geni arasında gerçekleşen translokasyondur. Oluşan yeni gene E2A-PBX1 füzyon geni denir. Bu genler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda kesin olmamakla birlikte, E2A geninin özellikle B hücrelerinin farklılaşmasında görev aldığı saptanmıştır ⁸⁴.

t(1;19), ALL'li hastaların yaklaşık %5'inde pozitif bulunmuştur. Genellikle pre-B (%80) ve CALLA fenotipleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca null ALL, ALL-L3 ve AML'de de pozitif olabilir. İmmunolojik olarak CD9 %90 oranında pozitifdir. CD10, CD19, CD20 ve CD22 de pozitif olabilir. CD21 ve CD34 negatiftir ⁸⁵.

1993 yılında Borowitz ve Izralli'nin yaptığı iki ayrı çalışmada kromozom analizi ile bu translokasyon bozukluğunun %50'sinin gözden kaçabildiği saptanmıştır. FISH yöntemi ile E2A-PBX1 füzyon geninin varlığı ortaya konmuştur. İlerleyen yıllarda E2A-PBX1 geni, RT-PCR gibi moleküler tekniklerin gelişmesi ile hem daha hızlı saptanır hale gelmiş, hem de MRH takibinde kullanılmaya başlanmıştır ⁸⁶⁻⁸⁷.

t(1;19)'un iki sitogenetik varyantı vardır. Dengeli translokasyonda, 1. kromozom ile 19. kromozom arasında genetik maddede kayıp veya eklenme yoktur. Daha sık görülen dengesiz translokasyonda ise [-19, +der(19) t(1;19)] ayrılması sonucunda 1. kromozomda kayıp olmuştur. Kalan normal kromozomun ikinci kopyası ise 1. kromozomda trizomi oluşturmuştur. 19. kromozomda ise monozomi olmuştur. Dengesiz translokasyon klonal gelişme sonucunda ortaya çıkar. Çünkü bazen aynı hastada dengeli ve dengesiz translokasyon bir arada bulunabilir ⁸⁵.

t(1;19) pozitif hastalarda tedavi sonrası remisyon riski düşük ve remisyonunda kalma süreleri de kısadır. Bu hastalar, t(1;19) pozitifliği ile beraber yüksek lökosit sayısı, SSS tutulumu ve beyaz ırk haricinde görülme gibi yüksek risk kriterlerine sahiptir. Ayrıca t(1;19)

pozitifliği Pre-B ALL'li hastalarda daha fazla görülmesi de yüksek risk kriteri olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmalar sonucunda t(1;19)'un gerçekten kötü bir prognostik kriter mi, yoksa eşlik eden diğer prognostik değerlere bağlı olarak mı kötü prognozlu olduğu kesin değildir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada bilinen kötü prognostik faktörler dikkate alındığında, t(1;19) varlığının bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur⁸⁵⁻⁸⁶.

Yapılan çalışmalar sonucunda dengesiz translokasyonun, dengeli translokasyona göre tedaviye daha iyi cevap verdiği görülmüştür. Ancak St. Jude ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dengeli ve dengesiz translokasyonların prognoz açısından birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır. Her iki durumda da ortaya çıkan E2A-PBX1 füzyon proteinleri arasında fark yoktur⁸⁸.

İtalya'da yapılan bir çalışmada t(1;19) pozitif 6 hasta, MRH yönünden RT-PCR ile takip edilmiştir. 5 hastada MRH saptanmazken, bir hastada MRH tespit edilmiştir. MRH tespit edilen hasta, 7 yıl boyunca izlenmiş ve remisyonda olduğu görülmüştür⁸⁹. Japonya'da yapılan bir çalışmada MRH pozitif 11 hastanın 6'sında kısa süren remisyondan sonra rölaps geliştiği tespit edilmiştir⁹⁰.

Sonuç olarak; t(1;19) pozitifliği MRH takibinde iyi bir kriterdir. Moleküler yöntemlerle remisyondaki hastada negatif iken pozitifleşmesi rölaps olacağını gösterir. t(1;19) pozitif hastalarda yapılan kombine yoğun kemoterapi tedavilerine rağmen remiyon olmadığı, remisyona giren hastaların da uzun süre remisyonda kalmadığı görülmüştür. Bu sonuçlarla t(1;19) pozitifliği kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmektedir⁸⁵.

2.5.3. Translokasyon (4;11): t(4;11)(q21;q23): ALL1-AF4 geni

İlk olarak 1979 yılında Prigogina ve arkadaşları tarafından ALL'li hastalarda tanımlanmıştır⁹¹. Daha sonra, Vandan Berge ve arkadaşları tarafından da daha detaylı bir şekilde gösterilmiştir. 4. kromozomun uzun kolundaki ALL1 geni ile 11. kromozomun uzun kolundaki AF4 geni arasında gerçekleşen bir translokasyondur⁹². ALL1-AF4 geninin varlığı sitogenetik analizlerle normal karyotip olarak değerlendirilirken, RT-PCR ile saptanabilmektedir. Bu sonuç da yine moleküler yöntemlerin sitogenetik yöntemlere göre daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

III. Workshop on Chromosomes'da t(4;11), 157 pediatrik ALL'li hastanın 9'nda (%5,7), 172 erişkin ALL'li hastanın 9'nda (%5,2) pozitif olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda t(4;11)'in, yenidoğan döneminden erişkin dönemine kadar olan yaş periyodunda görülebileceği belirtilmektedir. En sık 2 yaş altı ALL'li çocuklarda görülür. III. Workshop on Chromosomes'da görülen t(4;11) pozitif çocukların median yaşı bir olarak tespit edilmiştir⁹³.

Lund'ın yaptığı sınıflamaya göre, sitogenetik kusuru olan lösemili hastalar içerisinde saptanan en küçük median yaş grubudur ⁹⁴. Lambert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da t(4;11) pozitif hastaların %50'nin 2 yaş altında olduğu saptanmıştır. Bu olgularda, lökosit sayıları çok yüksek bulunmuştur. SSS tutulumu ve organomegaliye de daha sık rastlanmaktadır ⁹⁵. Ayrıca t(4;11) pozitif hastalarda lenfoid blastlara ilaveten monositoid blastlar da görülmektedir. Parkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 ALL1-AF4 pozitif hastadan iki tanesinde hem lenfoid, hem de monositoid blastlar tespit edilmiştir. Bu hastaların takipleri sırasında rölaps geliştiği ve blastların monoblastik karakter kazandığı saptanmıştır ⁹⁶. Strong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da t(4;11) pozitif bir lösemi olgusunun hem lenfoid hem de miyeloid özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla t(4;11) pozitif lösemilerin, çok erken B öncü hücrelerinden köken aldığı ve hem lenfoid hem de miyelomonositik morfolojilere farklılaşabildiği görülmüştür. Bu özelliği ile lösemilerde görülen diğer karyotipik anomalilerinden ayrılmaktadır ⁹⁷.

t(4;11) pozitif lösemilerin immun fenotipik olarak özellikleri genelde B hücreli lösemilere benzer. TdT, HLA-DR, CD19 ve CD9 pozitiftir. CD 10 yüzey ve sitoplazmik immunglobulinler negatiftir. Ayrıca ağır zincir immunglobulin gen aranjmanları saptanabilir. Ancak prognozları kötüdür. Tedavi sonrası remisyona girme oranı yüksektir. Fakat uzun süre remisyonda kalma oranı düşüktür. Kemoterapi ile median survi 9 ay kadardır. Ancak daha yoğun kemoterapi alan olgularda ve yaşı 1-9 arasındaki çocuklarda, prognoz daha iyi olduğu görülmüştür ^{93,97}.

Yapılan bir çalışmada ALL1-AF4 pozitif saptanan 20 ALL'li hastanın 10'unu, 1-10 ay arasında kaybedilmiştir. Dokuzu ise ortalama 26 ay remisyonda kalmış ve remisyondaki hastaların 4'üne kemik iliği nakli yapılmıştır. Rölaps tespit edilen olgularda konvansiyonel kemoterapi ile ikinci kez kalıcı remisyon elde edilememiştir ⁹⁸. 1995 yılında Cimino ve arkadaşlarının lösemiler üzerinde yaptığı çalışmada t(4;11) pozitif 12 olgu değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 11'ne yoğun indüksiyon tedavisi verilmiştir. Olgulardan üçünde tedaviye direnç gelişmiş, dördünde ise 12 ay içerisinde rölaps tespit edilmiştir. 5 hasta da ise 32 ile 61 ay arasında değişen sürede tam remisyon sağlanabilmiştir ⁹⁹.

Yapılan çalışmalar sonucunda t(4;11)'in, özellikle mixlineage ALL'de (MLL) pozitif olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası t(4;11) negatifleşen ve takipde negatifliği devam eden hastalarda rölaps olmadığı görülmüştür. Remisyona girmeyen tedaviye dirençli hastalarda da t(4;11)'in negatifleşmediği saptanmıştır. ALL'li hastalarda özellikle de bifenotipik karakterdeki ALL'lerde t(4;11) pozitifliği, MRH'nın iyi bir göstergesidir. Pozitif hastalar bifenotipik olması nedeni ile kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmektedir ^{65,99}.

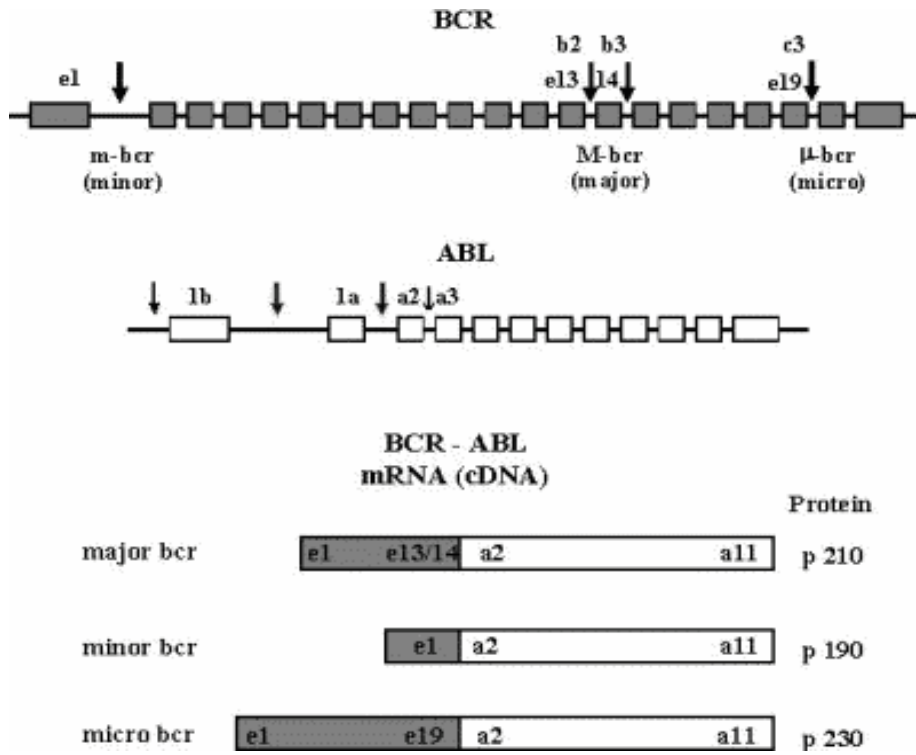
2.5.4. Translokasyon (9;22): t(9;22)(q34;q23): BCR-ABL geni

Philadelphia kromozomu ilk olarak 1960 yılında Nowell ve Hungerford tarafından kromozom bantlama yöntemi ile gösterilmiştir³. Bu kromozomun lösemilerle ilişkisi 1973 yılında Rowley tarafından tanımlandı. Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile bu translokasyon bozukluğunun aydınlatılması hız kazanmıştır¹⁰⁰. 1984 yılında Groffen ve arkadaşları kromozom 9q34 üzerindeki ABL genini ve kromozom 22q11 üzerindeki BCR bölgesini tanımlamışlardır. Böylece 22. kromozom üzerinde BCR-ABL ve 9. kromozom üzerinde ABL-BCR hibrit genleri belirlenmiştir (şekil-2). BCR-ABL protein ekspresyonu sonucunda lösemi gelişmektedir¹⁰¹. İyonize radyasyon bu translokasyon gelişimini uyarmaktadır. Radyasyona bağlı DNA'daki kırılmalar sonucunda bu iki gen arasında translokasyon gelişir¹⁰².

Philadelphia kromozomu, KML dışında ALL'li hastalarda da görülmektedir. Çocukluk çağı lösemilerinde %5 civarında görülürken, erişkin tip ALL'de ise ortalama %25 civarında görülmektedir. Rölaps ALL'li hastalarda bu oran %17'lere kadar çıkmaktadır. Çocukluk çağı ALL'li hastalarda indüksiyon tedavisi ile %99'a yakın oranda remisyon sağlanmaktadır¹⁰³. Sağkalım ise %70-80 civarındadır. Erişkinlerde ise sağkalım oranı %35-75 arasında değişmektedir. Philadelphia pozitif hastalarda kemoterapiye erken dönemde direnç gelişmektedir¹⁰⁴.

Philadelphia kromozomu ALL-L1'de daha sık görülür. Ancak Ribero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada philadelphia pozitif 50 vakanın %48'nin ALL-L2 subtipinde olduğu tespit edilmiştir. Philadelphia pozitif hastalar çoğunlukla erken B hücre fenotipindedir. Genellikle common ALL antijeni pozitifdir. Nadir olarak T hücre fenotipli hastalarda da pozitif olabilir. Ayrıca mixlineage ve pluripotent hücrelerde de görülebilir¹⁰⁵.

ALL'de görülen t(9;22) ile KML'de görülen t(9;22) arasında sitogenetik yöntemlerle fark saptanamazken, moleküler yöntemlerle farklı kırılma noktalarının olduğu tespit edilmiştir. KML'de görülen t(9;22)'de kırılma noktası M-BCR (Major Breakpoint Cluster Region) bölgesindedir ve BCR-ABL P210 ile füzyon proteini oluşturur. ALL'de görülen t(9;22)'de ise BCR kırılma noktası, Intron I'da ya da P190 füzyon proteinindedir. Erişkin ALL'li hastalarda görülen P210 ve P190 şimerik proteinlerin biyolojik aktivitesi farklıdır¹⁰⁶. Buna rağmen bu hastaların remisyon süreleri ve survileri arasında fark görülmemiştir. M-BCR geni düzenlenmesi ALL'li hastalarda sadece blastik hücrelerde görülürken, KML'li hastalarda ise tüm hematopoetik hücrelerde görülür¹⁰⁷. Philadelphia pozitif ALL'li hastaların 2/3'nde ikinci bir kromozom anomalisi vardır ve bu hastaların prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür¹⁰⁸.



Şekil-2: BCR-ABL füzyon geninin şeması

Akut dönemde philadelphia pozitif KML'li hastalar ile ALL'li hastaların ayırımında rol alan kriterler şunlardır;

1. Sitogenetik olarak KML'de görülen philadelphia kromozomu hemen hemen tüm metafazlarda görülürken, ALL'de ise normal ve philadelphia pozitif metafazlar birarada saptanır.

2. KML'de tanı anında %70 oranında izokromozom 17q ve/veya 8. kromozomun trizomisi görülür. Bu oran ALL'de daha düşüktür (%9).

3. Philadelphia pozitifliği KML'de indüksiyon tedavisi ile azalmasına rağmen devam eder. ALL'de ise indüksiyon tedavisine yanıt alındığında philadelphia kromozomunun negatifleştiği görülür⁵.

Philadelphia pozitifliği çocukluk çağı ALL'lerinde kötü prognoz kriteridir. Klinik olarak yapılan çalışmalarda bu hastaların median yaşlarının 9 olduğu görülmüştür. SSS tutulumunun tanı anında sık olduğu saptanmıştır. Lökosit sayısının da yüksek (>50 000) olduğu tespit edilmiştir. Ribeiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bu hastalarda görülen lökosit yüksekliğini desteklemiştir (>50 000/mm³). Yine bu çalışmada median yaş 7,9 olarak bulunmuştur¹⁰⁹.

Philadelphia pozitif ALL'li hastalarda yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile birlikte %70'lere ulaşan oranda kür elde edilmiştir. Risk grubuna göre belirlenen kemoterapi protokollerine yanıtın değişken olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda zaman içinde yüksek rölaps riski ve tedavi yetersizliği gözlenmiştir. Bu nedenle bazı çalışma grupları bu hastalara allogenik kök hücre nakli (AKHN) önermektedir. St. Jude's grubunun yaptığı çalışmada philadelphia pozitif, beyaz küre sayısı <25 000 olan hastalarda hastalıksız yaşam oranı %70'in üzerinde bulunmuştur. Bu hastalar Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) tedavi protokolünde prednizolona iyi yanıt vermiştir ¹⁰⁵. 1986-1996 yılları arasında yapılan bir çalışmada BK>100 000/mm³ ve 15 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye cevabın daha az olduğu görülmüştür. Yüksek risk grubundaki BCR-ABL geni pozitif ALL'li hastaların tedavilerinde, BFM tedavi protokolüne antrasiklin eklenmesi ile kemoterapiye yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır ¹¹⁰. BCR-ABL geni pozitif kemoterapiye dirençli hastalarda en iyi tedavi yaklaşımı allogenik kök hücre naklidir. Transplant ilişkili mortalite oranı %20, transplantasyon sonrası rölaps da %20 oranındadır. AKHN öncesi MRH moleküler seviyede tespit edilmelidir. Transplant öncesi MRH seviyesi yüksek ise AKHN sonrası rölaps oranının da yüksek olduğu görülmüştür ¹⁰¹.

Tüm kemoterapi protokollerine rağmen t(9;22) pozitif ALL'de %10-20 vakanın tedaviye dirençli olduğu gösterilmiştir. Son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalarda BCR-ABL geni pozitif ALL'li hastalarda imatinib tedavisi ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu ilaç 2 fenil-amino-pirimidin derivativesidir. BCR-ABL eksprese eden hücrelerde üç şekilde etki eder. Bunlar; BCR-ABL inhibisyonu (otofosforilasyon ve substrat fosforilasyonla), proliferasyon inhibisyonu ve apoptozisdir ¹¹¹⁻¹¹². Champagne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BCR-ABL geni pozitif ALL'li çocuklarda imatinib kullanımının güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır. Bu yönde yapılan çalışmalar BCR-ABL geni pozitif ALL'li hastalarda, imatinibin tek başına en etkili ilaç olduğunu göstermektedir ¹⁰².

Tanı anında PCR ile philadelphia kromozomu pozitif saptanan hastalarda kemoterapi ile negatifleşme olabilir. Takipte tekrar pozitifleşme olan vakalarda, ortalama 3-9 hafta içinde hematolojik rölaps görülmüştür ¹¹³. Kök hücre nakli sonrasında philadelphia pozitifliği devam eden hastalarda da, ortalama 3-9 hafta içinde hematolojik rölaps olabilir. Philadelphia kromozomu, MRH takibinde iyi bir kriterdir ¹⁰³. Ancak çocukluk çağı ALL'lerinde %5-6 oranında görülmesi, kötü prognozlu olması ve hastalıksız yaşam oranının düşük olması MRH'da kullanımını kısıtlamaktadır. Erişkinlerde KML'de hala çok iyi bir takip kriteri olmaya devam etmektedir.

2.5.5. Translokasyon (8;21): t(8;21)(q22;q22): AML1-ETO geni

İlk olarak 1973 yılında Rowley tarafından tanımlanmıştır. AML'ye özgü bir translokasyondur. Kırılma noktaları 21. kromozomdaki AML1 (Acute Miyeloid Leukemia-1) geni ile 8. kromozomdaki ETO (Eight Twenty One) geni arasında olmaktadır. Bu translokasyon sonucunda, bu iki genin füzyonu ile AML1-ETO şimerik geni oluşur ¹¹⁴. AML1 geni 250 aminoasitten oluşan nükleer proteini kodlar ve drosophila runt geninin de homologudur. DNA bağlayan alt ünite ve CBF-β (core binding factor-β) bağlayan alt ünite olmak üzere iki alt üniteden oluşur. CBF-β alt ünitesi DNA bağlamaz. Bu alt ünite AML1 geninin DNA bağlama gücünü artırmaktadır. Bu gen ayrıca CD13, GM-CSF, miyeloperoksidaz, T hücreye spesifik genler, interlökin-3 ve T hücre antijen reseptörlerine de sahiptir. AML1-ETO (Acute Miyeloid Leukemia 1- Eight Twenty One) füzyon geni AML1 geninin düzenlediği işlevleri değiştirerek bu genin fonksiyonlarını inhibe eder. ETO geninin fonksiyonu ise bilinmemektedir. Bu gen beyin, testis, over ve kalpte eksprese edilir. Kemik iliğinde ise eksprese edilmemektedir.

AML1-ETO şimerik geni tüm AML'li hastaların %6-10'nunda pozitifdir ¹¹⁵. Çocukluk çağı AML-M2 vakalarının ise %90'da pozitifdir. AML-M1, AML-M4 ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da nadiren görülür. AML'li hastalarda sitogenetik yöntemlerle %8 sıklığında görülürken, moleküler yöntemlerle bu oran %14'lere kadar yükselmektedir. Küçük yaşlarda daha sık görülmektedir. Erişkin AML'li hastalarda daha nadir görülmektedir. 15 yaş altındaki AML-M2'lerin %90'nde görülürken, 15-34 yaş arasında %30 civarında, 35 yaş üzerinde ise %10'nun da altında görülmektedir ¹¹⁶.

t(8;21) pozitif AML-M2'li hastalar, t(8;21) negatif hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla diferansiyasyon gösterdikleri görülmüştür. Promiyelosit ve olgun miyelosit oranının fazla, eritroid prekürsörlerin oranının ise az olduğu saptanmıştır. İmmun fenotipik olarak AML1-ETO geni pozitif hastalarda daha yüksek düzeyde CD34 ve HLA-DR ekspresyonu görülmektedir. Daha düşük düzeyde CD19 ve CD56 pozitifliği ve nadiren CD7 pozitifliği görülebilir ¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Yapılan bir çalışmada t(8;21) sitogenetik olarak negatif, moleküler yöntemlerle pozitif saptanan 10 kadar vaka bildirilmiştir. Bunların 5 tanesinde normal karyotip varken, 5 vakada ise farklı kromozom kusurları [del 8(q22), del 9q ayrıca 1. ve 19. kromozomda farklı translokasyonlar] gösterilmiştir. Bu olgularda 21. kromozom normaldir ve sitogenetik olarak t(8;21) pozitifliği gösteren diğer vakalarla prognozlarının aynı olduğu görülmüştür. Bu vakalardan birinde t(8;21) ile birlikte t(9;22) pozitifliği de saptanmıştır ¹¹⁹.

t(9;22) pozitif ALL'li bir hastanın takibinde t(8;21) pozitifleştikten sonra AML'ye dönüşüm olduğu görülmüştür. t(8;21) pozitif AML'lerin %30-50'sinde seks kromozomlarında (-X,-Y) kayıp görülebilmektedir ¹²⁰⁻¹²¹.

Yapılan çalışmalarda t(8;21) pozitif erişkin hastaların prognozlarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar kemoterapiye iyi yanıt vermektedir. Bu yüzden de bu hastalara kemik iliği naklinin yapılmaması savunulmaktadır ¹²². Bazı çalışmalarda vakaların %100'ünde hematolojik remisyona sağlandığı gösterilmiştir. İki yıllık bir remisyona süresinden sonra rölaps pek görülmemektedir. Çocuklarda ise tedavi ile %90 oranında remisyona görülürken iki yıllık hastaliksız sağkalım %50'lere kadar düşmektedir. Ancak iki yıldan daha uzun hastaliksız yaşam sonrası rölaps nadiren görülmektedir.

AML'li hastalarda t(8;21) saptanması tedavi şekli ve prognoz açısından önemli bir kriterdir. Bu yüzden FAB alt sınıfı göz önüne alınarak özellikle AML-M2 ve AML-M1 gruplarında moleküler çalışma ile t(8;21) olup olmadığı belirlenmelidir. t(8;21) pozitif hastalarda MRH tespit ve takibi RT-PCR ile yapılmalıdır. Kemik iliği nakli yapılmış t(8;21) pozitif hastalarda da MRH takibinin RT-PCR ile yapılması önerilmektedir. Sitogenetik ve southern-blot analizi ile translokasyon analizi yapılması ve MRH takibi zordur.

2.5.6. Translokasyon (15;17): t(15;17) (q21;q21): PML-RAR α geni

İlk olarak 1977 yılında Rowley tarafından tanımlanmıştır. Bu translokasyonu içeren iki genden PML geni 15. kromozom üzerinde bulunur ve transkripsiyon faktörünü kodlar. 17. kromozom üzerinde ise RAR α geni bulunur ¹²³. RAR α geni hücre gelişimi ve farklılaşması gibi temel biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. PML-RAR α füzyon proteini 15. ve 17. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucunda oluşur. Bu translokasyon sonucunda iki rekombinant kromozom ortaya çıkar. Bu rekombinant kromozomlar "+15q" ve "-17q" dir. "+15q" üzerinde PML-RAR α rekombinant geni bulunurken, "-17q" kromozomda ise RAR α -PML tamamlayıcı geni bulunur. Bu kromozomlar üzerinde 15(q22;q24) ve 17(q11;q21) gibi farklı kırılma noktaları belirlenmiştir. 15. kromozomdaki kırılma noktası ilk başta, miyeloid gen olarak adlandırılmıştır. Daha sonra bu gene PML geni adı verilmiştir. 17. kromozomdaki kırılma noktası ise retinoik asit α reseptör genindedir ¹²⁴.

Akut promiyelositik lösemisinin (AML-M3) hemen hepsinde t(15;17) pozitifdir. t(15;17) pozitif hastaların tedaviye iyi yanıt verdiği ve prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Genetik olarak sadece t(15;17) görülmesi, akut promiyelositer lösemi için karakteristik bir özelliktir. AML-M3, diğer miyelositik lösemilerden genelde daha farklı bir klinik seyir gösterir. Bu olgularda ağır koagülopati ve DIC'nin görülmesine sık rastlanırken, retinoik asit tedavisine ise iyi yanıt verirler ¹²⁵.

PML-RAR α füzyon proteinleri, p87^{PML-RAR α} ve p103^{PML-RAR α} olarak gösterilir. PML-RAR α füzyon geni sonucunda genlerin regülasyonu bozulur ve lösemi gelişimine neden olurlar. Sitogenetik olarak t(15;17)'nin saptanamadığı vakalarda moleküler yöntemlerle, RAR α ve PML'ye özgü problemler kullanılarak genin varlığı saptanabilir. Bu da moleküler yöntemlerin, sitogenetik yöntemlere göre daha üstün olduğunu göstermektedir. t(15;17)'ye akut promiyelositer lösemi dışındaki lösemilerde rastlanmamaktadır. Akut promiyelositer lösemilerin %100'ünde t(15;17) görülmektedir. Bu anomali, sitogenetik yöntemlerle %70-80 oranında saptanabilmektedir. 50 PML'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tanı veya rölaps anında tespit edilebilen ilave kromozom anomalisi oranının %36 olduğu belirtilmektedir¹²⁴. Bu oranın, %37 ve %23 seviyesinde olduğunu bildiren çalışmalarda vardır¹²⁶⁻¹²⁷. En sık eşlik eden kromozom anomalisi trizomi 8'dir. Kompleks kromozom anomalilerine daha çok rölapslarda rastlanmaktadır¹²⁸.

Retinoik asit, PML-RAR α füzyon geninin regüle ettiği protein sentezini, doza bağlı olarak inhibe eder. PML-RAR α füzyon geninin protein sentez düzeyi, normal RAR α gen protein sentezinden yüksek olduğunda normal hücre farklılaşması durur. Olgunlaşmamış promiyelositik blastlar meydana gelir. Normal fizyolojik seviyeden daha düşük düzeyde retinoik aside maruz kalındığında da PML-RAR α füzyon geni normal hücre farklılaşmasını engeller. Bu sonuçlarla yüksek doz retinoik asit düzeyinin PML-RAR α geninin blastik hücrelere dönüşümünü inhibe ettiği ve normal hücre farklılaşmasını uyardığı saptanmıştır¹²⁹.

Akut promiyelositer lösemi, AML'li vakaların yaklaşık %10'nu oluşturmalarına rağmen özel tedavi gerektirmesi nedeni ile diğer AML subtiplerinden ayrılmaktadır. AML-M3'ün mikrogranüler tipinde promiyelositlerde monositlere benzer şekilde çekirdekte lobulasyon ve kıvrılma görülür. Bu granüller ancak elektron mikroskobu ile ayırt edilebilir. AML-M3'ün mikrogranüler tipinde lökosit sayısı düşük iken, AML-M3v tipinde ise lökositoz vardır. M3v'de koagülopati ve diğer kanama diatezleri, mikrogranüler tipe göre daha sık görülmektedir (sırayla %41-%11)¹³⁰.

Yapılan çalışmalar, PML-RAR α 'nın 3 farklı transkriptinin olduğunu göstermiştir (bcr1, bcr2 ve bcr3). bcr3 transkripti, çocuklarda daha sık görülür. Sıklıkla mikrogranüler tipte ve lökositozla birliktedir. Prognozları ise kötüdür¹³¹.

AML-M3'de yapılan immunofenotiplendirme çalışmalarında; CD9, CD33 ve CD13 pozitif bulunur iken, HLA-DR, CD34, CD11b ve CD15 negatif olarak bulunmuştur. AML-M3v'de bunlara ilave olarak CD2'de eksprese eder. Ayrıca CD2 ile AML-M3 arasında iyi bir korelasyon vardır¹³².

PML tedavisi, 1980'den önceki yıllarda klasik AML tedavisi gibi yapılmakta idi. Ancak promiyelositlerin ATRA tedavisine iyi yanıt vermesinin tespit edilmesi ile bu hastalıkta başarı şansı artmış ve lösemi tedavisinde yeni bir ufuk açılmıştır. Son yıllarda kanama diatezlerine yönelik destek tedavileri ile tam remisyon oranı %90'lara kadar çıkmaktadır. PML'deki kötü prognoz kriterleri ileri yaş, mikrogranüler tip, lökositoz ve tanı anında ağır koagülopatidir. Özellikle yüksek lökosit sayısı ile başvuranlarda daha kısa süren remisyon süreleri bildirilmiştir. Lökositozlu hastalarda ATRA tedavisi ile PML-RAR α gen pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür. Bu yüzden bu hastalara ATRA ile birlikte rutin kemoterapi uygulanmasıyla daha iyi sonuçlar alınmıştır. Bu kombine tedavi ile özellikle rölaps oranlarının belirgin oranda düştüğü tespit edilmiştir¹³³⁻¹³⁴.

Yapılan bir çalışmada tedavi sonrasında PML-RAR α gen pozitifliği devam eden 36 hastanın 7'sinde 6 ay içerisinde rölaps geliştiği görülmüştür. Buna karşın tedavisi tamamlanmış ve PML-RAR α geni negatif 86 hastadan sadece 5 tanesinde rölaps görülmüştür¹³⁵.

Sonuç olarak, AML-M3'lü hastalarda t(15;17) pozitifliği tanının doğrulanması, tedaviye karar vermede ve MRH takibinde iyi bir kriterdir. Bu yüzden AML'li hastalarda t(15;17)'nin rutin olarak çalışılması tavsiye edilmektedir. Pozitif hastalarda da tedaviye yanıtın takibinde RT-PCR ile bakılması önerilmektedir^{132,136}.

2.5.7. İnv(16): inv(16)(p13;q22): CBF β -MYH11 geni

İlk olarak 1982 yılında Arthur ve Bloomfield tarafından 5 AML'li hastada tanımlanmıştır. Bu hastalardan üçünün tanısı AML-M2, ikisinin tanısı ise AML-M4 idi. Daha sonraki takiplerde bu hastaların tamamının AML-M4 morfolojisinde olduğu görülmüştür¹³⁷. Zamanla kemik iliği ve periferik kandaki eozinofillerde artış tespit edilmiştir. AML-M4 tanısı alan bu hastalarda 16. kromozomda inv(16) ile birlikte delesyon ve translokasyon bozuklukları da saptanmıştır. Delesyonun, 16. kromozom q kolunun 22. geninde olduğu görülmüştür. Translokasyon ise t(16;16)(p13;q22) olarak tanımlanmıştır. Inv(16) AML'li hastalarda ortalama %4-7 oranında görülmektedir. 308 AML'li hastada yapılan bir çalışmada 18 vakada (%6) inv(16) tespit edilmiştir. İlerleyen yıllarda 16. kromozomun perisentrik inv(16) ile uyumlu olduğu gösterilmiştir¹³⁸.

16. kromozomdaki CBF β (Core Binding Faktör β subunit) geni ile MYH11 (Myozin Ağır Zincir 11) geninin inv(16) sonucu füzyon geni oluşur. Meydana gelen kırık noktalarına göre 10 civarında farklı füzyon transkripti ortaya çıkar. MYH11 geni düz kas formunu kodlar. CBF β geni ise DNA bağlayan protein kompleksinin subunitini kodlar ve PEBP2 olarak da adlandırılır. CBF β geni hematopoetik hücrelerde tanımlanan birçok spesifik

gende gösterilmiştir¹³⁷. Sonuçta yeni oluşan kromozom düzenlemesi 16p13'de yerleşir. Böylece normal miyeloid hücreler, lösemik hücrelere transforme olur. AML'li olguların %80'nde kırılma noktası 16. kromozomun q kolunun 21. bölümündedir. İnversiyon 16 pozitif hastalarda kemik iliğinde miyeloblastik, monoblastik infiltrasyon, periferik kanda monositöz ve kemik iliği ve periferik kanda atipik eozinofillerde artış olmaktadır¹³⁸. Bu hastalarda eozinofiller kemik iliğindeki non-eritroid hücrelerin %5 veya daha fazlasını oluşturur. Eozinofilik progenitör hücrelerinde ise promiyelosit ve miyelosit düzeyinde yavaşlama olur. Bu hücrelerin çekirdekleri bir kenara itilmiş ve stoplazmaları daha bazofilik görünümündedir. AML-M4Eo vakalarında eozinofilik granüllere ilaveten immatür bazofilik granüller de görülür. İmmun fenotipik olarak inversiyon 16 pozitif vakalarda CD13 pozitifdir. CD34 ve CD14 ise bir çok olguda pozitif olarak saptanır. Bazı hücrelerde de CD2 pozitifliği görülebilir¹³⁹.

İnversiyon 16'ya, AML dışında MDS ve KML'li hastalarda da rastlanabilir. Inv(16)'nın tespit edildiği MDS olgularının AML'ye dönüşüm riski düşüktür. Inv(16) pozitif MDS'li olguların, eozinofili yoksa daha iyi prognozlu oldukları ve stabil seyrettikleri gösterilmiştir. AML ve MDS'de inv(16) dışında 16. kromozoma ait diğer anomaliler de gözlenebilir. Özellikle del(16)(q22) anomalisi AML'ye dönüşmemiş MDS vakalarında tespit edilmektedir. Kemik iliğinde eozinofili tespit edilmeyen bu olguların prognozunun AML'li olgulara göre daha kötü olduğu bildirilmektedir¹⁴⁰⁻¹⁴¹.

AML'li hastalarda görülen inv(16)'ya farklı karyotipik bozukluklar da eşlik edebilir. Bunlar içerisinde en sık görüleni ise trizomi 8, trizomi 21 ve trizomi 22'dir. Tedavi sonrası değerlendirmelerde inv(16) ile birlikte trizomi 8 ve trizomi 21 pozitif AML'lerin, sadece inv(16) pozitif AML'lerden daha kötü prognozlu oldukları tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada ise inv(16)'lı hastalarda ek sitogenetik anomalilerin olmasının, prognozu çok fazla etkilemediği saptanmıştır¹⁴².

MD Anderson Kanseri Merkezinde 1975 ile 1993 yılları arasında yapılan bir çalışmada 1306 AML ile 185 MDS tanısı alan hasta değerlendirilmiştir. Sitogenetik analizlerin yapıldığı bu çalışmada, hastaların %5,4'nde 16. kromozomda anomali saptanmıştır. Inv(16) pozitif vakalarda del(16) pozitif bulunan vakalara göre kemik iliğinde daha fazla oranda eozinofiliye rastlanmıştır. Bu oran inv(16)'da %59, del(16q)'da ise %33 oranında görülmektedir. Eozinofili mevcudiyetinin inv(16) pozitif ve del(16q) pozitif olgularda prognozu etkilemediği saptanmıştır. Inv(16)'lı vakalarda tedavi sonrasında 2 yıl süre ile tam remisyonda kalma oranı, del(16)'dan daha fazla olduğu görülmüştür (21/54 hastaya karşılık 1/9 hasta). Del(16)'ya ek kromozom anomalilerinin varlığı sağkalım ve

remisyonda kalım süresini değiştirmemiştir. 16. kromozomda anomalisi olanların, olmayanlara göre sağkalımının daha yüksek olduğu görölmüştür. Bu sonuçlarla 16. kromozomda anomalisi olan hastaların prognozlarının, olmayanlara göre daha iyi olduğu saptanmıřtır¹⁴³.

Poirel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tanı esnasında CBFβ-MYH11 pozitif saptanmış olan 3 hasta minimal rezidüel hastalık yönünden takip edilmiş. 1.ay, 3.ay ve 6. aylarda RT-PCR ile CBFβ-MYH11 geni tarandığında hepsinde pozitiflik saptanmış. Ancak remisyunun 8. ayında rölaps olmadan yaşadıkları görölmüřtür¹⁴⁴.

Plantier ve arkadaşlarının uzun süre takip ettikleri inv(16)(p13;q22) pozitif hastalarda %95 oranında tam remisyון olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada remisyunun 10. ayında genel sağ kalım oranı %95, dört yıllık genel sağkalım %88 ve 6 yıllık genel sağkalım oranı %62 olarak bulunmuřtur¹⁴⁵.

Sonuç olarak inv(16) karyotip anomalisi olan vakaların çoğunun AML-M4Eo alt tipinde olduğu görölmüştür. Bu hastaların prognozlarının inv(16) negatif hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Tanı ve MRH takibi açısından tüm AML'li hastalarda inv(16) alışılması düşük oranda göröldüğü için önerilmemektedir. Ancak morfolojik olarak AML-M4 tanısı alan hastalardan tanıyı desteklemek ve MRH takibi açısından önemlidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dallarına Mayıs 2000 ile Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran, sitomorfolojik, immunohistokimyasal ve “*flow cytometric*” çalışmalar ile ALL veya AML tanısı konan (117) ve takipleri sırasında rölaps (15) tespit edilen toplam 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için ailelerden ve tıp fakültesi etik kurulundan onay alındı.

Hastaların fizik muayene bulgularında saptanan hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati bulguları kaydedildi. Çocuk Hematoloji Laboratuvarında rutin kan sayımları (Htc, Hb, BK, Trombosit) ve periferik yaymaları yapıldı. Merkez Laboratuvarında karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT), LDH ve ürik asit incelemeleri yapıldı. Crista iliaca posterior superiordan alınan kemik iliği aspirasyon materyali Wright-Giemza boyaları ile boyanarak sitomorfolojik değerlendirme yapıldı. Heparinli steril enjektöre alınan 2 ml kemik iliği veya periferik kan örneğinden “*flow cytometry*” ile immun fenotipleme çalışıldı. Moleküler genetik araştırma için de yine kemik iliği veya periferik kan örnekleri 2 ml EDTA’lı tüpe alındı. Dahiliye Hematoloji Laboratuvarında, RT-PCR yöntemi ile ALL’li hastalarda t(1;19) (Metis Biyoteknoloji kit no:t11c0410), t(12;21) (Metis Biyoteknoloji kit no:c313), t(9;22) (Roche Applied Science kit no:2207206) ve t(4;11) (Metis Biyoteknoloji kit no:t4lc0410), AML’li hastalarda ise t(8;21) (Roche Applied Science kit no:3051218), t(15;17) (Roche Applied Science kit no:3267016), t(9;22) (Roche Applied Science kit no:207206) ve inv(16) (Roche Applied Science kit no 3051226) araştırıldı. Real-Time hızlı PCR yöntemiyle “*LightCycler*” cihazında gerçekleştirildi. PCR ürününün DNA çift sarmallarına bağlanması ile floresans elde edildi. Bu yolla çoğaltma “*LightCycler*” cihazının bilgisayarından on-line olarak izlendi. Sonuçlar “*LightCycler Software*” ile analiz edilerek değerlendirildi.

Morfolojik değerlendirme FAB sınıflamasına göre yapıldı. Aynı zamanda immüfenotiplendirme açısından “*flow cytometric*” çalışma ile ALL grubunda; CD2, CD7, CD 19, CD20’ye, AML grubunda ise CD13, CD14, CD33 ve genel olarak da CD10, CD25, CD34, CD41a, CD56 belirteçlerine yönelik monoklonal antikorlar ile yüzey belirteçlerine bakıldı. Örneklerdeki lökosit sayısı 3000-10000/mikrolitre olacak şekilde ayarlandı. FCM çalışmaları ideal olarak ilk 24 saat içinde yapılmasına dikkat edildi. Örnek oda sıcaklığında (18-22°C) transport edildi. Örnek dondurulmuş, hemoliz olmuş, pıhtılaşmış ve alındıktan sonra 48 saat geçmiş ise yeniden alındı. Her hasta için çalışma yapılması planlanan belirteç sayısınınca ayrı tüp hazırlanarak tüplere önce kemik iliği örneklerinden 100 µl konuldu. Daha

sonra sıra ile CD2 ve CD20 tayini için T11-RD1/B1-FITC (kit no:725212), CD56 (NK hücre) tayini için NKH-1-RD1 (kit no:729311), CD7 tayini için 3A1 (kit no:723004), CD10-CD19 tayini için B4/35 (kit no:732411), CD14 için My4 (kit no:7228313), CD13 için My7 (kit no:715009), CD33 için My9 (kit no:728112), CD25 için IL2R1 (kit no:711901R) ve CD41a için ise Plt (kit no:709205) 10 mikrolitre konuldu. Örnekler inkübe edilip eritrositler lizise uğratıldıktan sonra “*flow cytometry*” cihazına uygun hale getirildi. Bütün örnekler “*flow cytometry*” (Epics XL Coulter) cihazından geçirilerek hasta ve kontrollerin CD yüzey belirteçlerinin lenfosit ve blast hücre popülasyonu içerisindeki yüzde oranları tespit edildi.

Genetik bozuklukların değerlendirilmesi aşağıda verilen sıra ile Real-Time PCR (Polimerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak yapıldı. Çalışma hızlı Real-Time PCR cihazı olan “*LightCycler*” (Roche Applied Science) ile gerçekleştirildi.

3.1. Örnek Toplama: Hastalardan tanı veya rölaps sırasında yapılan kemik iliği aspirasyon veya periferik kan örneklerinden 2 ml EDTA’lı tüpe örnek alındı.

3.2. mRNA izolasyonu: Alınan kemik iliği veya periferik kan materyallerinin lökosit değerleri, “*Beckman Coulter Gen S System II*” cihazında çalışıldı.

Kemik iliği aspirasyon materyalleri 3×10^6 lökosit olacak şekilde bir ependorf tüpüne alındı. Üzerine 1 ml “*Eritrosit Lysing Solution*” (Roche Applied Science) eklendi. Örnek 10 dakika oda ısısında yavaşça çalkalanarak bekletildi. 13000 devirde santrifüj edilerek lökositler çöktürüldü. Parçalanmış eritrosit artıkları uzaklaştırıldı. “*MagNA Pure LC mRNA Isolation Kit I Lysis*” (Roche Applied Science) solusyonundan lökositler üzerine 300 µl eklenerek vorteksle karıştırıldı ve izolasyon yapılana kadar (-20)°C de saklandı.

İzolasyon, “*MagNA Pure LC*” (Roche Applied Science) cihazında, “*MagNA Pure LC mRNA Isolation Kit I*” kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirildi. Sistem “*oligo dT*”ye bağlı manyetik partiküllerle mRNA’ların saflaştırılması yöntemine dayanmaktadır.

İzole edilen mRNA’lar 4 ayrı ependorf tüpüne bölünerek (-80)°C de saklandı.

3.3. cDNA Sentezi ve RT-PCR : Saklanan mRNA’lar “*First Strand cDNA synthesis kit*” (Roche Applied Science) ile cDNA haline getirildi. Çalışılan genetik bozuklukların cDNA ve RT-PCR reaksiyon protokolleri arasında bazı farklılıklar vardı. Bu farklılıklar sırası ile aşağıda belirtilmektedir.

Tablo 5: t(1;19), t(4;11) ve t(12;21) için cDNA Reaksiyon Protokolü

Malzeme	1 Örnek için	10 Örnek için
Nükleaz	1,6 µl	16µl
10xReaksiyon Tamponu	1 µl	10 µl
MgCl₂	2µl	20µl
Deoksinükleotid karışımı	1µl	10µl
Primer Random	1 µl	10 µl
RNA'az İnhibitorü	0,5 µl	5 µl
Reverse Transkriptaz AMV	0,4 µl	4 µl
Toplam	7,5 µl	75 µl

Çoğaltma işlemi tablo-5'deki gibi yapıldı. Vortekste hafifçe çalkalandı ve santrifüj edildi. Çoğaltma karışımından PCR tüplerine 7,5 µl dağıtıldı. Her PCR tüpünün üzerine çalışılacak RNA örneğinden 2,5 µl eklendi. Oda sıcaklığında (+25°C'de) 10 dakika bekletildi. Aşağıda belirtilen programda “*thermal cycler*”a kondu.

Tablo 6. “Thermal Cycler” Programı [t(1;19), t(4;11) ve t(12;21)]

Derece	Süre	Döngü Sayısı
42°C	60 dk	1
99°C	5 dk	1
4°C	5 dk	1

“*Thermal Cycler*” aleti üstten ısıtılmalı idi. Ürünler hemen çalışılmıyacaksa (+4)°C'de 1-2 saat bekletildi. Daha sonra çalışılacaksa (-20)°C'de saklandı. Çalışmaya başlamadan önce 13000 devirde 5 saniye santrifüj edildi.

Tablo 7: Real-Time PCR ile t(1;19), t(4;11) ve t(12;21) Reaksiyon Protokolü

Malzeme	6 reaksiyon
Nükleaz	5,8 µl
MgCl₂	1,2 µl
t(1;19) primer karışım veya	0,5µl
t(4;11) primer karışım veya	0,5µl
t(12;21) primer karışım	0,5µl
t(1;19) probe karışım veya	0,5µl
t(4;11) probe karışım veya	0,5µl
t(12;21) probe karışım	0,5µl
LC FastStart DNA Master	1 µl
hibridizasyon probe karışımı (1a+1b)	
Total Hacim:	9 µl

Yukarıdaki tabloda hazırlanan karışıma 1 µl cDNA konularak aşağıdaki programa göre Real-Time PCR işlemi gerçekleştirildi.

Ayrıştırma programı : 95°C'ta 10 dakika

Çoğaltma programı ;

t(1;19) için :95°C'da 10 sn, 55°C'de 10 sn, 72°C 'ta 8 sn

t(12;21) için :95°C'da 10 sn, 61°C'de 10 sn, 72°C 'ta 9 sn

t(4;11) için :95°C'da 10 sn, 55°C'de 10 sn, 72°C 'ta 8 sn

Soğutma :40°C'ta 30 sn

Çoğaltmalar Real-Time hızlı PCR yöntemiyle “*LightCycler*” cihazında gerçekleştirildi. PCR ürününün DNA çift sarmallarına bağlanması ile floresans elde edildi. Bu yolla çoğaltma “*LightCycler*” cihazının bilgisayarından on-line olarak izlendi. Floresans kanal ayarları, F2/1 olarak kullanıldı. Sonuçlar “*LightCycler Software*” ile analiz edilerek değerlendirildi. Sonuçlar kalitatif olarak pozitif veya negatif olacak şekilde elde edildi.

Tablo 8: t(15;17), t(8;21) ve inv(16) için cDNA Reaksiyon Protokolü

Malzeme	1 Örnek için	10 Örnek için
Nükleaz	8,9 µl	89µl
Reverse Transkriptaz reaksiyon karışımı	6,0 µl	160 µl
Random heksamer p(DN) ₆	1,5µl	15µl
Deoksinükleotid tri fosfat (dNTP)	3,0µl	30µl
Reverse Transkriptaz	0,6 µl	6 µl
Toplam	20 µl	200 µl

Çoğaltma karışımı tablodaki miktarlara göre hazırlandı. Vortekste hafifçe çalkalandı ve santrifüj edildi. Çoğaltma karışımı PCR tüplerine 20 µl dağıtıldı. Her PCR tüpünün üzerine çalışılacak RNA örneğinden 10 µl eklendi. Aşağıda belirtilen programda “*thermal cycler*”a kondu.

Tablo 9: “Thermal Cycler” Programı [t(15;17), t(8;21) ve inv(16)]

Derece	Süre	Siklus Sayısı
25°C	10 dk	1
42°C	60 dk	1
94°C	5 dk	1

Tablo 10 : Real-Time PCR ile t(15;17), t(8;21) ve inv(16) Reaksiyon Protokolü

Malzeme	Referans karışımı	Detection karışım
Nükleaz	3µl	3µl
Referans karışım	10µl	-
Detection karışım	-	10µl
Enzim karışımı	2µl	2µl
Total Hacim:	15µl	15µl

Yukarıdaki tabloda hazırlanan karışıma 5 µl cDNA konularak aşağıdaki programa göre Real-Time PCR işlemi gerçekleştirildi.

Ayrıştırma programı : 95°C'ta 20 dakika

Çoğaltma programı : 95°C'da 10 sn, 64°C'de 10 sn, 72°C 'ta 15sn

Soğutma : 40°C'ta 30 sn

Çoğaltmalar Real-Time hızlı PCR yöntemi ile “*LightCycler*” cihazında gerçekleştirildi. PCR ürünü DNA çift sarmallarına bağlanması ile floresans elde edildi. Bu yolla çoğaltma LightCycler cihazının bilgisayarından on-line olarak izlendi. Floresans kanal ayarları, F2/1 olarak kullanıldı. Sonuçlar “*LigtCycler Software*” ile analiz edilerek değerlendirildi. Sonuçlar kalitatif (pozitif veya negatif) olarak elde edildi.

Tablo 11: t(9;22) için cDNA Reaksiyon Protokolü

Malzeme	1 Örnek için	11 Örnek için
Nükleaz	4,4 µl	48,4µl
5xReaksiyon Tamponu	4,0 µl	44 µl
Primer Random	0,2µl	2,2µl
Deoksinükleotid karışımı	0,4µl	4,4µl
Reverse Transkriptaz AMV	0,4µl	4,4 µl
RNA'az inhibitörü	0,6µl	6,6µl
Toplam	10 µl	110 µl

Çoğaltma karışımı tablodaki miktarlara göre hazırlandı. Vortekste hafifçe çalkalandı ve santrifüj edildi. Çoğaltma karışımı PCR tüplerine 10 µl dağıtıldı. Her PCR tüpünün üzerine çalışılacak RNA örneğinden 10 µl eklendi. Aşağıda belirtilen programda “*thermal cycler*”a kondu.

Tablo 12. Thermal Cycler Programı

Derece	Süre	Siklus Sayısı
37°C	60 dk	1
65°C	10 dk	1
4°C	5 dk	1

Tablo 13 : Real-Time PCR ile t(9;22) Reaksiyon Protokolü

Malzeme	G6PDH referans karışımı	BCR-ABL karışımı
Nükleaz	9,2 µl	6,8µl
G6PDH Referans Karışımı	3,8µl	-
BCR-ABL Karışımı	-	6,2µl
Reaksiyon Karışımı	2µl	2µl
Total Hacim:	15 µl	15µl

Yukarıdaki tabloda hazırlanan karışıma 5 µl cDNA konularak aşağıdaki programa göre Real-Time PCR işlemi gerçekleştirildi.

Ayrıştırma programı : 95°C'ta 30 dakika

Çoğaltma programı : 95°C'da 1 sn, 64°C'de 10 sn, 72°C 'ta 26sn

Soğutma : 40°C'ta 60 sn

Çoğaltmalar Real-Time hızlı PCR cihazı olan "*LightCycler*" cihazında gerçekleştirildi. PCR ürünü DNA çift sarmallarına bağlanması ile floresans elde edildi. Bu yolla çoğaltma "*LightCycler cihazının*" bilgisayarından on-line olarak izlendi. Floresans kanal ayarları, F2/F1 olarak kullanıldı. Sonuçlar "*LightCycler Software*" ile analiz edilerek değerlendirildi. Çalışmada örneklerle birlikte 6 adet standart pozitif ve negatif kontrol kullanıldı. Hasta sonuçları standart eğriye göre değerlendirildi. Sonuçlar kantitatif olarak $1/10^6$ kopya üzerinden pozitif olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Testler

İstatistiksel analizlerin tümü SPSS ver. 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) windows paket programında yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde "*chi-kare*", "*Mann-Whitney U*" ve "*Spearman korelasyon*" testleri uygulanmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Spearman korelasyon testi ile aralarında pozitif ve negatif korelasyon saptanan faktörler değerlendirildi.

Hastaların yaşam süreleri değerlendirilirken; tanı konulduktan itibaren tüm yaşam süresi "*overall survival*" (genel yaşam süresi) olarak alındı. Hasta remisyona girdikten sonra rölaps ve/veya eksitus oluncaya kadar sorunsuz olarak geçen yaşam süresi "*event free survival*" (olaysız yaşam süresi) olarak değerlendirildi. Hasta tam remisyona girdikten sonra hastalık belirtilerinin kaybolduğu, hastaliksız olduğu süre "*disease free survival*" (hastaliksız yaşam süresi) olarak "*Kaplan-Meier Testi*" ile hesap edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya; 132 lösemili olgu dahil edilmiştir. Bu olguların, 91'i (%69) yeni tanı konan ALL'li , yedisi (%5) rölaps ALL'li olgu, 26'sı (%20) yeni tanı alan AML'li olgu ve sekizi (%6) rölaps AML'li olgu idi (Tablo 14).

ALL'li hastaların yaşları 1 ile 15 yaş arasında değişmekte idi ve yaş ortalamaları $6,4\pm 3,5$ yıl idi (median yaş 5,8). AML'deki hastalar ise 1 ile 17 yaşları arasında olup, yaş ortalamaları $8,3\pm 3,8$ yıl (median yaş 8) olarak tespit edildi. ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında tanı anındaki yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,019$). Spearman korelasyon testine göre yaş ile AML arasında pozitif korelasyon vardı ($r = 0,225$).

Tablo-14: Çalışma Grubu

Tanı	n	%
ALL (yeni tanı)	91	68,9
ALL (rölaps)	7	5,3
AML (yeni tanı)	26	19,6
AML (rölaps)	8	6,1
Toplam	132	100,0

ALL'li hastaların 50'si erkek (%51), 48'si kız (%49) idi. Kız/erkek oranı 1/1,04 idi. AML'li hastaların ise 20'sini erkek (%58,8), 14'ünü kız (%41,2) hastalar oluşturuyordu. Kız/erkek oranı 1/1,4 olarak tespit edildi. ALL'li ve AML'li hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı tablo-15'de görülmektedir.

Tablo-15: ALL'li hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Tanı	Erkek	Kız	K/E	Ortalama Yaş	Median Yaş
ALL (Yeni Tanı)	48	43	1/1,1	$6,3\pm 3,4$	5,0
ALL (Rölaps)	2	5	1/0,4	$8,1\pm 3,5$	7,0
AML (Yeni Tanı)	14	12	1/1,1	$7,8\pm 3,5$	7,5
AML (Rölaps)	6	2	1/3	$10,0\pm 4,5$	9,5

ALL tanısı alan hastaların başvuru anındaki ortalama lökosit sayısı $55\ 680 \pm 74\ 328/\text{mm}^3$ idi. Ortalama ve median hemoglobin düzeyi sırayla $7,9 \pm 2,8\text{g/dl}$ ve $7,7\text{g/dl}$ idi. Ortalama ve median hemotokrit düzeyleri $\%24,0 \pm 8,7$ ve $\%23$ olarak tespit edildi. Ortalama ve median trombosit değerleri $75\ 444 \pm 91\ 692/\text{mm}^3$ ve $37\ 500/\text{mm}^3$ idi. ALL’li hastaların laboratuvar bulguları tablo-16’de daha detaylı bir şekilde görülmektedir.

Tablo-16: ALL’li hastaların laboratuvar özellikleri

	Ortalama değer	Median değer	Range	n
Hemoglobin(g/dl)	$7,9 \pm 2,8$	7,7	3,1-14,8	98
Hemotokrit(%)	$24,0 \pm 8,7$	23	9,7-44,7	98
Lökosit(/mm³)	$55\ 680 \pm 74\ 328$	20 000	800-375 000	98
Trombosit(/mm³)	$75\ 444 \pm 91\ 692$	37 500	7000-399 000	98
LDH(U/L)	1653 ± 2048	1015	250-9758	97
Ürik Asit(mg/dl)	$4,5 \pm 2,4$	4,1	0,5-12,5	97
SGOT(U/L)	$54,0 \pm 68,0$	34	8-490	97
SGPT(U/L)	$49,4 \pm 79,7$	25	1-568	97

Tablo-17: AML’li hastaların laboratuvar özellikleri

	Ortalama değer	Median değer	Range	n
Hemoglobin(g/dl)	$7,4 \pm 2,5$	7,2	2,3-12,2	34
Hemotokrit(%)	$22,3 \pm 7,6$	22	7,0-37,0	34
Lökosit(/mm³)	$36\ 871 \pm 55\ 639$	19 700	1200-238 000	34
Trombosit(/mm³)	$66\ 702 \pm 83\ 931$	31 000	4000-390 000	34
LDH(U/L)	1236 ± 2037	957,5	231-11980	33
Ürik Asit(mg/dl)	$4,8 \pm 4,2$	4,2	2,1-27,0	32
SGOT(U/L)	$44,9 \pm 48,6$	32	11-258	33
SGPT(U/L)	$37,4 \pm 47,9$	25	6-241	33

AML tanısı alan hastaların tanı anındaki ortalama lökosit sayısı $36\ 871 \pm 55\ 639/\text{mm}^3$ idi. Ortalama ve median hemoglobin düzeyi sırayla $7,4 \pm 2,5\text{g/dl}$ ve $7,2\text{g/dl}$ idi. Ortalama ve

median hemotokrit düzeyleri $22,3 \pm 7,6$ ve 22 olarak tespit edildi. Ortalama ve median trombosit değerleri $66\ 702 \pm 83\ 931/\text{mm}^3$ ve $31\ 000/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre ve trombosit düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamda bir fark yoktu ($p>0,05$). AML'li hastaların laboratuvar bulguları tablo-17'de daha detaylı bir şekilde verilmiştir.

FAB sınıflamasına göre ALL'li ve AML'li hastaların morfolojik dağılımı sırasıyla tablo-18 ve tablo-19'da görülmektedir.

Tablo-18: ALL'li Hastaların Morfolojik Dağılımı

Tam	n	%
ALL-L1	53	54,1
ALL-L2	37	37,8
ALL-L3	8	8,1
TOPLAM	98	100,0

Tablo-19: AML'de morfolojik dağılım

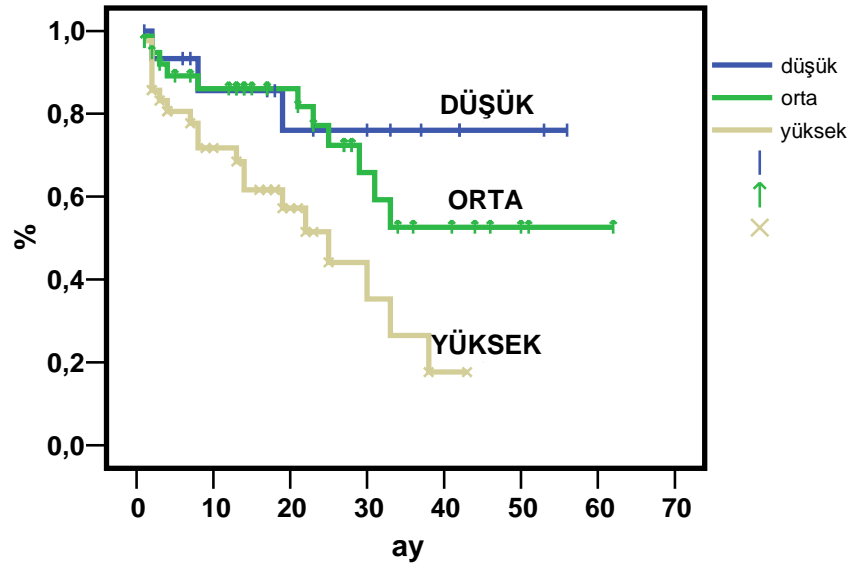
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
n	8	3	4	2	6	8	0	3
%	23,5	8,8	11,8	5,9	17,7	23,5	0	8,8

ALL'li hastaların 22'sinde (%22,4) anne-baba arasında akrabalık vardı. AML'li hastaların ise 6'sında (%17,6) akrabalık vardı. Yine ALL'li hastaların 6'sının (%6,1) akrabalarında benzer hastalık öyküsü varken, AML'li hastaların ise 4'ünün (%11,8) akrabalarında benzer hastalık öyküsü mevcuttu.

ALL tanısı alan (yeni tanı ve rölaps) 98 olgunun, 23'ünde (%23,5) takip esnasında rölaps gelişti. AML'li hastaların ise 9'unda (%26,5) rölaps tespit edildi. ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında rölaps gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,7$).

ALL'li olgular tedavi protokollerine göre standart, orta ve yüksek risk grubu olmak üzere, 3 grupta sınıflandırıldılar. Bu olguların 16'sı (%16,3) standart risk grubunda, 40'ı (%40,8) orta risk grubunda, 42'si de (%42,9) yüksek risk grubunda yer aldılar.

Kemoterapileri risk gruplarına göre farklı olarak uygulandı. Bu olguların yaşam süreleri birbirleri ile karşılaştırmalı olarak şekil-1’de görülmektedir. Spearman korelasyon testine göre risk grubu ile yaşam süresi arasında negatif ($r = -0,234$), rölaps olması yönünden ise pozitif korelasyon ($r = 0,266$) vardı. Risk grubu ile tanı anındaki beyaz küre arasında pozitif korelasyon ($r = 0,200$) tespit edildi.



Şekil-3: ALL’li hastaların risk gruplarına göre karşılaştırmalı genel yaşam oranları

ALL’li olguların 14’ünde (%14,3) SSS tutulumu gelişirken, AML’li olguların ise birinde (%3) SSS tutulumu tespit edildi. Radyoterapi ise ALL’li hastaların 14’üne (%14,3) tedavi dozunda, 47’sine ise (%48) proflaktik dozda uygulandı. 37 hastaya (%37,7) radyoterapi uygulanmadı. AML’li hastalardan birine (%3) tedavi dozunda, birine de (%3) proflaktik dozda radyoterapi uygulandı. 32 hastaya ise radyoterapi hiç uygulanmadı. ALL’li hastalar ile AML’li hastalar arasında SSS tutulumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,4$). Radyoterapi alımı yönünden ise istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$) Spearman korelasyon testine göre SSS tutulumu ile $t(1;19)$ arasında pozitif korelasyon vardı ($r = 0,224$). SSS tutulumu ile eksitus olan hastalar arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0,194$).

Olgular, hepatomegali yönünden değerlendirildiğinde; ALL'li hastaların 74'ünde (%75,5) pozitif olarak bulundu. AML'li hastaların ise 22'sinde (%64,8) pozitif idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,2$).

Splenomegali ise, ALL'li hastaların 59'unda (%60,2) pozitif bulundu. AML'li hastalarında 11'inde (%32,3) pozitifdi. ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında splenomegali yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,005$). Spearman korelasyon testine göre splenomegali ile AML arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,244$).

LAP (lenfadenopati), ALL'li hastaların 74'ünde (%75,5) pozitif iken, AML'li hastaların ise 12'sinde (%35,3) pozitif idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$). Spearman korelasyon testine göre LAP ile AML ve yaş arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=-0,369$).

Çalışmanın son değerlendirilmesi esnasında ALL'li ve AML'li hastaların tedavilerindeki son durumları sırasıyla tablo-20 ve tablo-21'de görülmektedir.

Tablo-20: ALL'li Hastaların Tedavilerindeki Son Durum

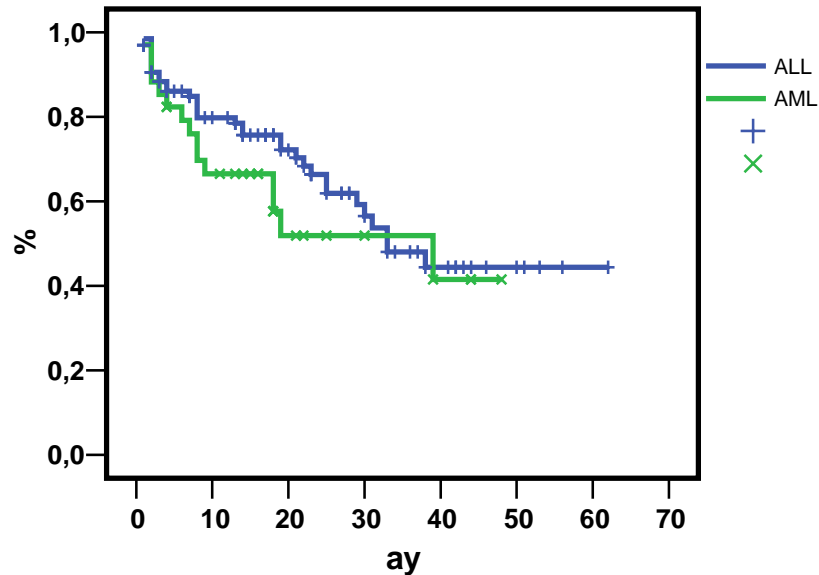
	n	%
Kemoterapisiz takip	10	10,2
Kemoterapi alıyor	23	23,5
İdame tedavi	32	32,7
Ex	33	33,7
Toplam	98	100,0

Tablo-21: AML'li Hastaların Tedavilerindeki Son Durum

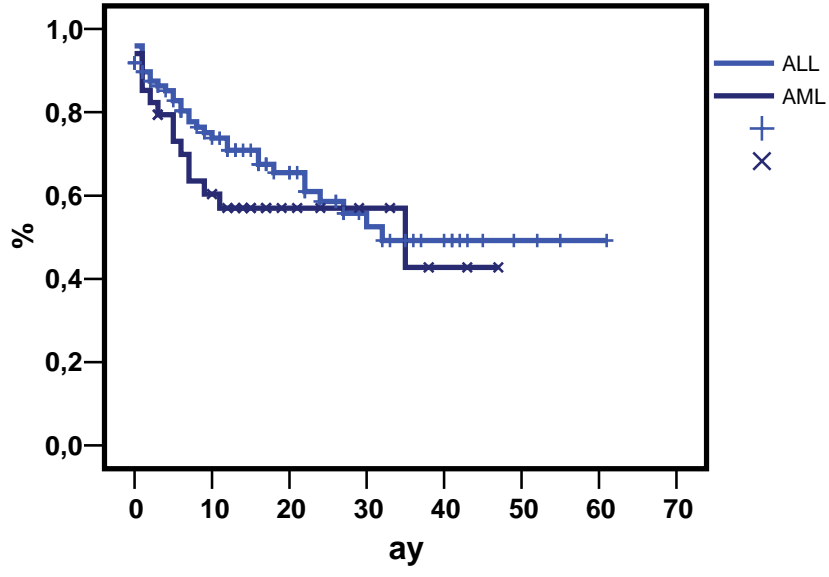
	n	%
Kemoterapisiz takip	11	32,4
Kemoterapi alıyor	4	11,8
İdame tedavi	4	11,8
Ex	15	44,0
Toplam	34	100,0

ALL'li hastaların yaşam süreleri değerlendirildiğinde, 12. ayda %79, 24. ayda %67, 36. ayda %48, 48. ayda ise bu oran %45'lere kadar düşmekteydi. ALL'li hastaların genel yaşam sürelerinin yüzde oranları AML'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-2'de görülmektedir. Sorunsuz yaşam süreleri değerlendirildiğinde 12. ayda %73, 24. ayda %61, 36. ayda %48, 48. ayda %45 olarak tespit edildi. Sorunsuz yaşam sürelerinin yüzde oranları AML'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-3'de görülmektedir. ALL'li hastaların hastalıksız yaşam süreleri ise 12. ayda %70, 24. ayda %56, 36. ayda %45, 48. ayda %45 oranında idi. Hastalıksız yaşam sürelerinin yüzde oranları AML'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-4'de görülmektedir.

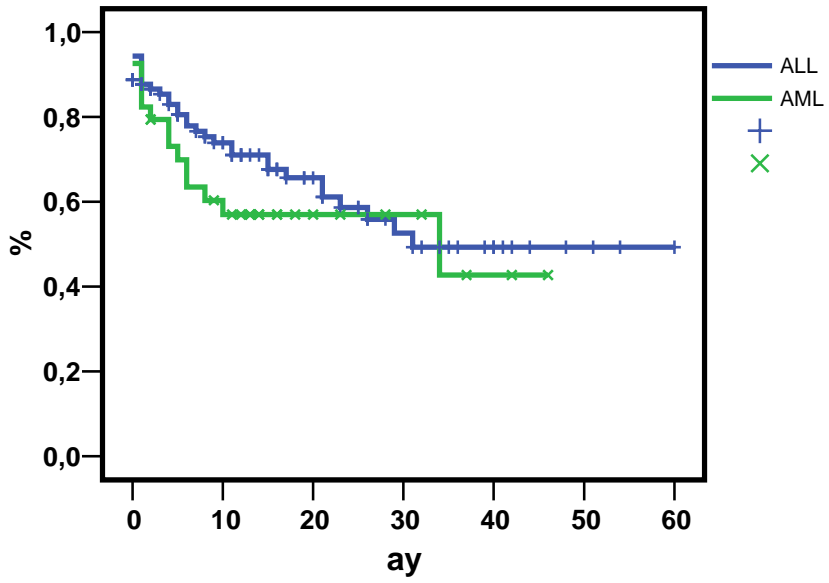
AML'li hastalarda genel yaşam süreleri 12. ayda %67, 24. ayda %58, 36. ayda %52, 48. ayda %42 oranında idi. Genel yaşam sürelerinin yüzde oranları ALL'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-2'de görülmektedir. Sorunsuz yaşam oranları ise 12. ayda %60, 24. ayda %56, 36. ayda %42, 48. ayda %42 olarak tespit edildi. Sorunsuz yaşam süresinin yüzde oranları ALL'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-3'de görülmektedir. Hastalıksız yaşam oranları 12. ayda %56, 24. ayda %56, 36. ayda %42, 48. ayda %42 oranında idi. hastalıksız yaşam süresinin yüzde oranları ALL'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-4'de görülmektedir.



Şekil-4: ALL ve AML'li hastalarda karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)



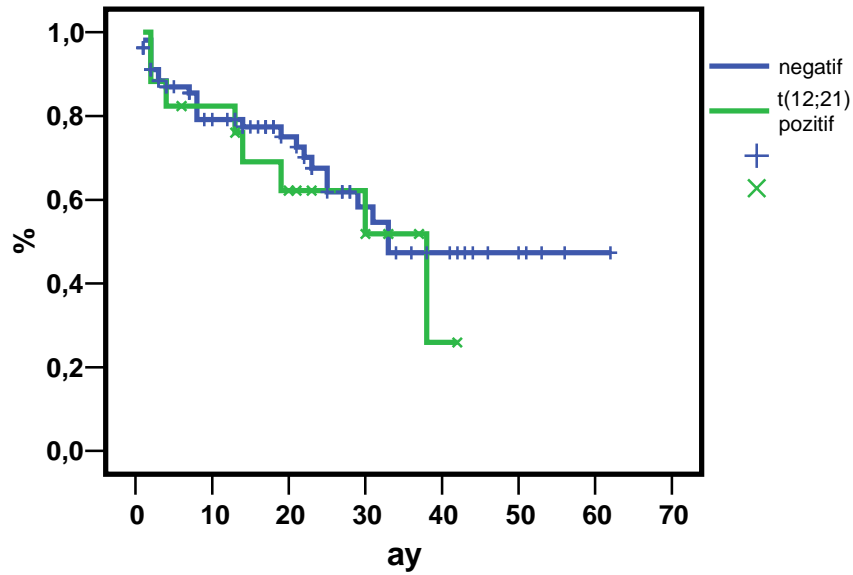
Şekil-5: ALL ve AML’li hastalarda karşılaştırmalı sorunsuz yaşam oranları (EFS)



Şekil-6: ALL ve AML’li hastalarda karşılaştırmalı hastaliksız yaşam oranları (DFS)

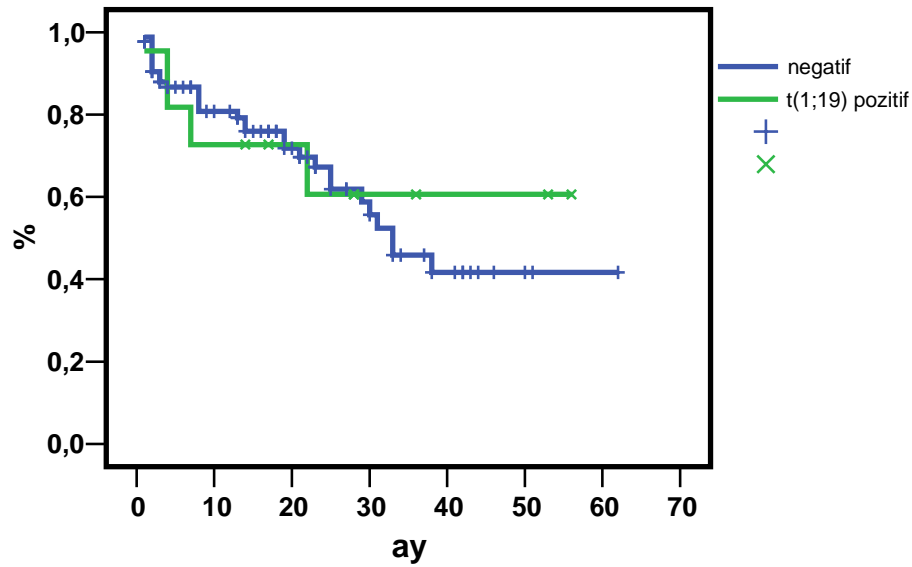
Olgulardaki kromozom anomalilerinin değerlendirilmesi:

t(12;21); ALL'li hastaların 17'sinde (%17,3) pozitif olarak bulundu. Bu hastaların ortalama yaşları 5 idi. Kız/erkek oranı 1/1,2 idi. Bu hastaların yaşam oranı 12. ay sonunda %82, 24. ayda %62, 36. ayda %52 iken 48. ayda bu oran %30'lara kadar düşmektedir. Bu hastaların yaşam oranları tüm ALL'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-5'de görülmektedir. t(12;21) pozitif olguların dokuzu (%53) yeni tanı, sekizi ise (%47) rölaps tespit edilen hastalardı. FAB sınıflamasına göre bu hastaların 9'u (%53) ALL-L1, 5'i (%30) ALL-L2, 3'ü (%17) ise ALL-L3 morfolojisine sahipti. Bu hastaların tedavi protokollerinde ise 6'sı (%35,3) standart risk grubunda, 1'i (%6) orta risk grubunda, 10'u (%58,7) ise yüksek risk grubunda idi. Olguların sekizinde (%47) rölaps gelişti. Bu çalışmanın en son değerlendirilmesinde; hastaların ikisi(%11,8) tedavisiz takip edilmektedir. Bir (%6) olgu induksiyon ve 6 olgu ise (%35,3) idame tedavisi almaktadır. 8 hasta (%47) ise eksitus olmuştur. Spearman korelasyon testine göre t(12;21) pozitif hastalar ile rölaps arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir($r = 0,255$).



Şekil-7: t(12;21) pozitif ve negatif ALL'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)

t(1;19); ALL'li hastaların 11'inde (%11,2) pozitif olarak bulundu. Hastaların tamamını yeni tanı alan ALL'li hastalar oluşturuyordu. Kız/erkek oranı ise 1/1,2 idi. Hastaların yaşam oranları 12. ay sonunda %74 iken, 24. ay, 36. ay ve 48. ayda %60 oranında idi. Yaşam sürelerinin yüzde oranları tüm ALL'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-6'da görülmektedir. FAB sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, 7 hasta (%64) ALL-L1, 4 hasta (%36) ALL-L2 morfolojisine sahipti. ALL-L3 tanısı konan hasta yoktu. Tedavi protokollerine göre 3 hasta (%27,3) standart risk grubunda, 6 hasta (%54,5) orta risk grubunda, 2 hasta (%18,2) ise yüksek risk grubunda idi. Hastaların 2'sinde (%18,1) rölaps gelişti. Çalışmanın son değerlendirilmesi esnasında olgulardan 4'ü (%36,4) tedavisiz takip edilmekteydi. İki olgu (%18,1) indüksiyon ve bir olgu (%9) ise idame tedavisi almaktaydı. 4 olgu (%36,4) ise eksitus oldu. 4 olgu da (%36,4) ise SSS tutulumu tespit edildi. 4 olgu (%36,4) tedavi dozunda, 5 olgu da (%45,5) profilaktik dozda radyoterapi aldı. Spearman korelasyon testine göre t(1;19) ile yaş arasında negatif ($r = -0,233$), SSS tutulumu arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0,224$).

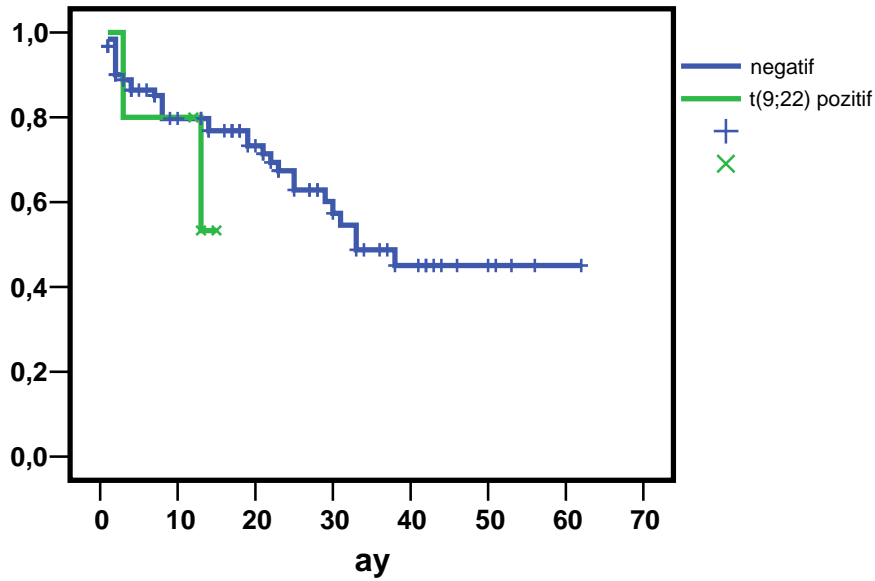


Şekil-8: t(1;19) pozitif ve negatif ALL'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)

t(4;11); ALL'li olguların hiçbirinde saptanmadı.

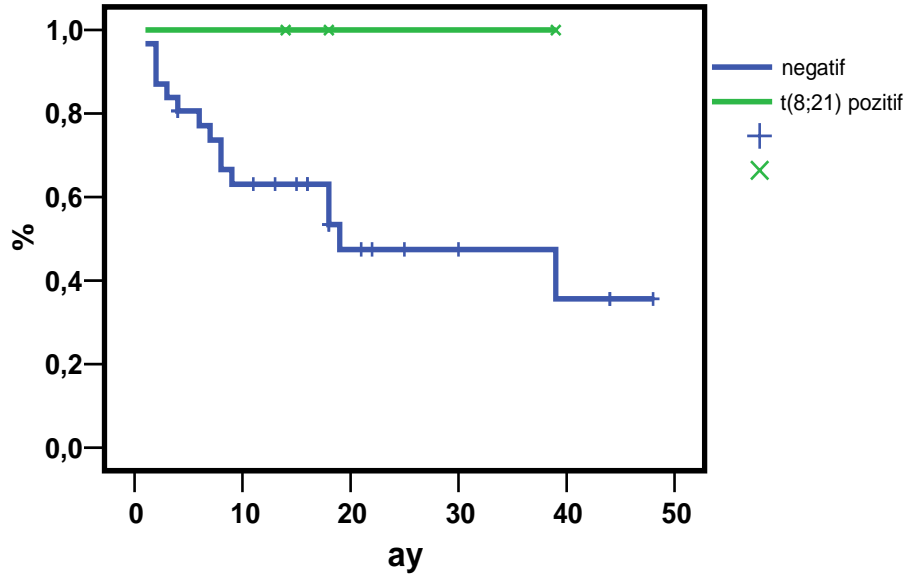
t(9;22); ALL'li olguların 5'inde (%5,1) pozitif olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 5,8 idi. Kız/erkek oranı 4/1 idi. Hastaların 12. ay sonunda yaşama oranları %79 iken, 24. ayda bu oran %54 olarak tespit edildi. Yaşam sürelerinin yüzde oranları tüm ALL'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-7'de görülmektedir. t(9;22) pozitif olguların dördü (%80) yeni tanı, biri (%20) rölaps tespit edilen hastalardı. FAB sınıflamasına göre hastaların biri (%20) ALL-L1, üçü (%60) ALL-L2, biri de (%20) ALL-L3 morfolojisine sahipti. Tedavi protokollerine göre üç hasta (%60) orta risk grubunda, 2 hasta (%40) ise yüksek risk grubunda idi. Olgulardan ikisinde (%40) rölaps gelişti. Bir (%20) olguya SSS tutulumu olduğu için tedavi dozunda, iki olguya da (%60) profilaktik dozda radyoterapi uygulandı. Olguların son değerlendirilmeleri esnasında ikisi (%40) induksiyon, biri (%20) idame tedavi almaktaydı. İkisi (%40) olguda (%40) eksitus oldu.

t(9;22); AML tanısı alan hiçbir hastada tespit edilmedi.



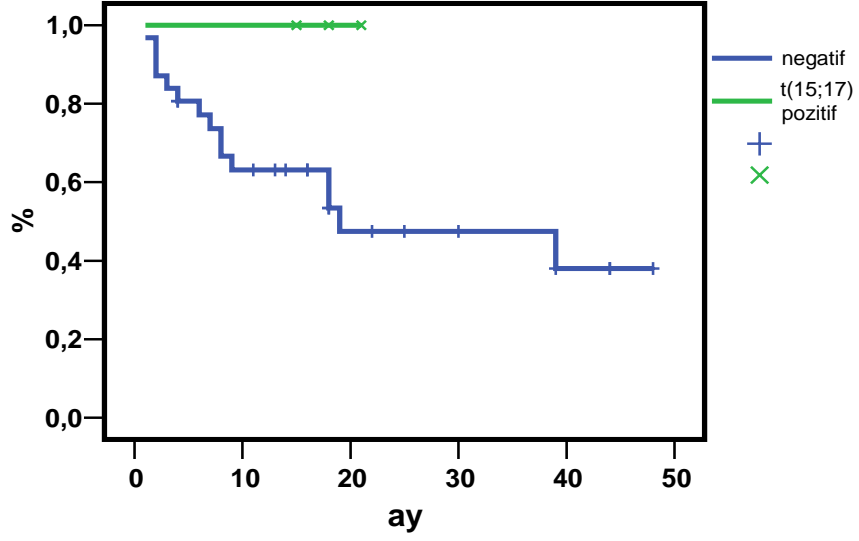
Şekil-9: t(9;22) pozitif ve negatif ALL'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)

t(8;21); AML’li hastaların üçünde pozitif olarak tespit edildi. Bu hastaların yaş ortalamaları 7,6 idi. Kız/erkek oranı ise 1/2 idi. Hastaların 12. ay, 24. ay ve 36. aydaki yaşam oranları %100 olarak tespit edildi. Yaşam sürelerinin yüzde oranları tüm AML’li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-8’de görülmektedir. Üç hastada AML tanısını yeni almıştı. FAB sınıflamasına göre hastalar AML-2, M3, M7 morfolojisine sahipti. 3 hastanın da takibinde rölaps görülmedi. Hastalardan biri SSS tutulumu olduğu için tedavi dozunda radyoterapi aldı. Olguların son değerlendirilmesi esnasında, ikisi kemoterapisiz olarak izlenirken, 1 olgu idame tedavi almaktaydı.



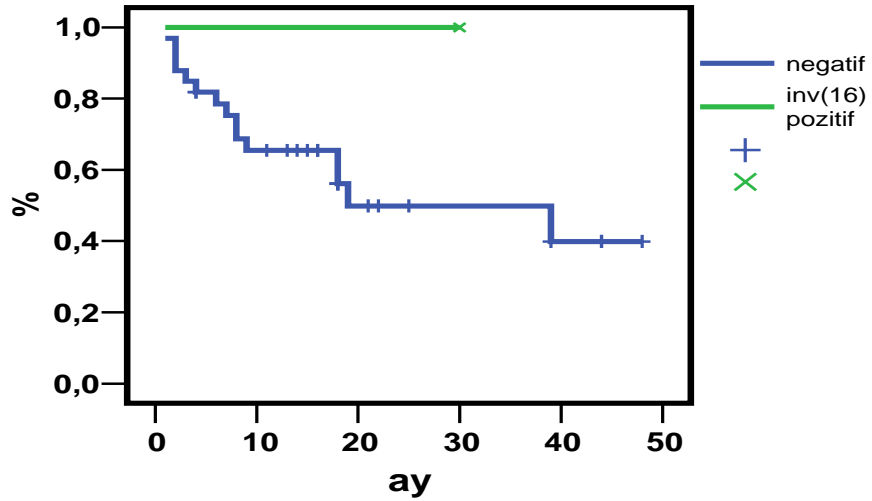
Şekil-10: t(8;21) pozitif ve negatif AML’li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)

t(15;17); AML’li hastaların üçünde (%8,8) pozitif olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 8,5 idi. Kız/erkek oranı 1/2 idi. Hastaların 12. ve 24 ay sonunda yaşam oranları %100 idi. Yaşam sürelerinin yüzde oranları tüm AML’li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-9’da görülmektedir. Üç olguya da yeni tanı konulmuştu. FAB sınıflamasına göre olgular AML-M2, M3 ve M4 morfolojisine sahipti. Olguların hiçbirinde rölaps gelişmedi. Ayrıca olgularda SSS tutulumu olmadı ve radyoterapi almadılar. Son değerlendirilmesi esnasında üç olguda kemoterapisiz olarak izlenmekteydi. Spearman korelasyon testine göre t(15;17) pozitif hastalar ile eksitus olan hastalar arasında negatif korelasyon tespit edildi (r =-0,389).



Şekil-11: t(15;17) pozitif ve negatif AML'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)

inv(16); AML'li hastalardan 1'inde pozitif olarak bulundu. Hastanın yaşı tanı anında 6 idi. Hastaların 12. ay ve 24. aydaki yaşam süreleri %100 oranında idi. Yaşam süresinin yüzde oranları tüm AML'li hastalar ile karşılaştırmalı olarak şekil-10'da görülmektedir. hastanın son değerlendirilmesi esnasında kemoterapisiz olarak takip edilmekteydi. FAB sınıflamasına göre ise AML-M4 morfolojisine sahipti. Hastanın takibinde rölaps gelişmedi. SSS tutulumu görülmedi.



Şekil-12: inv (16) pozitif ve negatif AML'li hastaların karşılaştırmalı genel yaşam oranları (OS)

Tablo-22: ALL'li hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

Olgu	Yaş	Cins	Hb	Hct	BK	Plt	FAB sınıf	SSS tut	RT	BCR-ABL	E2A-PBX1	ALL1-AF4	TEL-AML1
1.İ.E	14,0	E	6,8	20	8000	70000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
2.F.H	5,0	K	4,1	12,8	27000	33000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
3.M.S	3,8	K	8,0	24	4500	7000	L1	yok	pr	0	Poz	Neg	Neg
4.E.K	11,0	E	12,2	37	218000	38000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
5.M.Y	2,6	E	7,3	23	13300	73000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
6.M.D	13,0	E	6,4	17,8	199000	29000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
7.F.Ö	5,0	K	13,8	41	18500	47000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
8.Y.S	4,0	E	8,2	25	1260	25600	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
9.H.Y	4,0	E	8,2	25,7	194000	25000	L2	yok	pr	6690	Neg	Neg	Neg
10.S.O	4,0	K	6,3	18,7	21900	14000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
11.N.A	3,0	K	6,8	20,2	9900	50000	L1	var	al	0	Neg	Neg	Neg
12.G.E	5,0	K	5,0	15	122600	35000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
13.F.M	2,0	K	10,3	31,9	101700	17700	L2	yok	pr	585	Neg	Neg	Neg
14.A.K	4,0	K	3,8	12	73400	29000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
15.A.K	4,0	K	3,1	9,7	18000	32000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
16.Z.A	12,0	K	4,0	12	12800	111000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
17.G.Ş	15,0	K	9,2	28,5	94800	37000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Poz
18.A.K	3,5	E	3,8	11,3	2600	311000	L3	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
19.İ.Ç	3,1	E	6,8	18,7	20000	375000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
20.E.K	8,0	K	12,0	36	265000	71000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
21.Ö.S	8,0	E	8,9	26	52000	22000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
22.B.Y	7,0	K	7,1	23	103000	43000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
23.B.G	9,0	K	12,1	37	80900	35000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
24.S.D	4,0	E	4,1	11,4	3900	51000	L1	var	al	0	Neg	Neg	Neg
25.B.G	7,0	K	8,7	28	8000	40000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
26.E.O	11,0	K	3,9	9,9	1900	27000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
27.T.Y	10,0	E	3,8	11,3	16600	145000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
28.İ.Ö	13,0	E	5,1	15	8000	40000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
29.H.K	12,0	K	6,7	20,6	800	19000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
30.G.S	4,5	K	9,0	26	4400	115000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
31.S.G	4,5	E	7,2	22,1	10900	21000	L1	yok	pr	0	Poz	Neg	Neg
32.C.A	11,0	E	12,0	36,1	29900	333000	L2	var	al	0	Neg	Neg	Neg
33.S.Ü	3,0	K	5,8	17	70000	87100	L2	yok	pr	0	Poz	Neg	Neg
34.H.S	7,0	E	6,7	19	3000	78600	L3	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
35.M.G	3,0	E	8,4	25,8	25600	16000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
36.A.Ü	7,4	E	7,1	21,7	28600	52000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
37.E.M	10,0	E	9,8	29,3	7490	118000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
38.Y.B	8,0	E	8,1	21,4	20300	18400	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
39.B.A	7,0	K	11,0	32,3	3000	30000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
40.F.D	4,6	K	8,5	25,5	1500	11000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
41.G.E	4,5	K	11,8	34,4	5800	20000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
42.F.A	5,0	E	7,6	24	17300	69000	L1	var	al	0	Poz	Neg	Neg
43.G.A	7,0	K	12,1	37	14300	227000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
44.M.K	5,5	E	13,2	38,2	21200	105000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
45.M.Ç	8,0	K	6,5	21	18000	67000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
46.F.C	8,6	K	3,7	11,4	77500	9000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
47.B.P	4,6	E	10,0	30	12300	303000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
48.T.H	1,0	K	4,6	14	37000	35000	L2	yok	0	0	Poz	Neg	Neg
49.H.D	10,0	E	13,3	41	11000	293000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
50.Y.Ç	4,0	E	7,3	22,8	375000	70300	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
51.A.A	2,2	E	5,2	16	9100	36000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
52.G.A	9,0	K	11,1	32,8	124000	62000	L3	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
53.G.A	9,6	K	7,8	25	5600	44700	L3	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
54.D.Y	2,8	K	6,2	18	17000	27000	L3	yok	0	14,2	Neg	Neg	Poz
55.A.A	4,0	E	6,7	21	17000	9300	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg

Tablo-22 devamı													
	Yaş	Cin s	Hb	Hct	BK	Plt	FAB smf	SSS tut	RT	BCR- ABL	E2A- PBX1	ALL1 -AF4	TEL- AML1
56.V.G	4,0	E	5,9	18	19400	11000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
57.HY	4,4	E	12,8	38,5	13800	387000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
58.G.O	2,0	K	7,0	23	7200	10000	L1	var	al	0	Poz	Neg	Neg
59.M.B	5,0	E	7,0	19	14600	11000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
60.T.B	2,7	E	6,1	17,9	112000	7000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
61.A.U	8.,0	E	7,0	21	25300	29000	L2	var	al	0	Neg	Neg	Neg
62.A.K	3,0	K	10,0	35	6800	105000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
63.N.C	7,6	K	3,8	12	17800	85000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Poz
64.R.K	2,0	E	5,0	14	6800	29000	L1	var	al	0	Poz	Neg	Neg
65.M.R	6,0	K	9,1	28	9200	35000	L2	var	al	3,2	Neg	Neg	Poz
66.D.Ç	12,0	K	8,3	25	22900	36000	L1	yok	pr	0	Poz	Neg	Neg
67.R.D	9,0	E	5,0	13	164000	70000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
68.E.A	4,0	K	6,0	22	9900	28000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
69.H.K	3,0	E	6,0	18	33000	32000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
70.H.K	6,0	E	8,2	27	120000	125000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
71.Ş.Y	2,0	K	5,9	18,3	105600	140000	L3	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
72.E.D	6,0	K	10,0	30	3400	52000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
73.M.K	3,0	E	8,0	25	2200	30000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
74.T.T	6,0	E	11,4	34,1	1500	48000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
75.E.E	9,0	K	11,7	36	60000	34000	L2	var	al	0	Neg	Neg	Neg
76.T.T	6,0	K	8,9	27	27000	87000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
77.M.C	4,5	E	7,3	22	16400	39000	L1	yok	pr	0	Poz	Neg	Neg
78.H.Ö	12,0	E	10,6	33,7	208000	57000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
79.R.T	3,5	K	5,0	15	20000	35000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
80.N.A	4,0	K	8,0	20	105000	7000	L1	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
81.A.D	14,0	K	11,0	31	94700	18000	L1	yok	0	2,58	Neg	Neg	Neg
82.M.Ö	7,0	E	10,0	28	140000	30000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
83.F.Ö	3,0	E	10,3	33,3	190000	88000	L1	var	al	0	Neg	Neg	Neg
84.A.G	3,0	E	8,3	26,4	243000	13000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
85.F.T	7,0	E	11,8	36,7	5600	116000	L2	var	al	0	Neg	Neg	Poz
86.B.A	4,0	E	3,6	10,6	4900	12900	L2	var	al	0	Poz	Neg	Poz
87.İ.S	11,0	E	12,9	40	2000	399000	L3	var	al	0	Neg	Neg	Neg
88.S.D	7,0	K	4,8	13,9	52800	21000	L3	yok	pr	0	Neg	Neg	Poz
89.E.A	5,1	E	14,0	41,8	6900	310000	L2	yok	0	0	Poz	Neg	Neg
90.U.K	9,0	E	14,8	44,7	42700	245000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
91.H.A	6,0	K	8,4	26,3	114700	13000	L2	yok	pr	0	Neg	Neg	Neg
92.G.Y	13,0	K	6,6	19,4	48600	33000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
93.A.G	11,0	E	5,3	16	20900	236000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
94.E.K	2,0	E	8,0	24,5	93000	43000	L1	var	al	0	Neg	Neg	Poz
95.Ü.Ç	2,0	K	4,2	12,6	42500	23000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
96.S.T	12,0	K	11,7	35,4	140000	31000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
97.Z.Y	14,1	K	8,3	26	307400	74000	L1	yok	0	0	Neg	Neg	Neg
98.A.Y	4,0	K	6,2	17,2	107000	49000	L2	yok	0	0	Neg	Neg	Neg

Tablo-23: AML'li hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

OLGU	Yaş	cins	Hb	Hct	BK	Plt	FAB sınıf	SSS tut	RT	t(9;22)	AML1-ETO	PML-RAR α	CBF β -MYH11
1.M.B	0,11	E	7,4	22,5	37500	255000	M2	Yok	0	0	neg	neg	neg
2.M.D	10,0	K	6,8	20,0	26500	4000	M0	Yok	0	0	neg	neg	neg
3.B.H	10,0	K	6,9	21,0	2600	12000	M1	yok	0	0	neg	neg	neg
4.S.K	7,0	K	12,2	37,0	10900	390000	M4	yok	0	0	neg	neg	neg
5.G.A	13,0	K	4,7	13,9	143000	30000	M4	yok	0	0	neg	neg	neg
6.HC	14,0	K	8,1	25,0	30500	32000	M4	yok	0	0	neg	neg	neg
7.E.P	8,0	E	9,3	28,0	15400	85000	M0	yok	0	0	neg	neg	neg
8.E.P	9,0	E	6,5	19,5	3830	19100	M0	yok	0	0	neg	neg	neg
9.M.Ş	10,0	E	9,1	27,2	4300	33000	M4	yok	0	0	poz	neg	neg
10.H.M	6,0	E	10,6	32,0	1200	20000	M2	yok	0	0	poz	neg	neg
11.S.T	4,0	K	7,8	23,8	119100	94000	M0	yok	0	0	neg	neg	neg
12.H.K	7,0	K	9,8	28,8	5600	87000	M1	yok	0	0	neg	neg	neg
13.S.S	9,5	K	11,4	34,5	21400	16000	M3	yok	0	0	poz	neg	neg
14.R.K	6,0	E	7,2	21,7	31100	70000	M4	yok	0	0	neg	neg	poz
15.U.B	14,0	E	8,2	24,5	3000	46000	M2	yok	0	0	neg	neg	neg
16.Ç.E	2,5	K	6,9	20,0	3900	107000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
17.H.Y	10,0	K	7,3	22,1	3900	20000	M7	yok	0	0	neg	poz	neg
18.T.Ç	12,0	K	2,3	7,0	22500	9000	M1	yok	0	0	neg	neg	neg
19.U.T	8,0	E	11,7	34,9	11600	20000	M0	yok	pr	0	neg	neg	neg
20.A.B	2,5	K	6,5	22,8	51000	42000	M0	yok	0	0	neg	neg	neg
21.Ş.B	7,0	K	8,3	24,0	11900	71000	M7	yok	0	0	neg	neg	neg
22.Ş.B	7,1	K	7,2	22,0	21500	28000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
23.M.E	9,0	E	2,4	7,0	12300	10000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
24.M.E	10,0	E	9	26,0	22700	159000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
25.B.Ç	6,0	E	5,1	14,7	4000	27000	M0	yok	0	0	neg	neg	neg
26.S.Ç	6,0	E	4,5	13,0	6900	10000	M3	var	al	0	neg	poz	neg
27.Ö.Y	3,5	E	10,3	33,0	31900	130000	M0	yok	0	0	neg	neg	neg
28.U.B	17,0	E	5,2	15,9	110000	22000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
29.İ.S	13,0	E	5,2	15,1	37200	11800	M7	yok	0	0	neg	neg	neg
30.M.K	2,4	E	3,5	11,0	9700	34000	M4	yok	0	0	neg	neg	neg
31.H.Ç	8,0	E	11	33,0	2300	22000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
32.A.M	14,0	E	7	20,0	238000	89000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
33.E.A	11,0	E	6,7	22,0	15400	241000	M5	yok	0	0	neg	neg	neg
34.S.A	7,0	E	6,2	17,0	181000	22000	M2	yok	0	0	neg	poz	neg

5. TARTIŞMA

Son 30 yılda yapılan çalışmalar ile çocukluk çağı akut lösemilerin etyolojisinde genetik anomalilerin önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmalarda çoğalma, farklılaşma ve apoptosis (programlanmış hücre ölümü) gibi hücrelerin yaşam ve ölümleri arasındaki dengeyi sağlayan mekanizmalarda, görev alan genlerdeki değişikliklerin önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir ¹⁴⁶. Lösemilerde saptanan bu genetik bozukluklar, hücrenin biyolojisini, dolayısıyla da hastalığın klinik seyir ve prognozunu yansıtmaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağı ALL ve AML’li olgularda görülen genetik anomalilerin tespiti RT-PCR yöntemiyle yapıldı. Amaç hastanemize başvuran lösemili çocuklarda genetik anomalilerin oranını saptamak ve prognoza etkilerini değerlendirmektir ^{1,2,147,148}.

Lösemiler; çocukluk çağı maliyensileri içinde en sık görülen grubu oluşturur. Bölümümüzde yapılan bir çalışmada 7 yıllık sürede bildirilen 782 pediatrik maliyitenin ilk sırasında %45,3 oranında lösemiler yer almaktadır ¹⁴⁹. Çocukluk çağı akut lösemi olgularının %80’nini ALL, %20’sini ise AML oluşturmaktadır. Erişkinlerde ise %80 oranında AML görülmektedir ². Bizim çalışmamızda toplam 132 hastanın 117’sini yeni tanı konulan, 15’ini ise rölaps gelişmiş hastalar oluşturuyordu. Yeni tanı konulan hastalardan 91’i ALL, 26’sı ise AML tanısı almıştı. ALL’li hastalar tüm hastaların %78’sini oluşturuyordu. Bu oran yapılan birçok çalışmadaki çocukluk çağı akut lösemilerindeki ALL oranları ile benzerlik göstermektedir.

Lösemili çocuklar, hastalığın başlangıç yaşı yönünden incelendiğinde, ALL’li çocukların 2-5 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür. AML’li hastaların ise belirli yaşta yoğunlaşmadan, doğumdan 10 yaşa kadar her yaşta görülebildiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ALL’li hastalarımızın yaş ortalamaları 5,8 yıl idi. AML’li hastaların yaş ortalamaları ise 8 yıl idi. Sonuçlarımız ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmadaki ALL ve AML’li hastaların yaş ortalamalarına ile benzemekte idi ¹⁵⁰⁻¹⁵¹. Çalışmamızdaki ALL’li hastalar, genellikle 2-9 yaşları arasında idi. Birçok çalışmada bu yaştaki çocuklarda yaşam süresinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ¹. ALL’de erken yaştaki görülme nedeni, intra uterin dönemde oluşan spontan mutasyonlar ve/veya çocukluk çağı enfeksiyonlarının immun sistemi uyarması ile maliyn transformasyonların ortaya çıktığı ileri sürülmektedir ¹⁵². Yaş bakımından ALL’li hastalar ile AML’li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,019). Ancak ALL ile AML arasında görülen yaş dağılımındaki bu farklılık tam olarak açıklanamamaktadır.

ALL'li hastalarımızda kız/erkek oranını 1/1,04 olarak tespit edildi. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı ALL olgularında kız/erkek oranı 1/1,2 oranında bildirilmektedir¹⁵³. ALL'li hastalarda erkek cinsiyeti, kötü prognoz kriteri olarak belirtilmektedir. Bunun sebebi olarak da erkeklerde testis rölapslarının sık görülmesi, erkek cinsiyet ile yapısal kromozomal anomalilerin sık birlikteliği ve kemoterapötik ilaçların cinsler arasındaki farmakokinetik farklılığına bağlanmıştır¹⁵⁴. AML'li hastalarımızda kız/erkek oranını 1/1.4 oranında idi. Çalışmalarda AML hastalarda kız erkek arasında farklılık olmadığı bulunmuştur.

Akut lösemili hastalarda tanı anındaki lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri çok değişkendir. Çalışmamızda ALL'li hastalarda lökosit sayısı 800-375 000/mm³ arasında değişmekteydi. 11 hastanın lökosit düzeyi 100 000/mm³ üzerindeydi. Tanı anındaki lökosit sayısının prognoz üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmiş ve bazı gruplarda >50 000/mm³, bazı gruplarda ise >100 000/mm³ üzerindeki lökosit değeri kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Derin anemi ve trombositopeni ile başvuruların yanısıra, normal hemoglobin ve trombosit değerleri ile başvuran hastalar da mevcuttu. Harousseau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tanı anındaki hemoglobin düzeyinin <8g/dl olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir¹⁵⁵. Rugerri ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada trombosit<50 000/mm³ olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğunu tespit etmişler¹⁵⁸. Buna karşılık bazı çalışmalarda hemoglobin ve trombosit değerlerinin prognoz üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

AML'li hastalarımızda ise lökosit sayısı 1200-238 000/mm³ arasında değişmekteydi. 5 hastanın lökosit değeri 100 000/mm³'nin üzerindeydi. Ülkemizde Ondokuz Mayıs Üniversitesinde yapılan bir çalışmada AML'li hastalarda lökosit sayısının 100 000/mm³'nin üzerinde olan hastaların prognozlarının kötü olduğu belirtilmiştir¹⁵⁹. AML'li hastalarda da, ALL'li hastalarda olduğu gibi hemoglobin ve trombosit düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada AML'li hastalarda hemoglobin ve trombosit düzeylerinin yaşam süresine direkt olarak etkisinin olmadığı görülmüştür.

Çocukluk çağı ALL'li hastaların FAB sınıflamasına göre % 85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine uymaktadır. Çalışmaya aldığımız hastaların ise %54,1'i L1, %37,8'i L2 ve %8,1'i L3 morfolojisine uymaktaydı. Hastalarımızın morfolojik dağılımında L2 ve L3 oranının daha fazla olduğu görüldü.

AML hastalarımızın ise %23,5'i M0, %8,8'i M1, %11,8'i M2, %5,9'u M3, %17,7'si M4, %23,5'i M5, %8,8'i ise M7 morfolosine sahipti. Çalışmamızda AM-M6 tanısı alan hastamız yoktu. Bu olgu sayısının azlığı ile izah edilmeye çalışıldı.

t(12;21) (TEL-AML1 geni); moleküler çalışmalar ile son yıllarda ALL'li çocuklarda yüksek oranda tespit edilen ve iyi prognoz kriteri olarak değerlendirilen genetik bir anomalidir. Ülkemizde Özbek ve arkadaşlarının 219 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %20,1 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir. Yine bu çalışmada, 5 yıllık yaşam oranı %96,8 gibi iyi bir sonuç elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda TEL-AML1'in iyi prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür ⁸². Yine bu genetik bozukluk ile ilgili literatürde yapılan birçok çalışmada görülme sıklığı %13-40 arasında değişmektedir. İngiltere, A.B.D, Avustralya, Japonya, Tayvan ve Brezilya'da ALL'li çocuklarda yapılan çalışmalarda ortalama sıklığı %20 oranında saptanmıştır ⁷⁴⁻⁷⁹. İspanya ve Japonya'da yapılan farklı çalışmalarda ise sırasıyla %3 ve %9,5 oranında tespit edilmiştir. Çalışmalarda ayrıca TEL-AML1 geninin rölaps ALL'li hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir ⁸⁰. Ayrıca TEL-AML1 gen pozitifliğinin ırk, coğrafi bölge, çalışma teknikleri ve seçilen hasta grubuna göre değiştiği ileri sürülmüştür ⁸¹. Bu çalışmaların hepsinde hastaların prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TEL-AML1 geni pozitifliği %25 oranında pozitif olarak bulunmuş ve yapılan birçok çalışmadan farklı olarak bu hastaların prognozlarının kötü seyrettiği ileri sürülmüştür ¹⁶⁰. Yine Magrath ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada TEL-AML1 pozitif hastaların prognozlarının, negatiflere göre daha kötü olduğunu bildirmişlerdir ¹⁶¹. Bizim çalışmamızda TEL-AML1 geni 98 ALL'li olgunun 17'sinde (%17,4) pozitifdi. Bu oran literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu idi. Bu olgulardan 9'u (%53) yeni tanı, sekizi (%47) ise rölaps gelişen hastalardan oluşuyordu. Yine literatürde belirtildiği gibi rölaps gelişen olgularda sık görülmektedir. Yaşam süresi yönünden hastalar değerlendirildiğinde 2 yıllık yaşam süresi %62 iken, 4 yıllık yaşam %30'lara kadar düşmekteydi. Hastalarımızın yaşam süreleri yapılan birçok çalışmadan farklı olarak düşük orandaydı. Ancak TEL-AML1 pozitifliğinin kötü prognoz kriteri olarak gösteren çalışmalarda mevcutdu. Harrison ve Magrath'ın yaptığı çalışmalar buna örnek olarak gösterilebilir.

t(1;19) (E2A-PBX1 geni); çocukluk çağı ALL'li hastalarda %5 oranında görülen ve sık kullanılan genetik bir bozukluktur. Sitogenetik yöntemlerle yapılan çalışmalarda bu translokasyon bozukluğunun yaklaşık yarısının gözden kaçtığı tespit edilmiş ⁸⁶. Moleküler çalışmalar ile hem daha hızlı sonuç elde edilmiş, hem de MRH takibi daha kolay yapılmıştır. Yuki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada E2A-PBX1 geni pozitif hastaların, remisyon riskinin düşük veya remisyonda kalma sürelerinin kısa olduğunu saptamışlar. Bu çalışmada ayrıca t(1;19) pozitifliğinin yüksek lökosit sayısı, SSS tutulumu ve beyaz ırk haricinde görülme gibi yüksek risk kriterlerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak t(1;19)

pozitifliği gerçekten kötü bir prognostik kriter mi, yoksa eşlik eden diğer prognostik değerlere bağlı olarak mı kötü prognozlu olduğu kesin değildir ⁸⁵. Uçkun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada E2A-PBX1 genini ALL'li çocuklarda %6 oranında tespit etmişler. Bu hastaların kemoterapiye cevaplarının değişken olduğunu bildirmişlerdir ¹⁶². Siraj ve arkadaşlarının Arabistan ve Hindistan'da yaptıkları çalışmada E2A-PBX1 geni Arabistan'da 40 hastada hiç görülmemesine rağmen, Hindistanda 52 hastanın 4'ünde pozitif olarak bulunmuştur. Hindistan'daki hastaların yaşlarının daha ileri olmasının yanı sıra, ırk ve coğrafi farklılıkların da etken olabileceği belirtilmiştir. ¹⁶³. Bizim çalışmamızda E2A-PBX1 geni, 98 ALL'li olgunun 11'inde (%11,2) pozitifdi. Bu oran literatürdeki birçok çalışmaya göre daha yüksekti. Olguların yaş ortalaması 4,2 idi. Olgularımızın lökosit sayısı tüm ALL'li hastalara göre daha düşükdü (ortalama lökosit sayısı: 10 900/mm³). Yine literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak olguların yaşı daha küçük ve lökosit sayısı düşükdü. SSS tutulumu literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak yüksek oranda görüldü (%36). Yaşam süreleri değerlendirildiğinde 12. ayda %74 iken, 24. ayda, 36. ayda ve 48. ayda %60 oranında idi. Bu değerlerle t(1;19) pozitif ALL'li olgularımızın survilerinin diğer ALL'li olgularımıza göre daha yüksek olduğu sonucuna varıldı.

t(4;11) (ALL1-AF4 geni); çocukluk çağı ALL'lerinde yapılan sitogenetik ve moleküler çalışmalar ile %4-6 oranında bildirilmiştir. Çocuklarda her yaşta görülebilmemesine rağmen özellikle bir yaş altında (infant) daha sık görülmektedir. Bu hastalarda SSS tutulumu sık görülmektedir ⁹⁵. Literatürde yapılan birçok çalışmada prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki olgularda t(4;11) pozitifliği saptanmadı. Bunun sebebi olarak da hastalarımızın tamamının bir yaşın üzerinde olması nedeniyle, pozitifliğin saptanamadığı düşünüldü.

Çocukluk çağı akut lösemilerinde en çok kullanılan ve kötü prognoz kriteri olarak da bilinen genetik bozukluk t(9;22)'dir (Philadelphia kromozomu). Bu genetik bozuklukla ilgili olarak bu zamana kadar birçok çalışma yapılmıştır. Kurzrock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ALL'li çocuklarda %2-5 arasında bildirilmiştir. Bu hastaların tedaviye yanıtlarının kötü olduğu ve remisyon sonrası rölaps riskinin yüksek olduğu ileri sürülmüştür ¹⁶⁴. Yine Scrappe ve arkadaşları t(9;22) pozitif hastaları tedaviye yanıtlarına göre iki gruba ayırmış. Bunlardan tedaviye kötü veren yanıt veren gruptaki hastaların beyaz küre sayısının daha yüksek ve yaşlarının daha ileri olduğunu bildirmişlerdir. Tedaviye iyi yanıt veren gruptaki hastaların da başlangıçta steroid tedavisine de iyi yanıt verdiğini tespit etmişler ¹¹⁰. Roy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, tedaviye yanıtta başlangıç anındaki steroid yanıtı iyi olan hastaların tedaviye cevabın daha iyi olduğunu saptamışlardır ¹⁰⁸. Bizim çalışmamızda

philadelphia kromozomu toplam 98 ALL'li olgunun beşinde (%5,1) pozitif olarak bulundu. Bu sonuçta literatürdeki oran ile uyumlu idi. Olgularımızın ortalama yaşı 11,2 idi. Ortalama lökosit sayısı $83\ 320/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi. Olgularımızın yaşam süreleri tüm ALL'li hastalara göre daha düşükdü. Yaşam sürelerinin düşük olması, t(9;22) pozitif ALL'li hastalarda kötü prognoz kriteri olarak kabul edilen ileri yaş ve yüksek lökosit sayısına bağlandı. Olgularımızın son değerlendirilmesi esnasında bir olgu indüksiyon ve iki olguda ideme tedavi almaktaydı. İki olgumuz ise eksitus olmuştu.

Philadelphia kromozomu çocukluk çağı ALL'li hastalardan başka çocukluk çağı AML, erişkin ALL, KML'li hastalarda da görülebilmektedir. KML'li hastalarda %95 oranında pozitif iken, erişkin ALL'li hastalardaki pozitiflik oranı %15-40 arasında değişmektedir¹⁶⁵. Çocukluk çağı AML'li hastalarda ise çok nadir olarak görülebilmektedir. Literatürde %2'den daha az olduğu bildirilmiştir¹⁶⁶. Ülkemizde Uludağ Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 30 AML'li hastanın birinde (%3,3) tespit edilmiştir¹⁶⁷. Bizim çalışmamızda 34 AML'li olgumuzun hiçbirinde t(9;22) tespit edilemedi. Bu sonuç AML'li hasta sayısının az olması ve t(9;22)'nin AML'li hastalarda düşük oranda görülmesine bağlandı.

t(8;21) (AML1-ETO geni); tüm AML'li hastalarda ortalama %6-10 oranında pozitif iken, AML M2 morfolojisine sahip hastalarda bu oran %90'lara kadar yükselmektedir. Andrieu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük yaşta AML'li çocuklarda daha sık görüldüğü ve AML M2 haricinde AML M1, AML M4 ve diğer AML gruplarında da görülebildiği bildirilmiştir¹¹⁶. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AML1-ETO geni pozitif 21 hastadan 17'si (%81) AML M2, diğer dört hasta ise AML M4, AML M5, MDS ve eozinofilik lösemi tanısı almıştır¹⁶⁸. Ülkemizde ise Sarper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7 AML1-ETO geni pozitif hastanın 3,5 yıllık takibinde, beş hastanın eksitus olduğu, 2 hastanın ise kemoterapisiz olarak takip edildiği bildirilmiştir. Bu hastaların 3,5 yıl sonunda yaşam oranı %28,5 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçla t(15;17) pozitifliğinin iyi prognoz göstergesi olmadığı bildirilmiştir¹⁶⁹. Grimvade'nin yaptığı bir çalışmada t(8;21) pozitif hastalarda %100 oranında remisyon görülürken, iki yıl sonunda hastalısız yaşam oranı %50 oranında bildirilmiştir. Bu hastaların uzun dönem survilerinin daha iyi olduğu ileri sürülmüştür¹²². Bizim çalışmamızda da 34 AML'li olgudan 3'ünde (%8,8) AML1-ETO geni pozitif olarak bulundu. Literatürde bildirilen oranla uyumlu idi. Olgularımız FAB sınıflamasına göre AML M2, AML M3 ve AML M7 morfolojisine sahipti. Olgularımızın yaşları 6, 7 ve 10 idi. Literatürde genelde daha küçük yaşlarda görüldüğü bildirilmiştir. 3 yıl sonunda yaşam oranı %100 idi. Bu sonuçlarla AML1-ETO geni pozitif hastaların

prognozlarının iyi olduğu sonucuna varıldı. Ancak olgu sayısının az olması nedeni ile daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının uygun olacağı düşünüldü.

t(15;17) (PML-RAR α geni); çocukluk çağı AML'de görülen bir diğer genetik anomalidir. Akut promiyelositik löseminin (AML-M3) hemen hepsinde t(15;17) pozitifdir. Yapılan çalışmalarda PML-RAR α geni tüm AML'li hastalarda %6-9 oranında bildirilmiştir. İtalya'da Testi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 983 hastanın 91'nde (%9) PML-RAR α geni pozitif olarak bulunmuş. PML-RAR α pozitif hastalara ATRA+idarubisin tedavisi uygulanmış. Bu hastaların 10 yıllık izlem sonrası yaşam oranları %89 olarak bildirilmiştir. PML-RAR α pozitif AML'li hastalarda ATRA+idarubisin tedavisi ile çok iyi sonuçlar alındığı görülmüş¹⁷⁰. Çin'de Hu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 70 promiyelositik lösemili hastanın 5 yıllık yaşam oranı %69,9 olarak bulunmuştur¹⁷¹. Bizim çalışmamızda da 34 AML'li hastanın üçünde (%8,8) PML-RAR α geni pozitifdi. Literatürde bildirilen oranlarla uyumlu idi. Hastalarımız FAB sınıflamasına göre AML M2, AML M3 ve AML M4 morfolojisine sahipti. AML M3 tanısı alan hastamıza kemoterapi ile birlikte ATRA tedavisi uygulandı. İki yıllık izlem sonrası yaşam oranı %100 idi. Prognozlarının iki yıllık sonunda iyi görülmesine rağmen vaka sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması nedeni ile daha kapsamlı çalışmalar önerilmektedir.

Inv(16) (CBFB-MYH11 geni); çocukluk çağı AML'de görülen diğer bir genetik anomalidir. Bu genetik anomali tüm AML'li hastaların %4-7'sinde pozitifdir. FAB sınıflamasına göre genelde AML M4 morfolojisine sahip olan hastalarda daha sık görülmektedir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 308 AML'li hastanın 18'inde (%6) CBFB-MYH11 geni pozitif olarak bulunmuş¹³⁸. Poirel ve arkadaşlarının yaptığı seri bir çalışmada 241 inv(16) pozitif hastadan 206'sının AML M4 morfolojisinde olduğu saptanmıştır¹⁴⁴. Yine Martin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CBFB-MYH11 geni pozitif 16 AML'li hastadan 15'nin AML M4 morfolojisinde olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan da sekizi 18 ay içerisinde rölaps olmuştur. Rölaps olan hastaların lökosit sayısının 100 000/mm³'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak CBFB-MYH11 geni pozitif hastaların prognozunun lökosit sayısına bağlı olarak değiştiği bildirilmiş¹⁷². Bizim çalışmamızda da 34 AML'li hastanın birinde (%3) CBFB-MYH11 geni pozitif olarak bulundu. Literatürde bildirilen oranlarla benzerdi. Yine literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak hastamızın morfolojik tanısı AML M4 idi. Hastamızın 2.5 yıllık izleminde herhangi bir sorun olmadı. Yapılan çalışmalar sonucunda inv(16) pozitifliğinin iyi prognoz kriteri olarak gösterilmesine rağmen çalışmalar hala yetersizdir. Daha kapsamlı çalışmalar önerilmektedir.

Çocukluk çağı akut lösemilerinde görülen genetik anomalilerin hastaların prognozunu belirlemede önemli bir faktör olduğu tespit edildi. ALL'li hastalarda saptanan t(12;21) ve t(9;22)'nin prognozu kötü, t(1;19)'un ise prognozu olumlu etkilediği görülmüştür. AML'li hastalarda saptanan t(15;17), t(8;21) ve inv(16)'nın prognozu iyi yönde etkilediği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçların literatürdeki sonuçlarla uygunluk gösterdiği, ancak daha güvenli bir değerlendirme yapılabilmesi için, daha fazla hasta sayısını içeren kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya; 98 ALL (yeni tanı-rölaps) ve 34 AML (yeni tanı-rölaps) olmak üzere toplam 132 hasta dahil edilmiştir.
2. ALL'li hastaların yaşları 1 ile 15 yaş arasında değişmekte idi ve yaş ortalamaları $6,4\pm 3,5$ yıl idi (median yaş ise 5,8). AML'deki hastalar ise 1 ile 17 yaşları arasında olup, yaş ortalamaları $8,3\pm 3,8$ yıl ve median yaşları da 8 olarak tespit edildi.
3. ALL'li hastaların 50'si erkek (%51), 48'si kız (%49) idi. Kız/erkek oranı 1/1,04 idi. AML'li hastaların ise 20'sini erkek (%58,8), 14'ünü kız (%41,2) hastalar oluşturuyordu. Kız/erkek oranı 1/1.4 olarak tespit edildi.
4. ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında tanı anında bakılan hemotokrit, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
5. FAB sınıflamasına göre ALL'li hastaların %54,1'i L1, %37,8'i L2 ve %8,1'i L3 morfolojisine sahipti. AML'li hastaların ise %23,5'i M0, %8,8'i M1, %11,8'i M2, %5,9'u M3, %17,7'si M4, %23,5'i M5, %8,8'i ise M7 morfolosine sahipti. Çalışmamızda AM-M6 tanısı alan hastamız yoktu.
6. ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında rölaps gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,7$).
7. ALL'li hastalar ile AML'li hastalar arasında SSS tutulumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p=0,4$), radyoterapi alımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$).
8. İki grup arasında hepatomegali yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p=0,2$), splenomegali ($p=0,005$) ve LAP yönünden anlamlı fark vardı ($p=0,001$).
9. ALL'li hastaların yaşam süreleri AML'li hastalara göre daha iyi idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
10. t(12;21) geni ALL'li hastaların %17,3'ünde pozitif olarak bulundu. Bu hastaların prognozunun diğer ALL'li hastalara göre daha kötü olduğu tespit edildi.
11. t(1;19) geni ALL'li hastaların %11,2'inde pozitif idi. Bu hastaların prognozu ise diğer ALL'li hastalara göre daha iyi idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
12. t(9;22) geni ise ALL'li hastalarda %5,1 oranında pozitif iken, AML'li hastalarda hiç tespit edilmedi. Yine bu hastaların prognozundaha kötü olduğu tespit edildi. Bu

yüzden BCR-ABL geni pozitif saptanan hastalara daha yoğun kemoterapi uygulanması veya uygun şartlarda kök hücre nakli yapılması düşünüldü.

13. t(8;21) geni AML'li hastaların %8,8'inde pozitif olarak tespit edildi. Bu hastaların üç yıllık takip sonucu yaşam oranı %100 idi.
14. t(15;17) geni de AML'li hastaların %8,8'inde pozitifdi. Bu hastaların da iki yıllık izlemi sonucunda yaşam oranı %100 idi.
15. inv(16) geni ise AML'li hastalarda %3 oranında pozitif olarak tespit edildi. Bu hastanın da iki yıllık izlemi sonucunda yaşam oranı %100 olarak saptandı.
16. RT-PCR, lösemilerde genetik bozuklukların saptanmasında kullanılabilen hızlı ve duyarlı bir yöntemdir. PCR ile pozitif bulunan genetik bozukluklar, lösemilerin tanı, takip ve tedavinin yönlendirilmesinde yol gösterici olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. **Margolin JF, Steuber CP and Poplack DG.** Acute Lymphoblastic Leukemia. In Margolin JF, Steuber CP and Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*: 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins Company. **2002**: 489-544.
2. **Golub TR and Arceci RJ:** Acute myelogenous leukemia. In Pizzo PA and Poplack DG eds: *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Company. **2002**; 545-589.
3. **Nowell PL, Hungerford DA.** Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *JNCI*, **1960**; 25:85.
4. **Kersey JH.** Fifty years of studies of biology and therapy of childhood leukemia. *Blood*, **1997**; 90(11):4243.
5. **Lugo TG, Pendergast AM, Müller AJ, Witte ON.** Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr/abl oncogene product. *Science*, **1990**: 247;1079-82.
6. **Heid CA, Steven J, Livak KJ, Williams PM:** Real time quantitative PCR. *Genome Res* **1996**; 6:986.
7. **Martinez-Climent JA, Lane NJ, Rubin CM, Morgan E, Johnstone HS, Mick R, Murphy SB, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM.** Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia*, **1995**; 9(1):95-101.
8. **Stock W, Estrov Z.** Studies of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *Clin North Am Hematol* **2000**; 14:1289.
9. **Schumacher H, Harold R.** "Acute Leukemia, Approach to Diagnosis". *Igaku-Shoin* 1 st Edition, New-York **1990**.
10. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C.** Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann of Int Med*, **1985**; 103: 626-629.
11. **Kinney MC and Lukens JN.** Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Williams and Wilkins Comp. **1999**: 2209-2224.
12. **Bennett J, Catovsky D, Daniel MT.** French-American-British (FAB) Cooperative Group: the morphological classification of acute leukemias-concordance among observes and clinical correlation. *Br J Hematol*, **1981**; 47: 553.
13. **Schrapppe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeier C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H.** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracy-clines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*, **2000**; 95:3310-3322.
14. **Campana D, Behm FG.** Immunophenotyping of leukemia. *J Immun Meth*, **2000** Sep 21; 243 (1-2): 59-75.
15. **Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL.** Incidence of cancer in children in the United States: sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, **1995**; 75: 2186.
16. **Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, **2000**; 50: 227-34.

17. **Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL.** The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer*, **1997**; 79:2045-2051.
18. **Kaiser J.** No meeting of minds on childhood cancer. *Science*, **1999**; 286: 1832-1834.
19. **Gurney JG, Severson RK, Davis S.** Incidence of Cancer in children in the United States. *Cancer*, **1995**; 75:2186-2195.
20. **McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA.** Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol*, **1997**; 15:173-189.
21. **Pendergrass TW.** Epidemiology of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol*, **1985**; 12: 80-91.
22. **Magrath I. Appendix.** Selected epidemiological data pertinent to topics discussed in this volume. In: Magrath I, O'Connor G, Ramot B, eds. *Pathogenesis of leukemias and lymphomas: environmental influences*. New York: Raven Press, **1984**; 379.
23. **Thompson MW, Mc Inner RR, Willard HF.** *Genetics in Medicine*. 5th edition. Philadelphia, WB Saunders Company, **1991**; 366-379.
24. **Muller FR, Young D.** *Emery's Element of Medical Genetics*, 9th edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 163-165, **1995**.
25. **Goodman RS.** *Medical Cell Biology*, 2th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 294-296, **1998**.
26. **Draper G, Heaf M, Kennier-Wilson L.** Occurrence of childhood cancer among sibs and estimation of familial risks. *J Med Genet*, **1977**; 14: 81.
27. **Stark C, Mantel N.** Maternal-age and birth order effects in childhood leukemia: age of child and type of leukemia. *J Natl Cancer Inst*, **1969**; 42: 857.
28. **Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, Schott G, Lampert F, Harbott J, Niemeyer C, Ritter J, Dorffel W, Nessler G, Kuhl J, Riehm H.** Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Leukemia*, **1998**; 12: 645-651.
29. **Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL.** Clonal hematologic disorders in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol*, **1995**; 17:19-24.
30. **Shearer P, Parham D, Kovnar E, Kun L, Rao B, Lobe T, Pratt C.** Neurofibromatosis type I and malignancy: review of 32 pediatric cases treated at a single institution. *Med Pediatr Oncol*, **1994**; 22: 78-83.
31. **Emerit I, Levy A, Pagano G, Pinto L, Calzone R, Zatterale A.** Transferable clastogenic activity in plasma from patients with Fanconi anemia. *Hum Cell*, **1995**; 9:14.
32. **Hecht F, Koler R, Rigas D.** Leukemia and lymphocytes in ataxia-telangiectasia. *Lancet*, **1966**; 2: 1193.
33. **Schiffer CA.** Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patient with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*, **1989**; 2:403-412.
34. **van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willemse MJ, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Masera G, Kamps WA, Gadner H, van Wering ER, Ludwig WD, Basso G, de Bruijn MA, Cazzaniga G, Hettinger K, van der Does-van den Berg A, Hop WC, Riehm H, Bartram CR.** Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Lancet*, **1998**; 352:1731.

35. **Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T [corrected to Matsuo T.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *Radiat Res*, **1994**; 137: S 68.
36. **Niemeyer CM, Sallan SE.** Acute Lymphoblastic Leukemia. In Nathan DG, Orkin SH eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, W.B.Saunders Company, Inc.**1993**; 35:1249-1287.
37. **Chaplin R, Golde DW.** The leukemias. In Braunworld E, Fauc AS eds. *Harrison's Principals of Internal Medicine II* Philadelphia:Saunders, **1991**; 1552-1561.
38. **Rinsky RA, Smith AB, Hornung R.** Benzene and Leukemia. *N Engl J Med*, **1987**; 316:1044-1050.
39. **Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, Stovall M, Oberlin O, Stone BJ, Birch J, Voute PA, Hoover RN, Fraumeni JF.** Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*, **1987**; 78: 459.
40. **Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, Ries LA, Linet MS.** Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control*, **1998**; 9: 285-298.
41. **McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parmley RT, DiCarlo FJ, Chadwick EG, Murphy SB.** Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med*, **1995**; 332: 12.
42. **Chitsike I, Siziya S.** Seroprevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection in childhood malignancy in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*, **1998**; 44: 242-245.
43. **Foon KA, Todd RF.** III Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood*, **1986**; 68: 1-31.
44. **Wiersma RS, Ortega J, Sobel E.** Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Eng. J. Med*, **1991**; 321:800-808.
45. **Ching-Hon Pui MD.** Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics Of North America*, 44:831-841, **1997**.
46. **Bleyer WA, Poplack DG.** Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol*, **1985**; 12:131-148.
47. **Kim TH, Hargreaves HK, Brynes RK.** Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome a report from Children's Cancer Study Group. *Blood*, **1990**; 75:1051-1055.
48. **Ortega JA, Nesbit ME, Donaldson MH, Hittle RE, Weiner J, Karon M, Hammond D.** L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission of acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res*, **1977**; 37:535-540.
49. **Pui CH, Crist WM.** Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*, **1994**; 124: 491-503.
50. **Harris MB, Shuster JJ, Pullen DJ, Borowitz MJ, Carroll AJ, Behm FG, Land VJ.** Consolidation therapy with antimetabolite-based therapy in Standard-risk acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, **1998**; 16:2840-2847.
51. **Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, Shaw MP, Peto J.** Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical research Council on behalf of the Working party on Leukaemia in Childhood). *Br J Haematol*, **1991**; 78:187-196.
52. **Chessells JM, Harrison G, Lilleyman JS, Bailey CC, Richards SM.** Continuing (maintenance) therapy in lymphoblastic leukaemia: lessons from MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol*, **1997**; 98: 945-951.

53. **Smith MA, Gloeckler-Ries LA, Gurney JG.** Cancer incidence and survival among children and adolescents. *Leukemia*, **1999**; 7: 17-34.
54. **Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL.** Incidence of cancer in childhood in the United States. Sex, race, and 1 yaer age-specific rates by histologic type. *Cancer*, **1995**; 75:2186-2195.
55. **Bhatia S, Neglia JP.** Epidemiology of childhood acute miyelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, **1995**;17:94-100.
56. **Auerbach AD, Allen RG.** Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet*, **1991**; 51:1-12.
57. **Chocnowski K, Wawrzyniak E, Trelinski J.** Assessment of coagulation disorders in patient with acute leukemia before and after cystostatic treatment. *Leuk Lymphoma*, **1999**; 36:77-84.
58. **Laminsky DA, Hurwitz CG, Olmstead JJ.** Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism. *Leuk Res*, **2000**; 24:175-178.
59. **Kersey J H.** Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood*, **1997**; 90:4243-4251.
60. **Rowe JM, Tallman MS.** Intensifying induction therapy in acute miyeloid leukemia: has a new Standard of care emerged? *Blood*, **1997**; 90:2121-2126.
61. **Favre G, Fopp M, Gmur J, Tichelli A, Fey MF, Tobler A, Schatzmann E, Gratwohl A.** Factors associated with transfusion requirements during treatment for acute miyelogenous leukemia. *Ann Hematol*, **1993**; 67:153-160.
62. **Hurwitz JA, Mounce KG, Grier HE.** Treatment of patients with acute miyelogenous leukemia: review of clinical trials of the past decade. *J Pediatr Hematol Oncol*, **1995**; 17:185-197.
63. **De La Serna J, Francisco Tomas J, Solano C, Garcia de Paredes ML, Campbell J, Grande C, Diaz-Mediavilla J.** Idarubicin and intermediate dose ARA-C followed by consolidation chemotherapy or bone marrow transplantation in relapsed of refractory acute miyeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, **1997**; 25:365-372.
64. **Bayram İ, Erbey F, Kömür M, Özbek İ, Kılınç Y, Tanyeli A.** Acute Nonlymphoblastic Leukemia in Childhood Cukurova Experiences-I. XXX.World Congress of the International Society of Hematology. *Kongre Özet Kitabı*. Sept 28-Oct 02 **2005**; 124: 101.
65. **Cambana D and Pui CH.** Detection of minimal residual disease in in acute leukemia:methodolocal advances and clinical significance. *Blood*, **1995**; 85:1416-1434.
66. **Drach J, Drach D, Glassl H, Gattringer C, Huber H.** Flow cytometric determination of typical antigen expression in acute leukemia for the study of minimal residual disease. *Cytometry*, **1992**; 13: 893-901.
67. **Carbonell F, Swansbury J, Min T, Matutes E, Farahat N, Buccheri V, Morilla R, Secker-Walker L, Catovsky D.** Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukemia. *Leukemia*, **1996**; 10(8) :1283-7.
68. **Hardner DG, Klinger HP.** An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 2nd edition, Karger, New-York, 22-34, **1985**.
69. **Martinez-Climent JA.** Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia*, **1997**; 11:1999-2021.
70. **Carlo-Stella C, Mangoni L, Dotti GP, Rizzoli V.** Techniques for detection of minimal residual disease. *Leukemia Lymphoma*, **1995**; 18:75-80.

71. **Romana SP, Le Coniat M and Berger R.** t(12;21): a new recurrent translocation in acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 9, **1994**; pp: 186–191.
72. **Baens M, Peeters P, Guo C, Aerssens J, Marynen P.** Genomic organization of TEL: the human ETS-variant gene 6. *Genome Research*, **1996**; 6:404-413.
73. **Gill HK, Keoh TS, Dhaliwal JS, Moore S, Kim TS, Hassan R, Karim FA, Zakaria Z, Murad S, Mohamed M, Li Ho CM, Ibrahim H, Rahman EJ.** TEL-AML1 frequency in multi-ethnic Malaysian pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, **2005**; 156:129-133.
74. Childhood Cancer Study Investigators, The UK Childhood Cancer Study: objectives, materials and methods. *Br J Cancer*, **2000**; 82:1073–1102.
75. **Rubnitz JE, Downing JR, Pui CH, Shurtleff SA, Raimondi SC, Evans WE, Head DR, Crist WM, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, Buijs A, Grosveld G, Behm FG.** TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia: a new genetic marker with prognostic significance. *J Clin Oncol*, **1997**; 3:1150–1157.
76. **Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, Valsecchi MG, Ludwig WD, Burci L, Mangioni S, Schrappe M, Riehm H, Lampert F, Basso G, Masera G, Harbott J, Biondi A.** Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials, *Blood*, **1997**; 90:571–577.
77. **Amor DJ, Algar EM, Slater HR, Smith PJ.** High frequency of t(12;21) in childhood acute lymphoblastic leukemia detected by RT-PCR. *Pathology*, **1998**; 30: 381–385.
78. **Magalhaes IQ, Pombo-de-Oliveira MS, Bennett CA, Cordoba JC, Dobbin J, Ford AM, Greaves MF.** TEL-AML1 fusion gene frequency in paediatric acute lymphoblastic leukemia in Brazil. *Br J Haematol*, **2000**; 111: 204–207.
79. **Nakao M, Yokota S, Horiike S, Taniwaki M, Kashima K, Sonoda Y, Koizumi S, Takaue Y, Matsushita T, Fujimoto T, Misawa S.** Detection and quantification TEL/AML1 fusion transcripts by polymerase chain reaction in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **1996**; 10:1463–1470.
80. **Liang DC, Chou TB, Chen JS, Shurtleff SA, Rubnitz JE, Downing JR, Pui CH, Shih LY.** High incidence of TEL/AML1 fusion resulting from cryptic t(12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Leukemia*, **1996**; 10 pp: 991–993.
81. **Zen PR, Lima MC, Coser VM, Silla L, Daudt L, Fernandes MS, Neumann J, Mattevi MS, Ortigara R, Paskulin GA.** Prevalence of TEL/AML1 fusion gene in Brazilian pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **2004**; 151:68-72.
82. **Ozbek U, Sirma S, Agaoglu L, Yuksel L, Anak S, Yildiz I, Devecioglu O, Timur C, Meral A, Gedikoglu G.** Prognostic Significance of the TEL-AML1 Fusion Gene in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **2003**; 25: 204-208.
83. **Kaneko Y, Rowley JD, Variakojis D, Chilcote RR, Check I, Sakurai M.** Correlation of karyotype with clinical features in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*, **1982**; 42: 2918-29.
84. **Peverali FA, Ramqvist T, Saffrich R, Pepperkok R, Barone MV, Philipson L.** Regulation of G1 expression by E2A and 1d helix-loop-helix proteins. *EMBO Journal*, **1994**; 13: 4291-4301.
85. **Yuki Y, Imoto I, Imaizumi M, Hibi S, Kaneko Y, Amagasa T, Inazawa J.** Identification of a novel fusion gene in a pre-B acute lymphoblastic leukemia with t(1;19)(q23;p13). *Cancer Science*, **2004**; 95:503-507.
86. **Borowitz MJ, Hunger SP, Carroll AJ, Shuster JJ, Pullen DJ, Steuber CP, Cleary ML** Predictability of the t(1;19)(q23;p13) from surface antigen phenotype: implications for screening cases of childhood acute lymphoblastic leukemia for molecular analysis: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*, **1993**; 82:1086-91.

87. **Izraeli S, Janssen JW, Haas OA, Harbott J, Brok-Simoni F, Walther JU, Kovar H, Henn T, Ludwig WD, Reiter A.** Detection and clinical relevance of genetic abnormalities in pediatric acute lymphoblastic leukemia. A comparison between cytogenetic and polymerase chain reaction analyses. *Leukemia*, **1993**; 7:671-8.
88. **Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK, Williams DL, Pui CH, Crist WM, Look AT, Rivera GK.** Cytogenetic of pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia with emphasis on prognostic implications of the t(1;19). *J Clin Oncol*, **1990**; 8:1380.
89. **Woods WG, Nesbit ME, Buckley J, Lampkin BC, McCreadie S, Kim TH, Pionelli S, Kersey JH, Feig S, Bernstein I.** Correlation of chromosome abnormalities with patient characteristics, histological subtype and induction success in children with acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, **1985**; 3:3-11.
90. **Shikano T, Kaneko Y, Takazawa M, Ueno N, Ohkawa M, Fujimoto T.** Balanced and unbalanced t(1,19) associated acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, **1986**; 58:2239.
91. **Prigogina EL, Fleischman EW, Puchkova GP, Kulagina OE, Majakova SA, Balakirev SA, Frenkel MA, Khvatova NV, Peterson IS.** Chromosomes in acute leukemia. *Human Genet*, **1979**; 53: 5.
92. **Van den Berghe H, David G, Broeckert-Van Orshoven A, Louwagie A, Verwilghen R, Casteels-Van Daele M, Eggermont E, Eeckels R.** A new chromosome anomaly in acute lymphoblastic leukemia. *Human Genet*, **1979**; 46:173.
93. **Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, Berger R, Borgstrom GH, Brandt L, Catovsky D, de la Chapelle A, Dewald GW, Garson OM.** Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **1986**; 67:415.
94. Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1980. *Cancer Genet. Cytogenet.* **1981**; 4: 95.
95. **Lampert F, Harbott J, Ludwig WD, Bartram CR, Ritter J, Gerein V, Neidhardt M, Mertens R, Graf N, Riehm H.** Acute leukemia with chromosome translocation (4;11):seven new patients and analysis of 71 cases. *Blut*, **1987**; 54: 325.
96. **Parkin JL, Arthur DC, Abramson CS, McKenna RW, Kersey JH, Heideman RL, Brunning RD.** Acute leukemia associated with the t(4;11) chromosomes rearrangement: ultrastructural and immunological characteristics. *Blood*, **1982**; 60:1321.
97. **Stong RC, Korsmeyer SJ, Parkin JL, Arthur DC, Kersey JH.** Human acute leukemia cell line with the t(4;11) chromosomal rearrangement exhibits B-lineage and monocytic characteristic. *Blood*, **1985**; 65:21.
98. **Janssen JW, Ludwig WD, Norkhardt A .** Pre-pre-B acute lymphoblastic leukemia: high frequency of alternatively spliced ALL1-AF4 transcript and absence of minimal residual disease during complete remission. *Blood*, **1994**; 84(11): 3835-3842.
99. **Cimino G, Elia L, Rivolta A, Rapanotti MC, Rossi V, Alimena G, Annino L, Canaani E, Lo Coco F, Biondi A.** Clinical relevance of residual disease monitoring by polymerase chain reaction in patients with ALL-1/AF4 positive acute lymphoblastic leukemia *Br J Hematol*, **1996**; 9:659-64.
100. **Rowley JD.** Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, **1973**; 243:290-293.
101. **Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G.** Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*, **1984**; 36: 93-99.

102. **Tanaka K, Takechi M, Hong J, Shigeta C, Oguma N, Kamada N, Takimoto Y, Kuramoto A, Dohy H, Kyo T.** 9;22 translocation and bcr rearrangements in chronic myelocytic leukemia patients among atomic bomb survivors. *J of Rad Res (Tokyo)*, **1989**; 30: 352–358.
103. **van Rhee F, Hochhaus A, Lin F, Melo JV, Goldman JM, Cross NC.** p190 BCR-ABL mRNA is expressed at low levels in p210-positive chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemias. *Blood*, **1996**; 87: 5213–5217.
104. **Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R.** Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev in Onco and Hema*, **2004**; 50: 223–261.
105. **Ribeiro RC, Abromowitch M, Raimondi SC, Murphy SB, Behm F, Williams DL.** Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **1987**; 70: 948–953.
106. **Wong S & Witte ON.** The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *An Rev of Imm*, **2004**; 22:247–306.
107. **Downing RV, Look TA.** Cytogenetic and molecular defect in the lymphoid leukemias. In Kurzrock R, Talpaz M eds. *Molecular biology in cancer medicine*: Martin Dunitz, UK, **1996** 175-189.
108. **Roy A, Bradburn M, Moorman AV, Burrett J, Love S, Kinsey SE, Mitchell C, Vora A, Eden T, Lilleyman JS, Hann I, Saha V;** Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Early response to induction is predictive of survival in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia: results of the Medical Research Council ALL 97 trial. *Br J of Haemato*, **2005**; 129: 35–44.
109. **Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, Crist W, Evans WE, Pui CH.** Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia*, **1997**; 11: 1493–1496.
110. **Schrapppe M, Arico M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V, Reiter A, Valsecchi MG, Gadner H, Basso G, Bartram CR, Lampert F, Riehm H, Masera G.** Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood*, **1998**; 92:2730–2741.
111. **Akashi K, Taniguchi S, Nagafuji K, Harada M, Shibuya T, Hayashi S, Gondo H, Niho Y** B-lymphoid / myeloid stem cell origin in Philadelphia positive acute leukemia with myeloid markers. *Leukemia-Res*, **1993**; 17(7) :549-55
112. **Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, Therrien M, Zoellner U, Blaney SM, Bernstein M.** Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*, **2004**; 104: 2655–2660.
113. **Mori T, Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Yabe H, Ohara A, Saito T, Nakazawa S.** Allogeneic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) studies L89–12 and L92–13. *Med and Ped Onco*, **2001**; 37: 426–431.
114. **Rowley JD.** Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Anal Genet*, **1973**; 16: 109.
115. **Nucifora G, Larson RA, Rowley JD.** Persistence of the 8;21 translocation in patient with acute myeloid leukemia type M2 in long-term remission. *Blood*, **1993**; 83: 712-5.
116. **Andrieu V, Radford-Weiss I, Troussard X, Chane C, Valensi F, Guesnu M, Haddad E, Viguier F, Dreyfus F, Varet B, Flandrin G, Macintyre E.** Molecular detection of t(8;21)/AML M1 / M2 correlation with cytogenetics, morphology and immunophenotype. *Br J Haematology*, **1996**; 92: 855-65.

117. Hurwitz CA, Raimondi SC, Head D, Krance R, Mirro J Jr, Kalwinsky DK, Ayers GD, Behm FG. Distinctive immunophenotypic features of t(8;21)(q22;q23) acute myeloid leukemia in children. *Blood*, 1992; 80: 3182-3238.
118. Kita K, Shirakawa S, Kamada N. Japanese Cooperative Group of Leukemia/Lymphoma Cellular Characteristics of Acute Myeloid Leukemia Associated with t(8;21)(q22;q23) *Leukemia and Lymphoma*, 1993; 13: 229-234.
119. Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, Donnelly M, Tantravahi R, Sallan SE. Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1991; 77(3): 435-439.
120. Gallego M, Carroll AJ, Gad GS, Pappo A, Head D, Behm F, Ravindranath Y, Raimondi SC. Variant t(8;21) rearrangement in acute myeloid leukemia of childhood. *Cancer Genet Cytogenet*, 1994; 75: 139-144.
121. Krauter J, Ganser A, Bergmann L, Raghavachar A, Hoelzer D, Lubbert M, Schlimok G, Arnold R, Kirchner H, Port M, Heil G. Association between structural and numerical chromosomal aberrations in acute myeloblastic leukemia: a study by RT-PCR and FISH in 447 patients with de-novo AML. *Ann Haematol*, 1999; 78: 265-269.
122. Grimvade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2001; 14: 497-529.
123. Rowley JD, Golomb HM, Vardiman J, Fukuhara S, Dougherty C, Potter D. Further evidence for a nonrandom chromosomal abnormality in acute promyelocytic leukemia. *Int J Cancer*, 1977; 20: 869-872.
124. Goddard AD, Borrow J, Freemont PS, Solomon E. Characterization of novel zinc finger gene disrupted by the t(15;17) in acute promyelocytic leukemia. *Science*, 1991; 254: 1371-74.
125. Diverio D, Lo Coco F, D'Adamo F, Biondi A, Fagioli M, Grignani F, Rambaldi A, Rossi V, Avvisati G, Petti MC. Identification of DNA rearrangements at the RAR- α locus in all patients with acute promyelocytic leukemia and mapping of RAR- α breakpoints within the RAR- α second intron. *Blood*, 1992; 79:3331-3336.
126. Heim and Mittelman. Secondary chromosome aberrations in the acute leukemias. *Cancer Genetics Cytogenetics*, 1986; 22:331-338.
127. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med*, 1984; 76:827-841.
128. Lo Coco F, Avvisati G, Diverio D, Petti MC, Alcalay M, Pandolfi PP, Zangrilli D, Biondi A, Rambaldi A, Moleti ML. Molecular evaluation of all-trans retinoic acid therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1991; 77: 1657-1659.
129. Muindi J, Frankel SR, Miller WH Jr, Jakubowski A, Scheinberg DA, Young CW, Dmitrovsky E, Warrell RP. Continuous treatment with all trans retinoic acid causes progressive decreases in plasma drug concentrations. Implication for relapse and retinoic "resistance" in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1992; 79:29.
130. Biondi A, Rovelli A, Cantu-Rajoldi A, Fenu S, Basso G, Luciano A, Rondelli R, Mandelli F, Masera G, Testi AM. Acute promyelocytic Leukemia in Children: Experience of the Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP). *Leukemia*, 1994; 8:1264-68.
131. Claxton DF, Reading CL, Nagarajan L, Tsujimoto Y, Andersson BS, Estey E, Cork A, Huh YO, Trujillo J, Deisseroth AB. Correlation of CD2 expression with PML gene breakpoints in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1992; 80:582.

132. Lo Coco F, Avvisati G, Diverio D, Biondi A, Pandolfi PP, Alcalay M, De Rossi G, Petti MC, Cantu-Rajoldi A, Pasqualetti D. Rearrangements of the RAR- α gene in acute promyelocytic leukemia :correlation with morphology and immunophenotype. *Br J Haematol*, **1991**; 78: 494-499.
133. Cordonnier C, Vernant JP, Brun B, Heilmann MG, Kuentz M, Bierling P, Farcet JP, Rodet M, Duedari N, Imbert M. Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. *Cancer*, **1985**; 55:18.
134. Cunningham I, Gee TS, Reich LM, Kempin SJ, Naval AN, Clarkson BD. Acute promyelocytic leukemia. Treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*, **1989**; 73:1116.
135. Tobal K, Johnson PR, Saunders MJ, Harrison CJ, Liu Yin JA. Detection of CBF β /MYH 11 transcripts in patients with inversion and other abnormalities of chromosome 16 at presentation and remission. *Br J of Haemo*, **1995**; 91:104-108.
136. Diverio D, Pandolfi PP, Rossi V, Biondi A, Pelicci PG, Lo Coco F. Monitoring of treatment outcome in acute promyelocytic leukemia by RT-PCR. *Leukemia*, **1994** ; 8:1105.
137. Bloomfield CD, Arthur DC. Del (16) (q21 or 22) and marrow eosinophilia in acute nonlymphocytic leukemia (ANLL): A new cytogenetic-clinical association. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*, **1982**; 38: 191.
138. Liu PP, Hajra A, Wijmenga C, Collins FS. Molecular Pathogenesis of the Chromosome 16 Inversion in the M4Eo Subtype of the Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **1995**; 85: 2289-2302.
139. Liu PP, Tarle SA, Hajra A. Fusion between transcription factor CBF β /PEB2B and a myosin heavy chain in acute myeloid leukemia. *Science*, **1993**; 261:1041.
140. Estey E, Trujillo JM, Cork A, O'Brien S, Beran M, Kantarjian H, Keating M, Freireich EJ, Stass S. AML associated cytogenetic abnormalities [inv(16), del(16), t(8;21)] in patients with myelodysplastic syndromes. *Hematol. Pathol*, **1992**; 6:43.
141. Evers JP, Bagg A, Himoe E, Zwiebel JA, Jacobson RJ. Temporal association of marrow eosinophilia with inversion of chromosome 16 in recurrent blast crises of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet*, **1992**; 62: 134.
142. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, Keating M, Pierce S, Freireich EJ, Estey E. Clinical and prognostic significance of trisomy 21 in adult patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. **1995** ; 9(1):115-7.
143. Deng Z, Liu P, Marlton P, Claxton DF, Lane S, Callen DF, Collins FS, Siciliano MJ. Smooth muscle myosin heavy chain locus (MYH11) maps to 16p13.13-p13.12 and establishes a new region of conserved synteny between human 16p and Mouse 16. *Genomics*, **1993**; 18: 156.
144. Poirel H, Radford-Weiss I, Rack K, Troussard X, Veil A, Valensi F, Picard F, Guesnu M, Leboeuf D, Melle J. Detection of chromosome 16 CBF β -MYH11 Fusion Transcript in Myelomonocytic Leukemias. *Blood*, **1995**; 85: 1313-1322.
145. Plantier I, Lai JL, Wattel E, Bauters F, Fenaux P. Inv (16) may be one of the "favorable" factors in acute myeloid leukemia: A report on 19 cases with prolonged follow-up. *Leukemia Research*, **1994**; 18(12): 885-888.
146. Kansu E, Ruacan Ş, Kottaridis S. Tumor Biology Course, European School of Oncology, Hacettepe University Institute of Oncology. Antalya-Turkey, 13-16;**1995**
147. Kılınc Y, Tanyeli A, Tanrıverdi K, Leblebisatan G, Antmen B, Şaşmaz İ: PRAME expression in childhood leukemia. Export Workshop on Leukemia and Lymphoma. VI th International symposium 17-19 March **2005**, Amsterdam Netherlands; PP10
148. Antmen B. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemide Aven mRNA Expresyonu. Pediatrik Hematoloji Yandal Uzmanlık Tezi. Adana **2004**

149. **Tanyeli A, Kılınç Y, Erkman H.** Çukurova Bölgesinde Çocukluk Çağı Maligniteleri. *Çukurova Tıp Fakültesi Dergisi*, **1995**; 20: 157-161.
150. **İrken G, Olgun N, Ören H.** D.E.Ü.T.F Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında Takip Edilen Çocukluk Çağı ALL Vakalarında Tedavi Sonuçları. I. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi ve I. Ulusal Pediatrik Hematoloji Hemşireliği Kongresi özet kitabı. İstanbul **1977**; Poster no II. P1:78
151. **Yılmaz HL, Tanyeli A, Özusağlam H.** Akut Lenfoblastik Lösemilerde Eritrosit Pirüvat Kinaz Aktivitesi. VIII. Pediatrik Tümörler ve Tıpta Yenilikler "95 Kongresi Özet Kitabı. Mersin. **1995**. Poster no I-4: 38.
152. **Greaves MF.** Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **1988**; 2:120-125.
153. **Greaves MF, Colma SM, Beard MEJ.** Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: Second Report of the Collaborative Group study. *Leukemia*, **1983**; 7:27-34.
154. **Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, Rivera GK, Fuchs LA, Abromowitch M, Look AT, Furman WL, Crist WM, Williams DL.** Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (>50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **1989**; 73: 1963-1967.
155. **Harousseau JL, Tobelem G, Schaison G, Chastang C, Auclerc MF, Weil M, Jacquillat C, Bernard J.** High Risk Acute lymphoblastic leukemia: A study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100 000/cu mm. *Cancer*, **1996**; 46:1996-2003.
156. **Pui CH, Crist WM.** Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J.Pediatrics*, **1994**; 124: 491-503.
157. **Hammond D, Sather H, Nesbit M, Miller D, Coccia P, Bleyer A, Lukens J, Siegel S.** Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med. Ped. Oncol*, **1986**; 14: 124-134.
158. **Ruggero D, Baccarani M, Gobbi M, Tura S.** Adult acute lymphoblastic leukemia: Study of patients and analysis of prognostic factors. *Scand J Haematol*, **1989**; 22:154-164.
159. **Yurdaşık G.** Çocukluk Çağı Akut Lösemi Olgularının Geriye Dönük İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, **2002**.
160. **Harrison CJ, Moorman AV, Barber KE, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Jalali GR, Robinson HM, Strefford JC, Stewart A, Wright S, Griffiths M, Ross FM, Harewood L, Martineau M. et al.** Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a UK Cancer Cytogenetics Group Study. *British Journal of Haematology*, **2005** May; 129(4):520-30.
161. **Magrath I, Shanta V, Advani S, Adde M, Arya LS, Banavali S, Bhargava M, Bhatia K, Gutierrez M, Liewehr D, Pai S, Sagar TG, Venzon D.** Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in countries with limited resources; lessons from use of a single protocol in India over a twenty year period. *Euro J of Cancer*, **2005** Jul; 41(11):1570-83.
162. **Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Lange BJ, Steinherz PG, Kraft P, Hutchinson R, Nachman JB, Reaman GH, Heerema NA.** Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, **1998**; 16: 527-535.
163. **Siraj AK, Ozbek U, Sazawal S, Sirma S, Timson G, Al-Nasser A, Bhargava M, El Solh H, Bhatia K, Gutierrez MI.** Preclinical Validation of a Monochrome Real-Time Multiplex Assay for Translocations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res*, **2002**; 8(12): 3832-40.

164. **Kurzrock R, Shtalrid M, Talpaz M, Kloetzer WS, Gutterman JU.** Expression of c-abl in Philadelphia-positive acute myelogenous leukemia. *Blood*, **1987**; 70:1584–1588.
165. **Harrison CJ.** The Detection and Significance of Chromosomal Abnormalities in Childhood Acute Lymphoid Leukemia. *Blood*, **2001**; 15:49-59.
166. **Secker-Walker LM, Cooke HM, Browett PJ, Shippey CA, Norton JD, Coustan-Smith E, Hoffbrand AV.** Variable philadelphia breakpoints and potential lineage restriction of BCR rearrangement in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **1998**; 72: 784-791.
167. **Evke E.** Çesitli lösemi tiplerinde tedavi öncesi ve sonrasında kromozom anomalilerinin GTG-bantlama tekniği ve ABL-BCR füzyon gen ekspresyonunun RT-PCR yöntemi ile tespiti. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa. **2003**.
168. **Zhao W, Li ZG, Wu MY, Geng LZ, Shi HW, Zhang YH, Wu RH.** Analysis of 21 children with acute non-lymphoid leukemia carrying AML1/ETO fusion gene. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **2003**; 41(5): 325-328.
169. **Sarper N, Ozbek U, Agaoglu L, Ozgen U, Eryilmaz E, Yalman N, Anak S, Devecioglu O, Gedikoglu G.** Is AML1/ETO gene expression a good prognostic factor in pediatric acute myeloblastic leukemia? *Ped Hem Oncol* , **2000**; 17(7): 577-83.
170. **Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, Menna G, Locatelli F, Pession A, Barisone E, De Rossi G, Diverio D, Micalizzi C, Arico M, Basso G, Foa R, Mandelli F.** GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*, **2005**; 106(2): 447-53.
171. **Hu J, Yu T, Zhao W, Gu B, Shen Z, Li X, Sun G, Chen S, Wang Z.** Impact of RT-PCR monitoring on the long-term survival in acute promyelocytic leukemia. *Chin Med J (Eng)*, **2000** Oct;113(10):899-902.
172. **Martin G, Barragan E, Bolufer P, Chillon C, Garcia-Sanz R, Gomez T, Brunet S, Gonzalez M, Sanz MA.** Relevance of presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission in the prognosis of acute myeloid leukemia with CBFbeta/MYH11 rearrangement. *Haematologia*, **2000** Jul; 85(7):699-703.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Mustafa KÖMÜR

Doğum Tarihi ve Yeri :11.11.1977/ Yumurtalık-ADANA

Medeni Hali :Evli

Adres :Beyazevler mh. 17. sk Nehir-1 Apt Kat:8 No:15/ Adana

Telefon :0 322 228 21 27 / 0 533 658 27 26

Fax :

e-mail :drmustafakomur@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi :

Görev Yerleri :

Dernek Üyelikleri :Türk Pediatri Derneği
Milli Pediatri Derneği

Alınan Burslar :

Yabancı Dil (ler) :İngilizce

Diğer Hususlar :