



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AYDIN'DA AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KLİNİK, MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. OZAN ANIL AKIN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi MEDİHA AKCAN

2021-AYDIN

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AYDIN'DA AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KLİNİK, MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ



UZMANLIK TEZİ

DR. OZAN ANIL AKIN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi MEDİHA AKCAN

2021-AYDIN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen, manevi desteğini her zaman yanımda hissedeceğim, disiplinini ve çocuk sevgisini her zaman örnek alacağım tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Mediha Akcan'a,

Tez çalışmamda yol gösterici olan, emeğini ve yardımlarını esirgemeyen, mesleki hayatım boyunca daima örnek alacağım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Yusuf Ziya Aral'a, Dr. Öğretim Üyesi Özgür Cartı'ya ve Doç. Dr. İbrahim Halil Erdoğan'a,

İhtisas sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta insanlığını her zaman örnek alacağım anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Duygu Erge olmak üzere gece gündüz arayabildiğimiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta Dr. Sercan Öztürk olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimi sırasında beraber çalıştığım tüm sağlık emekçilerine,

Beni koşulsuz destekleyen kıymetli annelerim Kudret Akın ve Zuhal Ötü'ye,

Bana insan sevgisini öğreten babam Mehmet Ali Akın'a,

Birlikte büyüdüğüm kardeşlerim Dr. Özümcan Akın Akkoç'a, Dr. Özcan Tolga Akın'a,

Her zaman yanımda olan ve sonsuza kadar yol arkadaşım olacak olan çok değerli eşim Dr. Dilara Akın'a ve ıslıl ıslıl gözleriyle yolumu aydınlatan biricik oğlum Sarp Akın'a teşekkür ederim.

Dr.Ozan Anıl Akın

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.3.1. İnsidans	2
2.3.2. Yaş ve Cinsiyet	3
2.4. Etiyoloji	3
2.4.1. Genetik Faktörler	3
2.4.2. Çevresel Faktörler	4
2.4.3. Predispozan Hastalıklar	5
2.4.4. Enfeksiyonlar	6
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.6. Tanı ve Laboratuvar Bulguları	8
2.6.1. Tanısal testler	8
2.6.2. İmmunfenotiplendirme	10
2.6.3. Diğer Laboratuvar Testler	11
2.6.4. Sitogenetik	12
2.6.5. Moleküler Genetik	16
2.7. Morfolojik ve immün fenotiplendirme ile sınıflandırma	17
2.7.1. AML’de sınıflama	17

2.7.2. Akut lenfoblastik lösemide sınıflandırma.....	18
2.7.3. Bifenotipik Lösemiler.....	21
2.8. Prognostik Faktörler	22
2.8.1. ALL için prognostik faktörler.....	22
2.8.2. AML için prognostik faktörler	24
2.9. Ayırıcı Tanı.....	24
2.10. Tedavi	25
2.10.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi	25
2.10.2. Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi	26
2.11. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar.....	26
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik Özellikler.....	33
4.2. Akut Lösemi Olgularının Akım Sitometrik ve Morfolojik Değerlendirmeye göre Alt Grup Dağılımları.....	35
4.3. Klinik Özellikler.....	37
4.3. Laboratuvar Özellikleri.....	39
4.4. Genetik Değerlendirme Bulguları	47
4.5. Tedavi ve Tedaviye Bağlı Durumlar	50
4.6. Akut Lösemi Olgularının İzlemdeki Durumları	52
4.7. Exitus Olan Olguların Özellikleri.....	53
4.8. Sağkalım Analizleri	55
5. TARTIŞMA.....	58
5.1. Epidemiyolojik ve demografik veriler.....	58
5.2. Klinik özellikler.....	60
5.3. Laboratuvar özellikleri.....	61

5.4. Tanı genetik değerlendirme bulguları.....	63
5.5. Tedavi ve Tedaviye Bağlı Durumlar	65
5.6. Yaşam Analizi	67
5.7. Mortalite ile sonuçlanan olguların özellikleri.....	69
6. SONUÇLAR.....	73
ÖZET	77
SUMMARY	78
KAYNAKLAR.....	80
EKLER	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ANLL	: Akut Non Lenfoblastik Lösemi
APL:	: Akut Promyelositik Lösemi
ATRA:	: All-Trans Retinoik Asit
BFM:	: Berlin-Frankfurt-Münster
BOS:	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN:	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CALLA	: Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen
CCG	: Children's Cancer Group
CD	: Cluster of Differentiation
CMV	: Cytomegalovirus
COG	: Children Oncology Group
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Barr Virus
EFS	: Event Free Survival (Olaysız Sağkalım)
EMN	: Enfeksiyöz Mononükleozis
FAB	: French-American-British
HSM	: Hepatosplenomegali
HTLV-1	: İnsan T-lenfotropik Virus tip 1
HRG:	: High Risk Group (yüksek risk grubu)
IT tedavi	: İntratekal tedavi
IRG	: Intermediate Risk Group (Orta Risk Grubu)

Kİ	: Kemik İliği
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyelositik Lösemi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDS:	: Myelodisplastik Sendrom
MPO	: Miyeloperoksidaz
MTX	: Metotreksat
NCI	: National Cancer Institute
OS	: Overall Survival (Tam Sağkalım)
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Ph	: Philadelphia
SB	: Sudan Black
SJCRH	: St Jude Children's Research Hospital
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SRG	: Standart Risk Grubu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TdT	: Terminal Deoksiniükleotidil Transferaz
TLS	: Tümör Lizis Sendromu
VCR	: Vincristin
YDMTX	: Yüksek Doz Metotreksat

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Akut Lösemi Sıklığını Artıran Hereditör Hastalıklar.....	4
Tablo II. Akut Lösemi Dönüşümü Görülebilen Hematolojik Hastalıklar.....	6
Tablo III. Akut lösemi tanısı sırasında izlenmesi önerilen prosedürler	10
Tablo IV. AML Tanısında Akım Sitometrik Markerların Kullanımı (41)	11
Tablo V. Pediatrik AML’de Prognostik Sitogenetik Bozukluklar (6,41).....	15
Tablo VI. Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar için DSÖ sınıflaması (61)	18
Tablo VII. Akut Lenfoblastik Lösemilerin İmmünofenotip Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	20
Tablo VIII. Bifenotipik Akut Lösemi Skorlaması (EGİL).....	21
Tablo IX. MPAL için DSÖ tanı önerileri (61)	21
Tablo X. Çocukluk ALL’inde saptanan prognostik faktörlerin değerlendirilmesi (6,66) ..	23
Tablo XI. Akut Miyeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler.....	24
Tablo XII. Tanı yılına göre tanı alan akut lösemi olgu sayısı ve yüzdesi	34
Tablo XIII. Aylara göre tanı alan akut lösemi olgu sayısı ve yüzdesi	34
Tablo XIV. Akut Lösemi Olgularının Alt Grubuna Göre Sosyodemografik Özellikleri	34
Tablo XV. ALL Hastalarında Risk Gruplarına Göre Demografik Özellikler	35
Tablo XVI. AML Hastalarında Risk Gruplarına Göre Demografik Özellikler.....	35
Tablo XVII. Akut Lösemi Olgularının Akım Sitometrik Dağılımları	37
Tablo XVIII. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Şikayetleri.....	38
Tablo XIX. Akut Lösemi Olgularının Fizik Muayene Bulguları	38
Tablo XX. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulguları	38
Tablo XXI. ALL Hastalarında Risk Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulguları	39
Tablo XXII. AML Hastalarında Risk Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulguları	39
Tablo XXIII. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Hemogram Değerleri	40
Tablo XXIV. ALL ve AML Olgularının Tanı Anındaki Hemogram Değerleri.....	41

Tablo XXV. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Biyokimyasal Değerleri.....	41
Tablo XXVI. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Tanı Anındaki Hemogram Değerleri.....	42
Tablo XXVII. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Tanı Anındaki Biyokimyasal Parametreleri	43
Tablo XXVIII. ALL Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Hemogram Değerleri	44
Tablo XXIX. ALL Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Biyokimyasal Parametreleri	45
Tablo XXX. AML Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Hemogram Değerleri.....	46
Tablo XXXI. AML Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Biyokimyasal Parametreleri	47
Tablo XXXII. Akut Lösemi Olgularının Kemik İliği Karyotip Analizi Sonuçları	48
Tablo XXXIII. ALL Olgularının FISH Analizi Sonuçları.....	48
Tablo XXXIV. Akut Lösemi Olgularının Hemovision Translokasyon Paneli Sonuçları	49
Tablo XXXV. Hemovision Translokasyon Tarama Paneli Sonuçlarına Göre Kromozom analizi, FISH ve PCR Sonuçları	49
Tablo XXXVI. ALL Olgularının Tedavi ve Tedavi ile ilgili Özellikleri	50
Tablo XXXVII. AML Olgularının Tedavi ve Tedavi ile ilgili Özellikleri.....	50
Tablo XXXVIII. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Tümör Lizis Sendromu Risk Faktörleri	51
Tablo XXXIX. Akut Lösemi Olgularının Exitus Olma Durumuna Göre Fizik Muayene Bulguları.....	53
Tablo XL. Akut Lösemi Olgularının Exitus Olma Durumuna Göre Hemogram Değerleri.	54
Tablo XLI. Akut Lösemi Olgularının Exitus Olma Durumuna Göre Laboratuvar Parametreleri	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ALL BFM 2009 protokolü risk sınıflaması	23
Şekil 2. Hemovision Translokasyon Tarama Panelinde Bakılan Translokasyonlar	31
Şekil 3. Akut Lösemi Olgularının Dağılımı	33
Şekil 4. ALL Olgularının Alt Grup Dağılımları.....	36
Şekil 5. AML Olgularının Alt Grup Dağılımları.....	36
Şekil 6. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Başvuru Şikayetleri	37
Şekil 7. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Hemogram Değerleri	40
Şekil 8. Relaps İzlenen Olgularda Relaps Yeri Dağılımı	52
Şekil 9. Akut Lösemi Olgularında Sağkalım Eğrisi	56
Şekil 10. Akut Lösemi Olgularında Alt Gruplara Göre Sağkalım Eğrisi.....	56
Şekil 11. Akut Lösemi Olgularının Risk Gruplarına Göre Sağkalım Eğrisi.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler kemik iliği öncüllerinin maturasyon basamaklarında duraklama ile birlikte kontrolsüz çoğalmasını ifade eder. Sonuç olarak ortaya çıkan kontrolsüz çoğalan immatür hücreler kemik iliğini infiltre eder. Kemik iliği yetmezliği ortaya çıkar ve bu durum periferik kanda anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz olarak kendini gösterir. Periferik kanda görülen bu değişiklikler kliniğe solukluk, halsizlik, kanama, ateş ve ciddi enfeksiyonlar olarak yansiyabilir (1).

Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %35'ini teşkil eden akut lösemiler 'French – American-British Cooperative Group' (FAB) tarafından hücrelerin morfolojisi ve sitokimyasal boyanma özelliklerinden yararlanarak akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak sınıflandırılmış ve çeşitli alt gruplara ayrılmıştır. Çocukluk çağı lösemilerinin %75'ini ALL oluşturmaktadır (2).

Çocukluk dönemi lösemileri konusunda uzun süreden beri yapılan çalışmalar sonucunda tedavi başarısı %80'ler düzeyine çıkmıştır. Artan başarı oranları hastalık hakkında yapılan çalışmaları daha da anlamlı kılmaktadır. Son dönemde tedavide risk yönelimli tedavi protokolleri kullanılmakta olup, bununla hem hastalarda sağ kalım oranları arttırılmaya çalışılmakta hem de verilen tedavilerin toksik etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır. Risk faktörleri ile ilgili çalışmalar başlangıçta sadece yaş ve lökosit sayısı gibi faktörlerle sınırlı iken, günümüzde sitogenetik ve moleküler yöntemlerle daha ileri çalışmalar yürütülmektedir. Böylelikle hastalığın prognozu ve tedaviye cevabı daha ayrıntılı değerlendirilebilmektedir. Son zamanlarda gittikçe daha sık başvuru alan sitogenetik ve moleküler bulguların tanı, prognoz ve özellikle tedavi başarısı açısından önemi gün geçtikçe artmaktadır (3).

Bu çalışmada, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2021 yılları arasında akut lösemi tanısı alıp, tedavi ve takibi yapılan hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik bulguları, sitogenetik ve moleküler bulguları, tedavi yanıtları ve tedavi sürecindeki komplikasyonları retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Tek merkez verisi olarak elde edilen verilerin yurt içi-yurt dışı literatür eşliğinde değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Lösemi, hematopoetik öncül hücrelerin hücre farklılaşmasının herhangi bir basamağında genetik ve çevresel etmenlerin etkisi ile farklılaşma ve olgunlaşma yeteneğini kaybederek klonal çoğalması sonucu gelişen neoplastik bir hastalıktır. Lösemnin kelime anlamı ‘kanda beyazlaşma’dır. Neoplastik hücrelerin kemik iliğini infiltre etmesi ile normal kan hücreleri yapılamaz. Karaciğer, dalak gibi organların infiltre olması ile de tutulan organlarda işlev bozukluğu oluşturan kemik iliğinin malign hastalığıdır (4).

2.2. Tarihçe

Kanser teriminin ilk kullanımı aslında Hipokrat zamanına kadar gitmektedir. Fakat kan kanseri olarak ‘lösemnin’ tanımlanması mikroskopun tıp alanında kullanılmasının başlamasıyla birlikte 19. yüzyılda gerçekleşmiştir. Lösemiye 1844 yılında bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlayan ilk kişi Fransız bir doktor olan Alfred François Donné’dir ve kanda beyaz kan hücrelerinin sayısının fazla olması ile ilgili durumlar olduğunu bildirmiştir (5). Mikroskopun keşfi ve hematopoetik hücrelerin tanımlanmasından sonra 1845 yılında Rudolf Virchow ve John Hughes Bennet tarafından tanımlanan lösemi hücrelerini, 1847 yılında Alman patolog Virchow beyaz küre anlamına gelen ‘leukhemia’ şeklinde tanımladı (6-7).

1857 yılında bir patolog olan Nikolaus Freidreich 46 yaşında bir erkek hastada saptadığı renksiz hücrelerin lökosit olduğunu saptadı ve olgu tanımında ‘akut lösemi’ terminolojisini kullandı. 1877 yılında o dönem henüz bir tıp öğrencisi olan Paul Ehrlich ise triasit boyama ile nükleus, sitoplazma ve diğer hücresel elemanları inceleyerek tüm hücrelerin tek bir kök hücreden (hematopoetik kök hücre) çoğaldığını ileri sürdü. Bir hematolog olan Neagelli ise, 1900 yılında lenfoblastların lenfoid hücre dizisine, miyeloblastların ise miyeloid hücre dizisine ait olduğunu bildirdi (7).

2.3. Epidemiyoloji

2.3.1. İnsidans

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malign hastalıktır. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30’unu lösemiler oluşturur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği’nin ortak yürüttüğü kanser kayıt verilerinin 2002-2008 yılları arası

derlemesine bakıldığında Türkiye’de görülen çocukluk çağı kanserlerinin %36’sını; 2009-2014 yılları arasında da %29,5’ünü lösemiler oluşturmaktadır (8). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 15 yaş altında lösemi görülme sıklığı 4,3/100.000 dir ve ALL olguları AML’den beş kat daha sık görülmektedir (9). Türkiye’de ALL’nin yıllık insidansı (Sağlık Bakanlığı verilerine göre) ise 1,5/100.000’dir (10,11).

Lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörlerinin sıklığı gelişmiş, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde farklılık göstermektedir. Sanayileşme ile lösemi sıklığı artış göstermektedir. ABD ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk dört içinde yer almaktadır. Ülkemizin gelişmişlik düzeyi arttıkça, ülkemiz içinde üst sıralara çıkma eğiliminde olduğu görülmektedir (10,11,12).

2.3.2. Yaş ve Cinsiyet

Çocuklarda ALL zirve insidansı 2-5 yaş, AML zirve insidansı ise 0-2 yaş ve adölesan dönemdedir (10,13). Ülkemizde çocukluk çağı ALL olgularında erkek/kız oranı 1,2/1’dir. AML ise kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. ALL’de cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da artarak ikiye kadar yükselebilir (10,11).

2.4. Etiyoloji

Lösemilerin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber olayın çok faktörlü olduğu kabul edilmektedir (9,10,11,14). Çevresel ve genetik faktörler bir arada rol oynamaktadır.

2.4.1. Genetik Faktörler

ALL etiyolojisinde genetiğin önemli bir rolü vardır. Çocukluk çağı ALL’lerinde karyotip anormallikleri, kromozom anormallikleri, ailesel lösemi oluşumu, tek yumurta ikizi olmak ve belirli genlerin allellerinin bulunmasının önemi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm vakaların %5’inden azını kromozomal hastalıklar ve belirli sendromlar oluşturmaktadırlar (15). Lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski genel popülasyona göre 2-4 kat artmaktadır. Monozigot ikizlerde ise doğum öncesi maruz kalınan lösemijenik faktörler ve uterus dolaşım paylaşımına bağlı olarak risk %25 oranında artmaktadır. İkizler arasındaki risk (tek veya çift yumurta) en yüksek bebeklik dönemindedir. Bu risk yaşla beraber azalır ve yedi yaşından sonra hastalıksız ikiz kardeş için risk genel popülasyona eşitlenmektedir (16).

Akut lösemi sıklığı bazı genetik hastalıklarla birlikte artmaktadır. Sıklığın arttığı kromozomal anormalliklerin arasında Down sendromu, Fanconi anemisi, Kostmann sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan sendromu, nörofibromatozis tip 1, Noonan sendromu, diskeratozis konjenita, konjenital amegakaryositik trombositopeni, ataksi telenjektazi, Klinefelter sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve Bloom sendromu sayılabilir (2,14). Akut lösemi sıklığını artıran herediter hastalıklar Tablo I’de verilmiştir.

Tablo I. Akut Lösemi Sıklığını Artıran Herediter Hastalıklar

- Down sendromu
- Fanconi anemisi
- Kostmann sendromu
- Shwachman-Diamond sendromu
- Diamond-Blackfan sendromu
- Nörofibromatozis tip 1
- Noonan sendromu
- Diskeratozis konjenita
- Konjenital amegakaryositik trombositopeni
- Ataksi telenjektazi
- Klinefelter sendromu
- Li-Fraumeni sendromu
- Bloom sendromu

2.4.2. Çevresel Faktörler

- *Kimyasal Ajanlar ve İlaçlar:* Prenatal dönemde annenin alkol kullanımının olması lösemi riskini arttıran bir faktör olarak bildirilmektedir. Annede alkol tüketimi ile AML riski ALL'nin neredeyse iki katıdır (17). Hamilelik öncesinde ve sırasında maternal marihuana kullanımı da çocukluk çağı AML ve ALL ile ilişkilendirilmiştir (18). Paternal ve maternal sigara içimi, sigaraya intrauterin hayatta veya doğumdan kısa süre sonra maruz kalma ile lösemi gelişimi açısından çelişkili sonuçlar bildiren yayınlar literatürde bulunmaktadır (19,20). Metayer ve arkadaşlarının çalışmasında sigaraya doğum öncesi ve/veya doğumdan sonra maruziyeti ile çocukluk çağı ALL ve AML gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir (21). Doğum sonrası beslenmede anne sütü ile beslenmenin ise lösemi ile birlikte Hodgkin lenfoma, nöroblastom gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (22).

Özellikle tarımda kullanılan pestisitlerin de çocukluk çağı lösemi sıklığı arttırdığı gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında pestisitlerin çocuklarda yetişkinlere kıyasla kanser riskini daha çok artırdığını görülmektedir. Bu da yenidoğanların ve çocukların pestisitlerin kanserojen etkilerine daha duyarlı olduğunu göstermektedir (23,24,25).

Lösemi etyolojisinde en çok suçlanan ajanlardan birisi de benzen ve aktif metabolitleri olan fenol, hidrokinon, katekol ve 1,2,4-benzentrioldür (25). Benzenin kansere sebep olduğunu dünyaya duyuran ünlü Türk bilim insanı Prof. Dr. Muzaffer Aksoy'dur. Aksoy ve arkadaşlarının İstanbul'da benzen ile çalışan ayakkabıcılar arasında yaptığı insidans çalışmasında akut lösemi sıklığı 13/100.000 olarak bulunmuştur (26). Benzen ve metabolitleri önce kemik iliği aplazisi yapmakta, sonrasında bir kısmında myelodisplazi ve AML gelişimine neden olmaktadır (27).

-Coğrafya ve Irk: Beyazlarla karşılaştırıldığında siyah ırkta çocuklarda ALL riski daha düşüktür. ALL özellikle Hispanik kökenli Avrupalılarda daha sık görülürken, AML Asya toplumlarında daha sık görülmektedir (28). Irk faktörünün ilaçların farmakokinetiğindeki değişiklik nedeniyle tedaviye yanıtta da önemli bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (28).

-Radyasyon: İyonize radyasyonun hem ALL hem AML riskinin artmasıyla ilişkili en ilgili çevresel faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Gebelik aşamasında X ışını maruziyeti veya doğum sonrası dönemde yüksek doz radyasyona maruz kalma risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Radyasyon en sık kromozomal kırıklara neden olarak lösemi gelişimine neden olur. Radyasyonun deoksiribo nükleik asit (DNA)'ya etkisi doza, süreye ve hücre döngüsüne bağlıdır. ALL hastalarında NBN, XRCC4 ve CDKN2A genlerinin yapısal ve sayısal değişkenliğinin radyasyona hassasiyeti artırdığı saptanmıştır (29,30,31).

2.4.3. Predispozan Hastalıklar

Bazı hematolojik hastalıkların da akut lösemiye neden olabildiği bilinmektedir (Tablo II). Bunların bir kısmında hastalığın, bir kısmında ise uygulanan kemoterapinin lösemiye dönüşümde rol oynadığı kabul edilmektedir. Akut lösemi dönüşümü izlenebilen bu hematolojik hastalıkları miyeloproliferatif hastalıklar ve miyelodisplastik sendromlar olarak iki kategoride incelenebilir. Miyeloproliferatif hastalıklar içinde paroksimal nokturnal hemoglobinüri, kronik myeloid lösemi, polisitemia vera, primer trombositemi, edinsel amegakaryositik trombositopeni, myelofibrozis sayılabilir. Myelodisplastik sendrom (MDS) ise periferik kanda sitopeniler ve kemik iliğinde anormal selüler proliferasyonla karakterize; bir veya daha fazla seride displazi ile giden heterojen klonal bir kök hücre hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %25-30 kadarı AML'ye ilerlemekte ve lösemi ile kaybedilmektedir (32).

Tablo II. Akut Lösemi Dönüşümü Görülebilen Hematolojik Hastalıklar

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Miyelodisplastik Sendrom2. Miyeloproliferatif Hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Paroksimal Nokturnal Hemoglobinüri• Kronik Myeloid Lösemi• Polisitemia Vera• Primer trombositemi• Miyeloid metaplazili myelofibrozis• Edinsel amegakaryositik trombositopeni |
|--|

2.4.4. Enfeksiyonlar

Bazı malignitelerde etiyolojide saptanan virüslerden, insan T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1)'in erişkin T-hücresi lösemi/lenfomada etken olduğu gösterilmiştir. Polyomavirus ailesinden JC virüsünün, in utero dönemde geçirilmesinin bazı çocukluk çağı ALL vakalarında (özellikle hiperdiploid lösemi hücreleri olanlarda) artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır ama bunu destekleyen fazla yayın raporlanmamıştır (33). Gebeliğin ilk trimestirinde saptanan EBV reaktivasyonunun da lösemi sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar olsa da daha sonrasında yapılan yayınlarda bu hipotez çürütülmüştür (34,35). Parvovirus ise aplastik anemiye neden olarak aplastik anemi zemininde gelişen lösemilerde suçlanmaktadır. Yine gebelikte geçirilen influenza, varicella ve rubella enfeksiyonlarının da ALL ve çocukluk çağı lösemi riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (36).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Lösemide klinik bulgular kemik iliğinin ve ekstremiteler organların blastik hücreler tarafından infiltrasyonuna bağlı gelişmektedir. Blastik infiltrasyonun en sık görüldüğü organlar, karaciğer, dalak ve lenf nodlarıdır. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali olarak bulgu verir. Lösemik tutulumun olduğu diğer önemli alanlar santral sinir sistemi (SSS) ve erkek cinsiyet için testislerdir. Bunun dışında deri, böbrek, akciğer, plevra, perikard, göz ve gastrointestinal sistemde de tutulum izlenebilmektedir (37).

Kemik iliğindeki blastik çoğalma kemik tutulumunun belirti ve bulgularına neden olabilir. Yeni tanı alan lösemi hastalarının %25'inde ciddi kemik ağrısı izlenmektedir. Alt ekstremiteler kemiklerinin tutulumuna bağlı olarak topallama ve yürüyememe görülebilir. Bu ortaya çıkan ani kemik ve eklem ağrısı hastalığın akut eklem romatizması ya da juvenil romatoid artrit ile karışmasına neden olabilmektedir. Radyolojik olarak osteopeni, litik

lezyonlar, periost reaksiyonu, kemikte metafizyal bantlar izlenebilir (6, 11, 37).

Kemik iliğindeki blastik hücrelerin kemik iliğini infiltre etmesi sonucu kemik iliği yetmezliği ortaya çıkar ve bu durum periferik kanda anemi, trombositopeni ve lökopeni olarak görülebilir. Kemik iliği tutulumunun periferik kana yansması izole sitopeni şeklinde olabileceği gibi, bisitopeni veya pansitopeni şeklinde de olabilir. Anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesi; trombositopeniye bağlı cilt, cilt altı, mukoza ve iç organ kanamaları; nötropeniye bağlı da ateş ve enfeksiyon sıklığında artış görülebilir. Fizik muayenede anemi bulgusu olarak cilt ve mukozalar soluktur. Takipne ve taşikardi gibi yetmezlik bulguları saptanabilir. İtker çok sık görülmemekle birlikte karaciğer ve dalak infiltrasyonuna sekonder olarak görülebilir (6,11,37).

Trombositopeniye bağlı kanama deride peteşi, purpura ve ekimoz şeklinde olabilir. Burun, diş eti ve konjunktival kanamalar da sıktır. Ama lökostaz varsa SSS ve akciğerlere kanama izlenebilir. Lökostaz daha çok AML’de ve blast sayısının $100.000/mm^3$ ’ün üzerinde olduğu hiperlositoz durumlarda izlenir. Blastik hücreler beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek infarkt ve kanamalara yol açabilir. Özellikle akut promiyelositik lösemide ortaya çıkan yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) kanamanın bir diğer nedenidir (2,3,37).

Granülositopeniye bağlı olarak her türlü bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. Mutlak nötrofil sayısının $500/mm^3$ ’ün altına düştüğü olgularda enfeksiyon riski artar. Hem lösemi nedeniyle hem de uygulanan kemoterapi nedeniyle immunsuprese hale gelen hastalarda deri, boğaz, gastrointestinal sistemde (GIS) kolonize olmuş mikroorganizmalar fırsatçı enfeksiyonlara yol açarlar. Gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar ve özellikle kandida türleri en sık saptanan patojenlerdir. Tanı anında hastaların çoğunda ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı da vardır (11,37).

T hücreli ALL’de lenf bezleri veya timusta büyüme ve mediastinal kitle (%60) saptanabilir; mediastinal kitleye bağlı bazı vakalarda vena cava süperior sendromu da gelişebilmektedir. Bu durumda dispne, stridor, siyanoz, senkop, öksürük, fasiyal ödem gibi bulgular görülür. Bazı T-hücreli ve matür B-hücreli lösemilerde plevral ve perikardiyal effüzyon gelişebilir (11,38).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde mikrolitrede en az beş lökosit olması SSS tutulumu lehine değerlendirilir. BOS’da lenfoblastların bulunması ile tanımlanan aşikar SSS

lösemisi immünolojik alt tiplerine göre değişmekle birlikte yeni tanı ALL'li çocukların %1,5-%10'unda bulunmaktadır. SSS lösemisi nispeten daha ender olan matür B hücreli, T hücreli ve yüksek lökosit sayılı lösemilerde daha sıktır. Tanıda SSS lösemisi olan çocuklar çoğunlukla ense sertliğinin olmadığı artmış intrakranial basınç belirtileri ile kendilerini gösterirler. Kafa içi basınç artışı olan hastalarda kusma, baş ağrısı, papil ödemi oluşurken; parankim invazyonuna bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, hemiparezi ve konvulsiyonlar gelişebilir. Serebellar tutulumuna bağlı olarak da ataksi, dismetri, hipotoni görülebilir (38).

Genitoüriner sistem tutulumuna bağlı testiküler etkilenme genellikle tek taraflı ağrısız testis büyümesi olarak ortaya çıkar. Tanı testiküler biyopsi ile konmalıdır. Testiküler lösemiden klinik olarak şüphelenildiğinde bilateral testiküler biyopsi endikedir; çünkü hastalık sıklıkla kontralateral testisi de etkiler (38). Ama özellikle son yıllarda testis biyopsisi daha az yapılır hale gelmiştir. Berlin-Frankfurt-Münih (BFM) protokolleri ağrısız testis şişliği tipik olarak varsa mutlaka her iki testisin ultrasonografi ile değerlendirilmesini önermekte, biyopsinin rutin olarak her hasta için gerekli olmadığını belirtmektedir. Renal infiltrasyona bağlı olarak hipertansiyon ve renal yetmezlik bulguları gelişebilir. Hızlı hücre döngüsü veya kemoterapiye bağlı tümör lizis sendromunda artan serum ürik asit değerine bağlı ürik asit nefropatisi de gelişebilir. Oluşan akut böbrek yetmezliği de tanı anında karşılabilecek bir diğer renal problemidir (39).

Akut myelosit lösemide granülositer seri immatur hücrelerin ekstramedüller dokuları infiltre etmesi ile 'kloroma', 'granulositik sarkom' veya 'myeloid sarkom' olarak adlandırılan tumoral yumuşak doku kitleleri oluşabilmektedir. Özellikle deri, orbita, paranasal sinüsler, kemik, göğüs duvarı, meme, GİS, solunum sistemi, genitoüriner sistem, SSS veya lenf nodlarını tutan tümöral oluşumlar AML'nin ilk bulgusu olabilmektedir. Bu şekilde ekstramedüller tutulum bulgusu olduğunda özellikle hematolojik malignansiler açısından hasta ayrıntılı olarak incelenmelidir (39).

2.6. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

2.6.1. Tanısal testler

Akut lösemili olgularda anemi en sık görülen bulgulardandır. Genellikle lösemik infiltrasyona bağlı anemi normositik normokromik özelliktedir. Eritrolösemide makrositer anemi de görülebilir. Trombosit sayısı çoğu hastada normal değerlerin altındadır. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında olduğu zaman yaşamı tehdit eden kanamalar (gastrointestinal,

intrakranial) görülebilmektedir. Beyaz küre değerleri ise düşük, normal veya yüksek olabilir. İlk tanı anında yaklaşık %50 hastada lökosit sayısı artmış, %20 olguda $100.000/mm^3$ 'ün üzerindedir. Vakaların %20'sinde ise lökopeni görülmektedir. Olguların hemogram bulguları tamamen normal, izole sitopeni, bisitopeni veya pansitopeni şeklinde olabilir (1,2,15). Akut lösemi tanısı sırasında yapılması önerilen laboratuvar tetkikleri Tablo III'de listelenmiştir.

Çevre kanı yaymasında değişik oranlarda blastik hücre popülasyonu görülebilir. Çok genç immatur çekirdek morfolojisine sahip blastik hücreler ve normal hücreler bir arada bulunabilir. Ama çevre kanı yaymasında genellikle bir lökosit formülünden çok tek tip hücre morfolojisi hakimdir.

Akut lösemi ön tanısı olan bir hastada kemik iliği aspirasyonu lösemi tanısı değerlendirilmesinin rutin bir parçasıdır. Kan ve kemik iliği yaymaları morfolojik olarak May-Grünwald-Giemsa veya Wright-Giemsa boyalarıyla incelenir. Kan yaymasında en az 200 lökosit, kemik iliği yaymasında 500 çekirdekli hücre sayılması önerilir. AML tanısı için kemik iliği yaymasında blast oranı %20 ve üzerinde olmalıdır. ALL tanısı için kemik iliği aspirasyon örneğinde blastik hücre popülasyonunun %25'in üzerinde olması gerekir (40). Kemik iliğinde görülen lösemik hücrelerin morfolojik özellikleri ve histokimyasal boyamaları sayesinde lösemi tipi ve alt tipi saptanabilir. Histokimyasal boyama akım sitometrinin tanıda kullanılmaya başlanması ile önemini kısmen yitirmiş olsa da günümüzde halen kullanılmaya devam etmektedir. Periyodik asit-Schiff (PAS), peroksidaz, non-spesifik esteraz (NSE) ve sudan black en sık kullanılan histokimyasal boyalardır. Ana hatlarıyla bakıldığında myeloperoksidaz (MPO) ve SB (Sudan Black) ile boyanma myeloblastik; NSE (nonspesifik esteraz) ile boyanma monoblastik; PAS (Periyodik asit-Schiff) ile boyanma ise daha çok lenfoblastik kökene işaret eder. MPO pozitifliği %3 ve daha fazla blastta boyanma olarak ifade edilir. SB boyası, granüllerin çevresindeki fosfolipidleri boyayan non-enzimatik bir boya olup MPO ile paralellik gösterir. PAS boyası immatür hücrelerdeki glikojeni boyar (6).

Kemik iliği aspirasyonunun değerlendirmesinde blastik hücre morfolojisinde hücre boyutu, çekirdek/sitoplazma oranı, nükleolus içermesi, histokimyasal boyanma özellikleri, çekirdek kromatin ağının durumu, sitoplazmik granüllerin varlığı dikkate alınarak akut lösemnin alt tipi belirlenmeye çalışılır. ALL ve AML blastlarının morfolojik değerlendirmesi ile birlikte Fransız-Amerikan-Britanya (FAB) sınıflandırmasına göre morfolojik sınıflandırma yapılır. ALL'de L1, L2, L3 olmak üzere üç morfolojik alt grup varken, AML'de M0-M7 olmak üzere toplam sekiz alt grup tanımlanmıştır (6). Lenfoblastlar ve M5, M6 ve

M7 morfolojisindeki blastlar MPO boyanmazlar. Çoğu lenfoblast PAS pozitif iken AML M6 ve M7 miyeloid seride en çok PAS boyası ile boyanan sub gruplardır (6,15). Auer cisimleri iğne şeklinde, azurofilik, MPO ve SB ile pozitif boyanan sitoplazmik inklüzyon cisimlerinden oluşur ve yaygın olarak akut promyelositik lösemi (APL), akut miyelomonositik lösemi ve t (8; 21) ile birlikte olan AML vakalarının çoğunda görülür ve genellikle iyi prognoz işaretidir (41).

Tablo III. Akut lösemi tanısı sırasında izlenmesi önerilen prosedürler

Tam kan sayımı ve periferik yayma	Tanı, İlk risk
Kemik iliği aspirasyonu	Tanı
Kemik iliği trefin biyopsisi	Tanı (merkezin isteğine bağlı)
Lomber ponksiyon	Tanı, Tedavi, Prognoz
İmmunfenotiplendirme	Tanı
Sitogenetik	Tanı, Tedavi, Prognoz
Moleküler genetik/translokasyon/mutasyon	Tanı, Tedavi, Prognoz

2.6.2. İmmunfenotiplendirme

Lösemi tanısı düşünülen hastalara artık günümüzde mutlaka akım sitometri ile immün fenotiplendirme yapılmalıdır. Kullanılan kökene özgü antikorlarla blastik hücrelerin lenfoid (T veya B hücre kökeni)-myeloid kökeni belirlenir. Ayrıca bifenotik lösemi tanısı için immün fenotiplendirme şarttır. T hücre kökeniyle ilgili antijenler CD 3 ve CD7'dir. Bunlara ek olarak CD2, CD5 ve CD1a ekspresyonu da T hücreli ALL ile ilişkilidir. CD2 ekspresyonu iyi prognozla ilişkili iken CD7 pozitifliği daha kötü prognostik özelliğe işaret eder. B hücre kökenli ALL'lerde CD19, CD22, CD79a ve HLA-DR'den en az ikisi bulunur. CD 10 (Common acute lymphoblastic leukemia antigen-CALLA) antijeni ise %80-85 ALL'de görülüp iyi prognoza işaret eder. Sitoplazmik ve yüzeyel immünglobulin ağır ve hafif zincirlerinin varlığı matür B hücreli ALL tanısını koydurur (1,2,6).

Akut myeloid lösemilerde en sık tespit edilen yüzey antijenleri CD34, CD117, CD13, CD33, CD14, CD15, CD41, CD61'dir. Aynı zamanda MPO pozitifliği de akım sitometri ile tespit edilebilmektedir. Myeloid hücrelerden köken alan blastlar genelde HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Myeloid farklılaşma arttıkça CD15 ekspresyonu artarken CD34 azalır. Monositik hücreler matürasyonun her seviyesinde HLA-DR taşır. CD14 ise monositik kökenli hücrelerde sıklıkla görülür. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit öncüllerine özgüdür. Megakaryositik hücreler ve trombositler CD41, CD42 ve CD61 antijeni taşır (2,14).

İmmunfenotiplendirme özellikle ALL ve AML ayrımında, ALL’de hücre kökenini belirlemek için, bifenotipik lösemi tanısında ve minimal differansiye AML (FAB M0) ile akut megakaryositik lösemilerin (AMKL, FAB M7) ayırıcı tanısında gereklidir. Minimal differansiye lösemide histokimyasal MPO ile boyanma olmayabilir; ancak immunfenotiplendirme myeloid belirteçleri (MPO proenzim, CD13, CD33, CD117) çok daha yüksek bir duyarlılıkla göstermektedir. Akut megakaryoblastik lösemide megakaryoblastlar tipik olarak trombosit glikoproteinleri olan CD41, CD42 ve CD61 taşır (1,41). AML alt grupların tayininde akım sitometrik olarak kullanılabilecek yüzey belirteçleri Tablo IV’de sunulmuştur.

Tablo IV. AML Tanısında Akım Sitometrik Markerların Kullanımı (41)

Marker	AML-M0	AML-M1	AML-M3 (APL)	AML-M4 (blasts)	AML-M4 (monos)	AML-M5	AML-M6	AML-M7
CD2	-	-	+/-	-	-	-	-	-
CD3	-	-	-	-	-	-	-	-
CD4	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	-	-/+
CD7	-/+	-/+	-/+	-/+	+/-	+/-	-	-/+
CD10	-	-	-	-	-	-	-	-
CD11b	-	-	-	-	+	+	-	-
CD11c	-/+	-/+	-/+	+/-	+	+	-	-
CD13	+	+	+	+	+	zayıf+	-	-/zayıf+
CD14	-	-	-	-	+	+/-	-	-
CD16	-	-	-	-	-	-/+	-	-
CD19	-	+	-	-	-	-	-	-
CD20	-	-	-	-	-	-	-	-
CD22	-	-	-	-	-	-	-	-
CD33	+	+	+	+	+	güçlü+	-	güçlü+
CD34	+	+	-	+	-	+/-	+/-	-/nadir+
CD41	-	-	-	-	-	-	-	+
CD45	+	+	+	+	+	+	-/nadir+	+/nadir-
CD56	-/+	+/nadir-	-/+	-	-/+	+/-	-/nadir+	-/nadir+
CD61	-	-	-	-	-	-	-	+
CD64	-/+	-/+	-/+	-/+	+	+/-	-	-
CD79a	-	-	-	-	-	-	-	-
CD117	+	+	+	+	-	-/+	zayıf+	zayıf+
HLA-DR	+/nadir-	+/nadir-	-	+	+	+/-	+	-/zayıf+
TdT	-/+	-/+	-	-	-	-	-	-
GPHA	-	-	-	-	-	-	+	-
cIgM	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.3. Diğer Laboratuvar Testler

Lösemik hücre yıkımının spontan olarak gelişmesi veya tedavinin başlangıcı ile birlikte önemli bir onkolojik acil olan tümör lizis sendromu laboratuvar ve klinik bulguları görülebilir. Laboratuvar tümör lizis sendromu tanısı için yeni tanı olgularında mutlaka ürik asit, fosfor, kalsiyum ve potasyum düzeyi ile birlikte tümör lizis sendromu gelişimi riskini öngörebilmek için serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri değerlendirilmelidir.

Laboratuvar tümör lizis sendromu tanısı hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi bulgularından en az ikisinin pozitifliği ile konur (1,2).

Tanı esnasında lösemik hücrelerin karaciğeri infiltre etmesi nedeni ile sıklıkla karaciğer enzimlerinde de yükseklik saptanabilir (41).

Yaygın osteoporoz, periost reaksiyonu ve osteolitik lezyonlara ALL'de sıklıkla rastlanır. Kemik lezyonları ağrı olmaksızın radyolojik olarak da saptanabilir. ALL'li çocukların 1/3'ünde bir ya da daha fazla immünglobulinde düşüklük saptanmıştır. Lösemik hücreler invitro immünglobulin sentezini baskılama yeteneğine sahiptirler (39). Tanı esnasında mutlaka mediastinal tutulum posterior-anterior akciğer grafisi ile değerlendirilmeli, hastanın bir diğer onkolojik acil olan vena kava superior sendromu riski belirlenmelidir.

Hastaların kardiyak tutulum açısından değerlendirilmesi ve kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin monitörizasyonu açısından ekokardiyografik inceleme önemlidir. Testis ve batin ultrasonografisi tanı esnasında ek tutulumlar açısından yapılmalıdır. BOS incelemesi SSS tutulumunun varlığını ortaya koymak için tanı esnasında hastanın klinik ve laboratuvar şartları uygun olduğunda mutlaka yapılmalıdır. Koagülasyon parametreleri DIC ile seyreden AML-M3 tanısı alan hastalarda hayati önem taşımaktadır.

Ayırıcı tanı ve sonrasında kemik iliği nakline hazırlık açısından EBV, CMV, hepatit B ve C, parvovirus serolojisi gibi viral serolojik çalışmaların yapılması önemlidir (39).

2.6.4. Sitogenetik

Akut myeloid ve lenfoid lösemilerin tanı aşamasında yapılan sitogenetik inceleme genellikle en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda risk temelli tedavi protokolleri için risk grubunu belirlemede ve dolayısıyla hastanın alacağı tedavi şemasını belirlemede en önemli belirteçtir.

Akut lenfoblastik lösemilerdeki sitogenetik bozukluklar

-Sayısal kromozomal bozukluklar:

Hiperdiploidi: Kromozom sayısının 46'nın üzerinde olması durumudur. Hiperdiploidi 3-5 yaş aralığında çocukluk dönemi ALL'de %20 oranında görülmektedir (14). Kromozom sayısı 47-50 arasında olan hiperdiploidiler %7-16 oranında görülmekte ve genellikle 8, 13 ve

21. kromozomların sayısal artışı izlenmektedir. Bu grupta olan hastaların beş yıllık yaşam süresinin %80-90 arasında olduğu bildirilmiştir (42,43). Kromozom sayısının 50'nin üzerinde görüldüğü hasta grupları da vardır. Bunlardan en sık görüleni kromozom sayısının 55 olması durumudur ve fazla kromozomlar 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21 ve X kromozomlarıdır. Sıklığı %14-27 oranında olup yaşam beklentileri yüksektir (44).

Hipodiploidi: Kromozom sayısının 45 ve altında olması durumudur. Kromozomal bozuklukların %1'ini, sayısal anomalilerin %8'ini oluşturur ve en sık 20. kromozomun kaybı izlenir ve prognozu kötüdür (1,2).

-Yapısal kromozomal bozukluklar:

BCR-ABL füzyon geni [t(9;22) (q34;q11)]: 9. kromozomun q34.1 bölgesi ile 22. kromozomun q11.2 bölgelerinin translokasyonu sonucu ortaya çıkar, transloke 22. kromozoma Philadelphia (Ph) kromozomu adı verilir. Çocukluk dönemi ALL hastalarında yaklaşık olarak %5 oranında görülmektedir (45). Oluşan translokasyon sonucunda gendeki kırık bölgelerine bağlı olarak farklı füzyon genleri oluşmaktadır. Çocukluk dönemi ALL'sinde Philadelphia kromozomu saptanan hastaların %90'ında p190 BCR-ABL füzyon proteini görülmektedir (6,14). Çocukluk dönemi ALL hastalarında kötü prognostik bir belirteçtir.

TEL-AML1(ETV6/RunX1) füzyon geni [t(12;21) (p13;q22)]: Bu translokasyon 12p13'te bulunan TEL geni ile 21q22'te bulunan AML1 geninin birleşip TEL/AML1 füzyon geninin meydana gelmesi ile oluşmaktadır. Füzyon proteini progenitör B hücre farklılaşmasını etkiler. Çocukluk çağı pre-B ALL'sinde %25-30 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Bu translokasyonun genellikle 1-10 yaş arasındaki çocukluk dönemi ALL'sinde en çok ortaya çıkan yapısal kromozomal anomalisidir. İyi prognoz belirteçidir (46,47,48).

MLL geni yeniden düzenlenmeleri (11q23): MLL gen yeniden düzenlenmelerinin bir yaş altındaki ALL olgularında görülme sıklığı %60-80 arasında değişmektedir, bir yaş üzerinde olan ALL'li hastalarında görülme sıklığı ise %4,5-%7,5'dur (49). İnfant lösemisinde de sık görülen 11q23 anomalileri kötü prognoz işaretidir (50). MLL geninin çok sayıda translokasyonu bulunmaktadır. Bunların arasında en sık görüleni t(4;11) (q21q23) ve t(11;19)(q23;p13.3)'dur (51).

E2A-PBX1 füzyon geni [t(1;19)(q23;p13.3)]: 1q23'te bulunan ve transkripsiyon faktörü olan E2A ile 19p13'te bulunan PBX1 geninin füzyonu ile oluşur. Çocukluk dönemi ALL'li hastalarda %5-6 oranında görülmekte iken, pre-B ALL'li hastalarda %25 oranında görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (52).

MYC geni yeniden düzenlenmeleri: MYC geni 8q24 kromozomu üzerinde yer almaktadır. B ALL hastalarının yaklaşık %80'inde t(8;14)(q24;q32) translokasyonu, geri kalanlarda ise t(8;22)(q24;q11) veya t(2;8)(p12;q24) translokasyonu izlenir. Bu translokasyonlar MYC geninin ekspresyonunu arttırarak onkogenik transformasyonuna neden olurlar. Özellikle matür B hücreli ALL'lerde ve Burkitt lenfomada sıklıkla izlenen anomalilerdir (45).

Akut miyeloid lösemilerdeki sitogenetik bozukluklar

Akut lenfoblastik lösemide olduğu gibi AML'de de tanı aşamasında yapılan sitogenetik değerlendirmeler hastanın prognozu ve tedavi planı açısından çok önemlidir. Bu aşamadaki standart metafaz analizi AML hastalarında başlangıç cevabı, remisyon süreci, sağ kalım tahmini için en önemli analizlerden biridir (41,53).

t(15;17)(q22;q11): 17. kromozomda yer alan RARA geni ile 15. kromozomda lokalize PML geninin füzyonu ile gerçekleşen bu translokasyon akut promyelositik lösemi (APL) (AML M3) için spesifik bir moleküler belirteçtir ve iyi prognostik özellik gösterir. Hastaların %95'inde tanı sırasında pozitifdir (2).

t(8;21)(q22;q22): 21. kromozomda yer alan AML1 geni ile 8. kromozomda yer alan ETO geninin füzyonu sonucu oluşan bu translokasyon genellikle AML M2'de görülmektedir. Genel olarak AML hastalarının %5-10'unda, AML-M2 hastalarının ise %30-40'ında bu translokasyon görülür ve iyi prognostik özellik gösterir (2).

Inv (16): AML M4 tipinde pozitif olarak görülür ve CFB-MYH11 gen bölgesinde meydana gelen değişiklik sonucu gelişir. AML'li olguların %10-12'sinde görülür ve iyi prognoz göstergesidir (2,6).

MLL geni translokasyonları: 11q23 bölgesini içeren gen yeniden düzenlenmelerini içerir. Bu bölgede 30'dan fazla gen, MLL geni ile translokasyon yapar. Bir yaş altı lösemilerde en fazla görülen genetik anomalidir. t(4;11) MLL translokasyonunun tüm akut lösemiler için kötü prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (6).

Inv (3) (q21;q26): AML-M0'da görülür. EVI1 gen bölgesine lokalize olduğu bilinmektedir. Bu bozukluğu gösteren AML olguların yaşam beklentisi kısadır (2,6).

t(6;9)(p23;q34): DEK ve CAN gen bölgelerinin füzyonu sonucu oluşmaktadır. Miyelodisplastik sendrom (MDS), AML M2 ve AML M4'de izlenir. Prognostik olarak bu genetik bozukluğun görüldüğü hastalarda yaşam beklentisi kısadır (2,6).

t(9;22) (BCR/ABL): ALL'de olduğu gibi AML'de de kötü prognostik özellik taşır (2,6).

Sekonder AML: Sekonder AML'yi; alkile edici ajanlar ile radyoterapiye sekonder gelişen AML'ler ve topoizomera II inhibitörlerine bağlı gelişen AML'ler olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz. Alkile edici ajanlar ile radyoterapiye sekonder gelişen AML'ler genellikle 5 ve 7. kromozom delesyonları ile birlikte görülürler. Topoizomera II inhibitörlerine bağlı gelişen AML'lerde en sık 11q23 ve 21q22 anomalileri izlenir ve kötü prognostik özellik gösterirler (41, 53).

Çocukluk çağı AML tedavi protokollerinin çoğunluğunda prognostik belirteç olarak sitogenetik bozuklukların sıralaması Tablo V'de sunulmuştur.

Tablo V. Pediatrik AML'de Prognostik Sitogenetik Bozukluklar (6,41)

Prognoz	Genetik
İyi	<i>t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1</i>
	<i>inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11</i>
	<i>t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA</i>
	Molecular (in CN-AML)
	<i>NPM1-mutasyonlu AML</i>
	<i>CEBPA double mutasyonu</i>
	<i>t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT1(AF1Q)</i>
	<i>GATA1s</i>
Orta	Olumlu veya olumsuz olarak sınıflandırılmayan sitogenetik anormallikler
Kötü	<i>-7 -5 or del(5q)</i>
	<i>inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP)</i>
	<i>t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214</i>
	<i>t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i>
	<i>t(4;11)(q21;q23)/MLL-MLLT2(AF4)</i>
	<i>t(6;11)(q27;q23)/MLL-MLLT4(AF6)</i>
	<i>t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1</i>
	<i>t(10;11)(p12;q23)/MLL-MLLT10(AF10)</i>
	kompleks karyotip
	<i>WT1 mut/FLT3 -ITD</i>
	<i>t(9;22)(q34;q11.2)</i>

2.6.5. Moleküler Genetik

Çocukluk çağı AML olgularının %70-80'inde konvansiyonel genetik analiz yöntemleri ile saptanabilen yapısal ve sayısal sitogenetik anomaliler bulunur. Translokasyonlar sonucu oluşan füzyon genleri ve kromozom parça kayıpları en iyi FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi ile analiz edilir. CBF (core binding factor) mutasyonları olarak anılan t(8;21) ve inv (16) ile t(15;17) ve 11q23/MLL rearanjmanı çocukluk çağı AML'lerinde en çok görülen genetik anomalilerdir; yaklaşık %50 sıklıkla saptanır, erişkin hastalara göre çok daha sıktır. Aynı şekilde t(1;22) ve genelde normal karyotipli AML'lerde saptanan t(7;12) de çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. MLL gen yeniden düzenlemeleri bir yaş altı çocukların yaklaşık %50'sinde pozitifken, CBF mutasyonları t(8;21) ve inv (16) daha ziyade büyük çocuklarda saptanır. 'Medical Research Council (MRC)', 'Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)', ve 'St. Jude Children's Research Hospital' tedavi protokollerine ortak olarak kabul edilmiş düşük risk sitogenetik özellikler t(8;21), inv 16, CBFB-MHY11 veya t(16;16) varlığıdır. Özellikle t(8;21) ve inv 16 pozitif AML için çocukluk çağında sağ kalım oranları %90'ların üzerinde bildirilmektedir (54,55).

Ayrıca FLT3 mutasyonunun da çocukluk çağı akut myeloid lösemilerinde kötü prognoz ile ilişkisi kanıtlanmış olup, rutin incelenmesi önerilir. Bu mutasyon genellikle t(15;17) ve t(5;11) ile birliktelik gösterse de normal karyotiplerde de saptanabilir. Özellikle WT1 mutasyonu ile birliktelik gösterir. Çocuklarda sıklığı %2-8 civarındır ve genellikle FLT3-ITD formu saptanır (56).

Çocukluk çağı AML olgularında tanı anında standart genetik çalışma konvansiyonel kromozom analizi, t(8;21), inv (16), t(15;17) ve MLL gen yeniden düzenlenmeyi içermelidir. FISH analizi ile gösterilemeyen nokta mutasyonları için moleküler genetik incelemeler gereklidir. Özellikle normal karyotipli AML'lerde görülen NPM1, WT1 ve biallelik CEPBA mutasyonları; CBF-AML'lerde sık görülen (%25) c-KİT mutasyonu rutin bakılması önerilen moleküler genetik incelemelerdir (54,55,57).

Akut lenfoblastik lösemide belirli transkripsiyon faktörlerini (ör. MYC, IKZF1) veya hücre döngüsü düzenleyicilerini (ör. TP53, RB1, CDKN2A) kodlayan genlerdeki mutasyonlar yaygındır. Örnek olarak TP53 mutasyonları genel olarak B-ALL'nin %16'sında bildirilmiştir, ancak değişen mutasyon oranları vardır, daha çok hipodiploidili B-ALL'de görülür (%92). TP53 mutasyon sıklığı yaşla artar ve B-ALL'de T-ALL'den daha yüksektir.

ALL’li 242 çocukta yapılan genomik DNA dizilimine dayalı bir çalışmada PAX5 %32, IKZF1 %28 oranında saptanmıştır (58). Çocukluk çağı ALL tanısında sitogenetik-moleküler genetik anlamında standart bir analiz konvansiyonel kromozom analizi, t(9;22), t(12;21), MLL gen yeniden düzenlemelerinin değerlendirmesini içermelidir. Diğer tespit edilebilecek genetik anormalliklerin klinik önemi ve bireyselleştirilmiş tedavide yeri için henüz rutin uygulanmakta olan protokollerde risk değerlendirmesinde yerini almamıştır.

2.7. Morfolojik ve immün fenotiplendirme ile sınıflandırma

Akut lösemiler lösemik hücrelerin morfolojik, sitokimyasal ve immün fenotiplendirme özelliklerine göre iki gruba ayrılır.

1. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

2. Akut miyeloid lösemi

Bu ayrımı yapabilmek için önceki yıllarda sadece morfolojik değerlendirme ile FAB sınıflaması kullanılırken artık günümüzde immün fenotiplendirme ve sitogenetik çalışmalar da sınıflandırma için mutlaka değerlendirilmektedir. French-American-British (FAB) sınıflaması Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlardan oluşan FAB grubu tarafından 1976 yılında oluşturulmuş olan lösemik hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre hücrelerin morfolojik değerlendirmesi hücre büyüklüğü, çekirdek şekli ve kromatin yapısı, çekirdekçik sayısı, sitoplazma boyanma derecesi ve içeriğini kapsamaktadır.

2.7.1. AML’de sınıflama

Hücre morfolojisi ve hücre yüzey antijenlerine bağlı olarak akut myeloid lösemileri M0, M1, M2, M3, M4, M4Eo, M5, M5a, M6, M7 gibi alt gruplara ayıran FAB sınıflaması yaklaşık 30 yıl boyunca AML sınıflandırmasında kullanılmıştır (59,60). AML’de FAB sınıflandırması Tablo VI’da sunulmuştur. Ancak sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin AML prognozundaki öneminin daha net anlaşılması ile, FAB sınıflamasının bu değişiklikleri ortaya koymakta yeterli olmadığı ve yeni bir sınıflandırma ihtiyacı olduğu anlaşılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması 2002 yılından itibaren morfolojinin yanında sitogenetik özelliklerin de dahil edildiği yeni bir sınıflama sistemi ortaya koymuştur. En son

2016'da güncellenen sınıflamada klinik, morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklerin bir kombinasyonu olarak sınıflar belirlenmiştir. DSÖ klinik sınıflamasının önceki FAB sınıflamasından iki temel farkı bulunmaktadır:

1-Akut myeloid lösemi tanısı için gerekli kemik iliği blast yüzdesi %30'dan %20'ye çekilmesi ve tekrarlayıcı sitogenetik anomalilerin varlığı halinde blast yüzdesinden bağımsız AML tanısı konulabilmesi

2- Vakaların özel ve biyolojik alt gruplara kategorize edilmesi

Akut myeloid lösemiler için DSÖ 2016 güncellemesi Tablo VI'da sunulmuştur (61,62).

Tablo VI. Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar için DSÖ sınıflaması (61)

1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML - t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML - inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML - Akut promiyelositer lösemi t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML - t(9;11) ile birlikte AML - t(6;9) ile birlikte AML - inv3 veya t(3;3) ile birlikte AML - t(1;22) ile birlikte AML (megakaryoblastik) - BCR-ABL ile birlikte AML - NPM1 mutasyonu ile birlikte AML - Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte AML - RUNX1 mutasyonu ile birlikte AML
2. Miyelodisplazik değişikliklerle birlikte AML
3. Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler
4. Tanımlanan gruplara girmeyen AML - Minimal diferensiasyon gösteren AML - Maturasyon göstermeyen AML - Maturasyon ile birlikte AML - Akut miyelomonositik lösemi - Akut monoblastik/monositik lösemi - Saf eritroid lösemi - Akut megakaryoblastik lösemi - Akut bazofilik lösemi - Miyelofibrozis ile birlikte akut panmiyelozis
5. Myeloid sarkom
6. Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyonlar - Transient anormal miyelopozis (TAM) - Down sendromu ilişkili miyeloid lösemi

2.7.2. Akut lenfoblastik lösemide sınıflandırma

Lenfoblastlar, granülosit ve monositlerin içerdikleri enzim aktivitelerini göstermezler. Bu nedenle peroksidaz, sudan black, klorasetat esteraz ve non-spesifik esteraz sitokimyasal boyaları ile boyanmazlar. Lenfoblastların yarısı PAS ile boyanırken, %90 oranında terminal

deoksiniükleotil transferaz (TdT) enzimi içerip anti-TdT ile boyanma gösterir. TdT nükleer bir enzim olup yıllarca tanıda kullanılan en önemli belirteç olmuştur. FAB sınıflamasına göre ALL'nin %85'ini ALL-L1 (Çocukluk tipi Akut Lenfoblastik Lösemi), %14'ünü ALL-L2 (Erişkin tipi Akut Lenfoblastik Lösemi), %1'ini ALL-L3 (Burkitt tipi Akut Lenfoblastik Lösemi) oluşturmaktadır (1, 2, 6). FAB sınıflamasına göre lenfoblastların morfolojik özelliklerine bakıldığında (6,11):

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik belirsizdir. L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemi vakalarının %80 kadarını oluşturmaktadır.

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, sitoplazmaları daha geniştir. Çekirdek sınırları düzensizdir. Çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır. L2 morfolojisi vakaların %15'inde izlenmekte olup genelde erişkin tip lösemilerde daha sık görülür.

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik bir veya daha fazla sayıda büyük veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıktır. Burkitt lenfoma/lösemisinin kemik iliği tutulumu buna örnek verilebilir.

İmmüfenotipik özelliklere göre alt tiplerin tanımlamaları 'European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL)' tarafından yapılmıştır (63). ALL akım sitometrik özelliklerine göre Tablo VII'de T- hücreli ve B -hücreli olmak üzere iki ana grupta ele alınmaktadır (6, 63).

1. B- Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

-*Pro- B ALL*: Tüm B hücreli immüfenotipik lösemi grubunun %5'lik kısmını oluşturup, CD10 antijeni negatiftir. İnfant ve yetişkinlerde sıklığı fazla iken tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, SSS tutulumu sıktır. Yüksek lökosit sayısı, düşük yaş ve MSS tutulumları da kötü prognostik özelliklerdir.

- *Common ALL*: Lenfoblastlar CD10 – 'common acute lymphoblastic leukemia' (CALLA) antijeni- adı verilen membran antijenini taşırlar. Membran ve intrastoplazmik immünglobulinler ile T hücre antijenleri yoktur. TdT pozitifdir. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. Bu grupta tanı sırasında genellikle lökosit sayısı

düşük olup, sitogenetik olarak da hiperdiploidi ile birliktelik gösterir. Bu iyi prognostik özellikler nedeniyle tüm gruplar içerisinde olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip alt gruptur.

Tablo VII. Akut Lenfoblastik Lösemilerin İmmunfenotip Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

1. B-Hücre zinciri	• CD 19 + ve/veya CD 79a + ve/veya CD22 + • 3 antijenden ortalama 2 si pozitif • Çoğunlukla TdT + ve HLA-DR + (B-ALL genellikle TdT -)
pro-B-ALL	
Common-ALL	CD 10 +
Pre-B-ALL	Sitoplazmik IgM +
B-ALL / B-NHL	Ig + (membran veya sitoplazmik)
2.T-Hücre zinciri	• sitoplazmik CD 3 + • Genellikle TdT +,HLA-DR – ve CD 34 -
pro T-ALL	CD7 +
pre-T-ALL	CD2 + ve/veya CD5 + ve/veya CD8 +
intermedyer T-ALL	CD 1a +
olgun T-ALL	membran CD3 +,CD1a -
α/β + T-ALL	anti-TCR α/β +
γ/δ + T-ALL	anti –TCR γ/δ +
3. My + ALL (myeloid antijen koekspresyonu)	• CD 13 ,CD33, CDw65 $\geq$ % lenfoblast

-Pre- B hücreli ALL: Blastik hücreler intrasitoplazmik μ ağır zinciri taşırlar. TdT pozitifler ve çocukluk çağı ALL'lerinin %15-20'sini oluştururlar. Bu immünfenotipik grubun hipodiploidi, beyaz küre sayısı yüksekliği, t(1;19) kromozom anomalisi ile birlikteliği sık görülmektedir. Kemik iliği ve SSS nüks oranı fazlayken sağ kalım süresi kısadır.

-Matür B hücreli ALL: Fenotipik ve genotipik olarak iki çeşit matür B hücreli lösemi vardır. Sık görülen türünde hücre yüzeyinde ek olarak c γ lgM, slgM, CD19, CD20, CD22, CD79a ve sıklıkla da CD10 bulunur. CD34 ve TdT ise bulunmaz. Morfolojik olarak bu tip L3 morfolojik özelliklerini gösterir. Bu tipinde genetik olarak Burkitt lenfoma için tipik olan 8. kromozom translokasyonları [t(8;14), t(2;8), t(8;22)] izlenir. Çocukluk ve erişkin ALL'lerin %1-2'sini oluştururlar. SSS tutulum insidansı daha yüksektir (2,6.).

2. T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi:

T lenfositler yüzeylerinde CD3, CD2, CD5 ve CD7 taşıırken nükleer bir enzim olan TdT'yi de taşırlar. Bunların dışında CD1, CD4 ve CD8 de T hücre belirteçidir. Koyun eritrositleri için reseptör taşırlar. CALLA antijeni genellikle negatiftir. Çoğunlukla PAS ile

boyanmazlarken asit fosfatazla boyanırlar. Hem çocukluk hem de erişkin dönem ALL vakalarının %15- 20'sini oluştururlar. Bir yaştan altında az görülürler. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte görülür. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle görülür. SSS tutulumu ve ekstramedüller tutulum diğer ALL tiplerinden daha fazla görülür (2,6).

2.7.3. Bifenotipik Lösemiler

Lösemik hücre üzerinde lenfoid ve miyeloid antijenlerin birarada bulunduğu bir erken öncü hücre (pluripotent) malign hastalığı olarak tanımlanır. Bu durumun lenfoid antijen taşıyan AML ya da miyeloid antijen taşıyan lenfoid malignitelerden farklı olduğunu vurgulamak gerekir. Bu ayrımı kolaylaştırmak için bir skorlama sistemi kullanılmaktadır (64, 65). Tablo VIII'de bifenotipik akut lösemi tanısı için EGIL tarafından önerilen skorlama sistemi sunulmuştur (63).

Tablo VIII. Bifenotipik Akut Lösemi Skorlaması (EGIL)

Tanı: Myeloid ve lenfoid hücre zincirleri için skor > 2 puan			
Puan	B-Marker	T-marker	Myeloid Marker
2	CD79a cyt IgM cyt CD22	CD3 (cyt/m) anti-TCR α/β anti-TCR γ/δ	Anti-MPO
1	CD19, CD10, CD20,cCD22,	CD2, CD5, CD8 CD10	CD13, CD33,CDw65
0.5	TdT, CD24	Tdt, CD17, Cd1a	CD14, CD15, CD64, Cd117

Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflandırmasında bifenotipik akut lösemi için artık mikst fenotipik akut lösemi (MPAL) tanımı kullanılmaktadır. MPAL tanısı için yeni öneriler Tablo IX'de sunulmuştur (61).

Tablo IX. MPAL için DSÖ tanı önerileri (61)

Myeloid seri	MPO veya monositik farklılaşma (en az 2'si pozitif olmalı: NSE, CD11c, CD14, CD64 veya lizozim)
T-lenfoid	Sitoplazmik veya yüzey CD3
B-lenfoid	CD19 kuvvetli (+) ve en az 1'i pozitif: CD79a, sitoplazmik CD22, CD10 Veya CD19 zayıf ekspresyonu ile birlikte en az 2'si pozitif: CD79a, sitoplazmik CD22, CD10

2.8. Prognostik Faktörler

Akut lösemilerde prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde, risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun tedavi yaklaşımlarının seçilmesi önem taşımaktadır. Amaç her risk grubuna uygun tedavi vermek ve hastayı kısa-uzun dönem toksisiteden korumaktır.

2.8.1. ALL için prognostik faktörler

-*Yaş*: Yaş, ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli bağımsız parametrelerden biridir. Çocukluk çağında 10 yaş üzeri hastalarda prognoz 1-9 yaş grubuna göre daha kötüdür.

-*Lökosit sayısı*: Tanı anında lökosit sayısının 50.000/mm³'ün üzeri kötü prognoza işaret eder.

-*İmmunolojik alt tipler*: Erken pre-B en iyi prognoza sahipken, matür T hücreli ALL yüksek lökosit sayısı ve adölesan dönemde sık görülmesinden dolayı kötü prognozludur.

-*Sitogenetik ve moleküler belirleyiciler*: TEL-AML1 füzyonu, hiperdiploid durumlar çok iyi prognozludur. Hipodiploidi (DNA indeksinin 1.16 oranının altında olması), MLL gen yeniden düzenlenmesi ve Philadelphia kromozomu varlığı da kötü prognoza işaret eder.

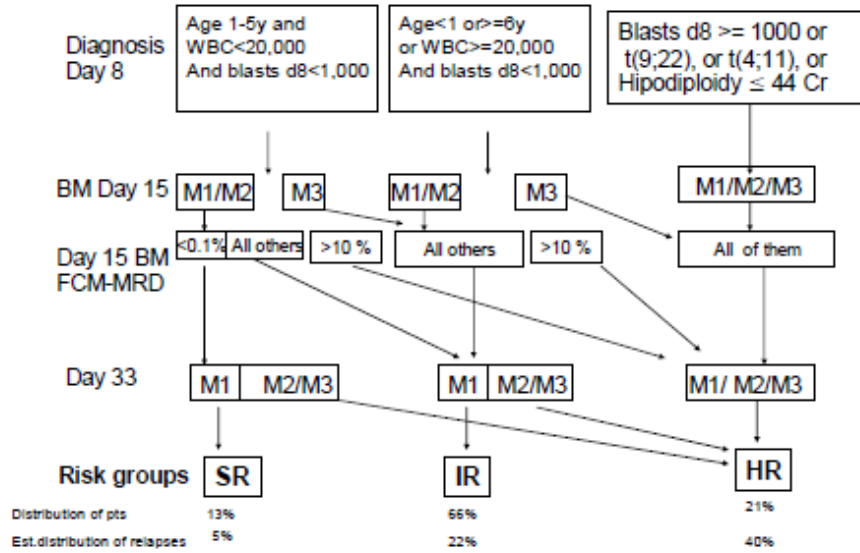
- *Tedaviye Yanıt*: Çocuklarda ilk yedi günlük prednizolon tedavisi sonrası erken blast klirensi sağkalım için önemli bir göstergedir. Çocuk ALL hastalarının değerlendirildiği retrospektif bir analizde tedavinin 15. günü ile 22-25. günlerinde yapılan kemik iliği değerlendirmelerinin prognoz hakkında çok önemli bilgiler verdiğini göstermiştir. 15. günde kemik iliği blast oranı %0 ve %1-4 izlenen olgularda beş yıllık olaysız sağkalım sırası ile %78±%2 ve %56±%8 saptanmıştır. 22-25. günlerde kemik iliğinde ≥%1 blast izlenen hastalarda ise, beş yıllık olaysız yaşamın %0 olduğu görülmüştür (6,66). İlk 4 hafta içinde remisyon sağlanamayan erişkin ALL hastalarında prognoz kötüdür (67). Tablo X'de çocukluk çağı ALL'sinde saptanmış olan prognostik faktörler sunulmaktadır (6, 66, 67).

Tablo X. Çocukluk ALL’inde saptanan prognostik faktörlerin değerlendirilmesi (6,66)

Risk faktörleri	İyi	Kötü
Yaş	1-9	<1; >10
Cinsiyet	Kadın	Erkek
İrk	Beyaz	Latin-Zenci
Lökosit sayısı*	<50.000/mm ³	≥50.000/mm ³
Organomegali**	Yok	Var
MSS lösemisi	MSS 0	MSS 2-3
14. günde kemik iliğinde blast varlığı	Yok	Var
8. günde periferde blast Varlığı	Yok	Var
İmmünofenotipik alt tip	B prekürsör	T lenfosit *
Sitogenetik		t(9;22); t(4;11); t(1;19)
Trizomi 4 ve 10	Var	Yok
DNA indeksi	>1.16	≤1.16
Serum immunoglobulin düzeyi (düşük 1gm)	Normal	Düşük

Literatürde bildirilen prognostik faktörler ışığında ALL-BFM 2009 protokolünün risk belirleme şeması Şekil 1’de sunulmuştur.

ALL IC-BFM 2009 CLASSIFICATION



Şekil 1. ALL BFM 2009 protokolü risk sınıflaması

2.8.2. AML için prognostik faktörler

Akut miyeloid lösemi için t(15;17) (q22;q12), inv(16)(p13q22) ve t(8;21)(q22;q22) pozitifliği iyi prognoza işaret etmektedir. Tüm çalışma gruplarında AML M3 (akut promiyelositik lösemi)'ün çok iyi risk grubuna dâhil olduğunu göstermiştir. Tedavi yanıtının erken dönemde sağlanması (15. gün veya 1. kür sonu) birçok çalışma grubu tarafından olumlu bir prognostik kriter olarak saptanmıştır (67,68,69). Tablo XI'de AML için prognostik faktörler sunulmuştur.

Tablo XI. Akut Miyeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler

Düşük risk	Standart risk	Yüksek risk
• inv(16) veya t(16;16) • t(8;21) • t(15;17) • Down sendromu	• Düşük risk özelliklerinin olmaması • Yüksek risk özelliklerinin olmaması	• FLT3-internal Tandem duplikasyonu • M6 ve M7 • t(6;9) • Monosomi 7 • del5q • Tedaviye-bağlı AML • MDS/AML • RAEB-T • Primer indüksiyon başarısızlığı

2.9. Ayırıcı Tanı

Akut lösemi tanısı hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma ve kemik iliği değerlendirmesi ile çoğu zaman kolaylıkla konabilmesine rağmen, hastalığın geniş yelpazedeki semptomları nedeniyle ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken durumlar: viral pansitopeni, ilaca bağlı pansitopeni, sistemik lupus eritamatozis, viral enfeksiyonlar, Gaucher hastalığı, histitositozis, juvenil romatoid artrit, aplastik anemi, edinsel nötropeni, megaloblastik anemi, otoimmün sitopeni, lökomoid reaksiyon, Down sendromlu süt çocuklarının geçici miyeloproliferatif sendromu, metastatik nöroblastom, rabdomiyosarkom, retinoblastom, non-Hodgkin lenfoma, lenfoproliferatif hastalıklar, ciddi bakteriyel enfeksiyon durumlarında görülen lökomoid reaksiyon, miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif sendrom, myelofibroz, juvenil miyelomonositik lösemi ve kronik miyeloid lösemi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kesin tanı için kemik iliği değerlendirmesi ve immünofenotiplendirme şarttır (1,2,3,6).

2.10. Tedavi

2.10.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemi için birçok tedavi protokolü vardır. Bu protokollerin ortak özellik olarak; remisyon indüksiyonu, SSS koruyucu tedavisi, konsolidasyon, re-indüksiyon (remisyon yoğunlaştırılması) ve idame tedavisini (remisyonun devam ettirilmesi) içerir. Tam remisyon, bir aylık tedavi sonrası; semptomların düzelmesi, hepatosplenomegali ve lenfadenopati gibi fizik muayene bulgularının kaybolması, kemik iliği değerlendirmesinde <%5'ten az blast olması ve beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmesinin normal olması olarak tanımlanabilir (2,6).

-Remisyon-İndüksiyon fazı: Glukokortikoid, vinkristin, L-asparaginaz ve antrasiklin kombinasyonları uygulanır. İkili kemoterapilerle (VCR+Prednizolon) remisyon %85 iken L-asparaginaz, antrasiklin ya da her ikisinin birden tedaviye eklenmesi ile remisyon oranı %95 düzeylerine çıkmıştır. Remisyon indüksiyon tedavisi ile remisyona girmeyen hastalarda relaps oranları artmış, yaşam süreleri kısalmıştır. Bu nedenle bu hastalara hemapoetik kök hücre nakli önerilmektedir (2,6,12).

-Santral Sinir Sistemi koruma tedavisi: Metotreksat ile intratekal tedaviler hem koruma hem tedavi amaçlı olarak uygulanmaktadır. Yüksek risk grubu ise metotreksat, prednizolon ve sitozin arabinozidden oluşan üçlü tedavi ve radyoterapi, SSS relaps riski yüksek olan tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda (lökosit sayısı > 100.000/mm³, T hücre immüfenotipi ve küçük yaş ve Ph kromozomu pozitif olan) kranial/kraniospinal olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi üç yaşın altındaki hastalara önerilmemektedir (2,6,12).

-Konsolidasyon ve idame tedavisi: Konsolidasyon tedavisi, remisyon indüksiyonun ardından yoğunlaştırılmış bir tedavi periyodunu, hastanın risk grubuna göre düşük-yüksek doz metotreksat tedavilerini içermektedir. Re-indüksiyon ve ardından idame tedavisi ile birlikte toplam tedavi süresi iki yıl boyunca devam etmektedir. İdame tedavisi günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat uygulaması şeklindedir.

- Hematopoetik kök hücre nakli: t(9:22) veya BCR/ABL rekombinasyonu, t(4:11) veya MLL/AF4 rekombinasyonu, hipodiploidi (kromozom sayısı<46), indüksiyon sonrası blast oranı >%5 olan hastalarda ilk remisyon sonrası kemik iliği nakli önerilmektedir. Akut lenfoblastik lösemide %20-25 oranlarında relaps izlenmektedir. Her relaps sağ kalım

oranlarını düşürmektedir. İlk relapsta sağ kalım %14-56 iken, ikinci relapstan sonra bu oran %8'e düşmektedir. İlk remisyon süresi relaps ALL'de prognozu etkileyen en önemli faktördür. İlk remisyon 18 ay ve daha kısa ise kısa ise erken relaps olarak değerlendirilmekte ve sağ kalım oranı %0-15 olarak görülmektedir. Relaps kemik iliği veya ekstramedüller relaps şeklinde olabilmektedir. T hücre immüfenotipi, hiperlökositoz, yüksek riskle giden sitogenetik anomali varlığı relaps görülme oranını artıran faktörlerdir (70).

2.10.2. Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi

Akut miyeloid lösemi, prognozu en kötü olan çocukluk çağı kanserlerindendir. 1960'larda %10 olan tedavi oranları bugün sitozin arabinozid, antrasiklinler ve 6-tioguaninin protokollerde aktif kullanımı ile %50 oranına yükseltilmiştir (2,6). AML tedavisi remisyon-indüksiyon tedavisi, konsolidasyon tedavisi ve bazı protokollerde idame tedavisi olarak şekillenmiştir. Sitozin arabinozid ve antrasiklinlerle tam remisyona %80 oranında ulaşılmakta ama tedavi sırasında gelişen direnç gelişimi ve hastalığa bağlı görülebilen kanama, lökostat ve bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle uzun süreli sağkalım %30-50 arasındadır. Bu komplikasyonlar özellikle tanının ilk iki haftasında görülmektedir. Sitogenetik olarak t(15;17) kromozomal translokasyonu ile tanınan ve tüm AML olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan akut promyelositik lösemi; diğer AML tiplerinden klinik, morfolojik ve tedavi açısından farklıdır. AML-M3 tipinde all-trans retinoik asit (ATRA) ve son zamanlarda arsenik trioksinin kemoterapi protokollerine kombinasyonu ile hastaların %70-80'i remisyona girmektedir (6,69).

2.11. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar:

-Tümör lizis sendromu: Artmış malign hücrelerin kemoterapi ile ya da kendiliğinden yıkılması sonucu hücre içi ürünlerin dolaşıma salınması ile oluşan organ disfonksiyonu seyreden klinik tablodur. Tümör lizis sendromu, genellikle kemoterapinin başlanmasından sonra görülse de nadiren hızlı büyüyen tümörlerde, malign hücrelerin kendiliğinden yıkımı sonucunda tedaviden önce de ortaya çıkabilir. Çoğalma hızı fazla, tümör yükü yüksek olan Burkitt lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi gibi kanserlerde tümör lizis sendromu görülme ihtimali daha yüksektir. Klinik olarak hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, azotemi ve böbrek yetmezliği görülmektedir.

-Kanama ve tromboz: Kanama ve tromboz löseminin klinik bulgusu olabileceği gibi tedavi sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Kanama genellikle trombositopeniye bağlı olmakla beraber sepsisemiye bağlı olarak da görülebilir.

-Enfeksiyonlar: Akut lösemili hastalarda nötropeniye bağlı olarak enfeksiyon tablosu gelişebilmektedir. Nötropenik ateş tablosu mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde çoğunlukla bakteriyel etkenlerin neden olduğu ciddi bir enfeksiyöz tablodur.

-Tiflitis: Kemoterapi alan hastalarda sağ alt kadranda ağrı, karında distansiyon, kusma ve septik tablonun eşlik ettiği nekrozitan enterokolit tablosudur.

-Nörotoksisite: Kemoterapide kullanılan vinkristin tedavisine bağlı periferik ve otonom nöropati gelişebilmektedir. Kraniyal radyoterapi, intratekal kemoterapi de akut nörolojik toksisiteye neden olabilmektedir.

Geç Komplikasyonlar

-Kardiyak komplikasyonlar: Kemoterapide kullanılan antrasiklinlerde doza bağımlı kardiyotoksisite riski vardır. Ayrıca uzun dönemde bu etki radyoterapi ile de görülebilmektedir.

-Sekonder malignite: Alkile edici ajanlar ile sekonder AML gelişim riski artar.

-Avasküler kemik nekrozu: Yüksek doz steroid tedavisi, metotreksat ve siklofosfamid kemiklerde demineralizasyona neden olmakta bunun neticesinde osteopeni ve avasküler nekroz meydana gelmektedir.

-Büyüme geriliği: Uygulanan yoğun kemoterapi, steroid tedavisi ve uzun kemiklere uygulanan radyoterapi sonucunda büyüme geriliği görülebilmektedir.

-Primer hipotiroidizm: Baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonucu ortaya çıkan geç dönem bir komplikasyondur.

-Üreme disfonksiyonu: Testislerde lösemik tutulum olması ve testislere uygulanan radyoterapi sonucunda gelişebilen uzun dönem bir komplikasyondur (1,2,6,12).

3. MATERYAL VE METOD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2010–30.01.2021 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan ve takibi sağlanan olgular çalışmaya alındı. Bu olguların hastane kayıtları ve çocuk hematolojisi bölüm dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Kayıtlar araştırma sorularına yeterliliği açısından tarandı ve 70 olgudan verileri yeterli olan 62'si çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeyen sekiz olgunun ikisi tedavisinin devamı için başka merkeze gittiği görüldü. Altısının ise dosya bilgileri yeterli bulunmadığı için çalışmaya alınmamışlardır.

Çalışmaya alınan olguların hastane kayıtları ve çocuk hematoloji bölüm dosyalarından;

- tanı yaşı (ay olarak),
- cinsiyet,
- tanı zamanları
- tanı anındaki şikayetler,
- şikayetleri ile tanı tarihi arasında geçen süre,
- eşlik eden anomali varlığı,
- tanı anında yapılan muayene bulguları: hepatomegali, splenomegali, LAP
- tanı anındaki hemogram bulguları (Hb, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı)
- tanı anındaki biyokimyasal değerleri (ürik asit, fosfor, kalsiyum, potasyum, LDH)
- izlemde laboratuvar ya da klinik tümör lizis sendromu varlığı,
- tanı anı morfolojik ve immunfenotiplendirmeye göre hastalık alt grupları
- ALL için: Pro-B, Pre-B, CALLA (+) B cell, Pro-T cell, Pre- T cell
- AML için: M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7

- tanı anında ekstramedüller tutulum varlığı: santral sinir sistemi, testis,
- aldıkları tedavi protokolleri,
- tedavi cevabı değerlendirmeleri
- risk grupları: aldıkları protokollere göre risk grupları belirlendi.
- tanı anı karyotip analizi sonuçları
- tanı anı sitogenetik incelemeleri sonuçları
- tanı anında Hemovision translokasyon paneli sonuçları
- tedavide hematopoetik kök hücre nakli uygulanıp uygulanmaması
- relaps varlığı,
- relaps özellikleri,
- izlem süreleri ve yaşam analizi için son görülme tarihleri
- son görüldüğü zaman ki hastalık özellikleri geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

• Hastanemizde akut lösemi tanısı ve tedavisini alan, dosya bilgileri değerlendirildiğinde tarama verileri açısından yeterli olanlar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Akut lösemi tedavisine başka merkezde devam edip takip verileri elimizde olmayan olgular
- Dış merkezde akut lösemi tanısı alıp, tedavisi başlanmış ve tedavisinin devamı için merkezimize başvuran olgular
- Dosya verileri yetersiz olan olgular

HEMOVİSİON Translokasyon paneli çalışma prosedürü:

Translokasyon için RNA İzolasyonu

-10 ml de gelen mor kapaklı tüpteki kan veya kemik iliği üzerine kanın dört katı Buffer EL eklenir.

-+4°C de 15 dk bekletilir, beş dk arayla iki kez hafifçe altüst edilir.

-Soğuk santrifüjde 10 dk döndürülür, süpernatant tamamen alınır.

-İkinci turda kanın iki katı Buffer EL eklenir. İyice vortekslenerek hücrelerin çözülmesi sağlanır.

-Tekrar soğuk santrifüjde 10 dk döndürülür. Süpernatant tamamen alınır çöken beyaz hücreler, Buffer RLT ve TCEP mixi ile pipet yardımıyla karıştırılır. (Buffer RLT=600µL, TCEP=6 µL).

-QIAshredder kolona lizat tek seferde yüklenir. Üç dk 13000 rpm de santrifüj edilir.

-Lizat saklanır. Üzerine 600 µL %70 alkol eklenir ve pipetlajlanır.

-QIAamp spin kolonun ortasına dikkatlice yüklenir, Bir dk 10000 rpm de santrifüj edilir.

-Kolon yeni bir iki ml tüpe alınır, 700 µL Buffer RWI eklenir, bir dk 10000 rpm de santrifüj edilir.

-Kolon yeni bir iki ml tüpe alınır, 500 µL Buffer RPE eklenir, bir dk 10000 rpm de santrifüj edilir.

-Tekrar 500 µL Buffer RPE eklenir, 14000 rpm de dört dakika santrifüj edilir. Alkolün tamamen uzaklaşması için yeni bir iki ml tüpe alınır, 14000 rpmde iki dk santrifüj edilir.

-QIAamp spin kolon eppendorf tüpe aktarılır, 50 µL RNase free H2O ortaya gelecek şekilde eklenir, iki dk 10000 rpm de santrifüj edilir.

Cdna Oluşturma Aşaması

-Elde edilen örnekten 18 µL ve sarı kapaklı (hazır cDna mix) tüpteki miksin tamamı 0,2'lik tüpe koyulur. Vorteks spin yapılır.

Translokasyon panelinde çalışmaya dahil edilen translokasyonların listesi Şekil 2'de sunulmuştur.

8. INTERPRETATION TABLE					
Tube	Translocation	Fusion Gene	Fw primer - Rev primer	Fluorochrome	
1	t(15;17)(q24;q21)	PML-RARA (bcr2, V)	PML ex5-RARA ex3	FAM	CY5
	inv(16)(p13;q22)	CBFB-MYH11	CBFB ex3-MYH11 ex30	ROX	CY5
2	inv(16)(p13;q22)	CBFB-MYH11	CBFB ex4-MYH11 ex34	FAM	CY5
	t(8;21)(q22;q22)	RUNX1-RUNX1T1	RUNX1 ex6-RUNX1T1 ex3	ROX	CY5
3	t(15;17)(q24;q21)	PML-RARA (bcr1, L)	PML ex6a-RARA ex3	FAM	CY5
	t(9;11)(p21.3;q23.3)	KMT2A-MLLT3	KMT2A ex7-MLLT3 ex7	ROX	CY5
4	t(15;17)(q24;q21)	PML-RARA (bcr3, S)	PML ex3-RARA ex3	FAM	CY5
	t(9;11)(p21.3;q23.3)	KMT2A-MLLT3	KMT2A ex8-MLLT3 ex11	ROX	CY5
5	t(11;19)(q23.3;p13.1)	KMT2A-ELL	KMT2A ex7-ELL ex3	FAM	CY5
	t(16;21)(p11;q22)	FUS-ERG	FUS ex6-ERG ex12	ROX	CY5
6	t(12;22)(p13;q11-12)	ETV6-MN1	ETV6 ex2-MN1 ex2	FAM	CY5
	t(6;9)(p23;q34)	DEK-NUP214	DEK ex9-NUP214 ex19	ROX	CY5
7	Reference gene	GUS	GUS ex11-GUS ex12	FAM	CY5
8	Reference gene	B2M	B2M ex2-B2M ex4	FAM	CY5
9	t(1;11)(p32;q23.3)	KMT2A-EPS15	KMT2A ex8+9-EPS15 ex3	FAM	CY5
	t(6;11)(q27;q23.3)	KMT2A-AFDN	KMT2A ex8+9-AFDN ex2	ROX	CY5
10	t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	TCF3 ex16-PBX1 ex3	FAM	CY5
	t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1	ETV6 ex5-RUNX1 ex4b	ROX	CY5
11	t(11;19)(q23.3;p13.3)	KMT2A-MLLT1	KMT2A ex8+9-MLLT1 ex2	FAM	CY5
	t(4;11)(q21;q23.3)	KMT2A-AFF1	KMT2A ex8+9-AFF1 ex9	ROX	CY5
12	t(17;19)(q22;p13)	TCF3-HLF	TCF3 ex14-HLF ex4	FAM	CY5
	del(1)(p32)	STIL-TAL1	STIL ex1-TAL1 ex2	ROX	CY5
13	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1 (m-bcr, P190)	BCR ex1-ABL1 ex3	FAM	CY5
	t(9;9)(q34;q34)	SET-NUP214	SET ex9-NUP214 ex19	ROX	CY5
14	t(11;19)(q23.3;p13.3)	KMT2A-MLLT1	KMT2A ex7-MLLT1 ex9	FAM	CY5
	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1 (M-bcr, P210)	BCR ex12-ABL1 ex3	ROX	CY5
15	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1 (μ-bcr, P230)	BCR ex19-ABL1 ex3	FAM	CY5
	t(11;17)(q23;q21)	ZBTB16-RARA	ZBTB16 ex3-RARA ex3	ROX	CY5
16	Reference gene	ABL1	ABL1 ex2-ABL1 ex3	FAM	CY5
17	t(9;12)(q34;p13)	ETV6-ABL1	ETV6 ex2+5-ABL1 ex3	FAM	CY5
	t(5;12)(q33;p13)	ETV6-PDGFRB	ETV6 ex2+5-PDGFRB ex12	ROX	CY5
18	t(10;11)(p12;q23.3)	KMT2A-MLLT10	KMT2A ex8+9-MLLT10 ex18	FAM	CY5
	t(1;14)(q21;q23.3)	KMT2A-MLLT11	KMT2A ex8+9-MLLT11 ex2	ROX	CY5
19	t(X;11)(q13;q23.3)	KMT2A-FOXO4	KMT2A ex7-FOXO4 ex2	FAM	CY5
	t(11;17)(q23.3;q21)	KMT2A-MLLT6	KMT2A ex7-MLLT6 ex12	ROX	CY5
20	t(3;21)(q26;q22)	RUNX1-MECOM	RUNX1 ex6-MECOM ex2	FAM	CY5
	t(10;11)(p12;q23.3)	KMT2A-MLLT10	KMT2A ex7-MLLT10 ex7	ROX	CY5
21	t(5;17)(q35;q21)	NPM1-RARA	NPM1 ex4-RARA ex3	FAM	CY5
	t(3;9)(q25.1;q35)	NPM1-MLF1	NPM1 ex4-MLF1 ex3	ROX	CY5
22	t(10;11)(p12;q23.3)	KMT2A-MLLT10	KMT2A ex7-MLLT10 ex11	FAM	CY5
	t(3;21)(q26;q22)	RUNX1-MECOM	RUNX1 ex6-MECOM ex6	ROX	CY5
23	t(10;11)(p12;q23.3)	KMT2A-MLLT10	KMT2A ex8-MLLT10 ex10	ROX	CY5
24	-	-	-	-	-

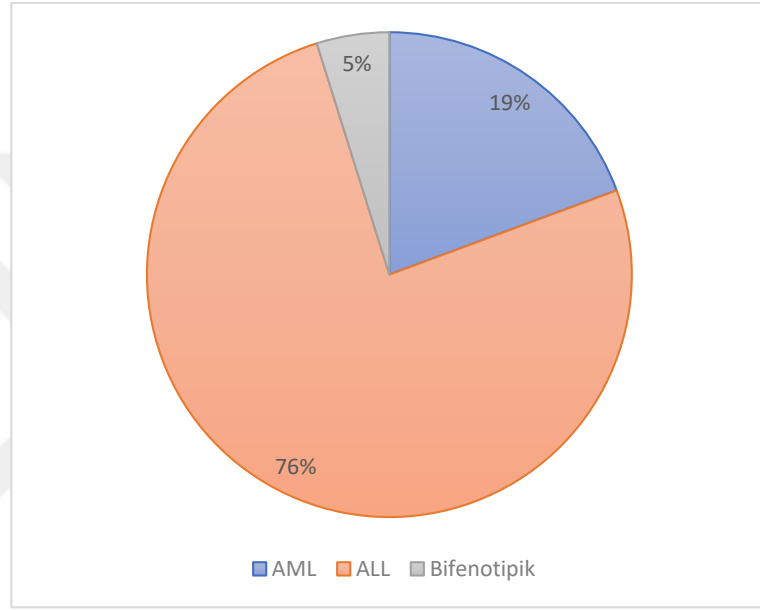
Şekil 2. Hemovision Translokasyon Tarama Panelinde Bakılan Translokasyonlar

İstatistiksel yöntem

Verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for Social Science (SPSS) 26 paket programı kullanıldı (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı, yüzde ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tanımlayıcı istatistikler, diklik ve çarpıklık katsayıları, histogram ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde kategorik veriler için ki-kare testi, bağımsız gruplarda iki grup karşılaştırması için veriler normal dağılıma uygun ise t testi, uygun değil ise Mann Whitney U testi; varyans analizi için veriler normal dağılıma uygun ise ANOVA (posthoc değerlendirme için varyanslar homojen ise Tukey, varyanslar homojen değil ise Tamhane testi), uygun değil ise Kruskal Wallis H testi (posthoc değerlendirmede Dunn testi) kullanıldı. Sağ kalım analizi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Tip I hata düzeyi %0,05 olarak belirlendi ve $p < 0,05$ için anlamı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2010–30.01.2021 tarihleri arasında tanı konulan 62 akut lösemi olgusunun bilgileri geriye yönelik olarak değerlendirildi. Altmış iki olgunun %75,8'i (n=47) ALL, %19,4'ü (n=12) AML iken %4,8'i (n=3) bifenotipikti (Şekil 3). Bifenotipik özellikteki olgular istatistiksel analizlerin dışında tutularak, sadece tanımlayıcı istatistikleri ile sunuldu.



Şekil 3. Akut Lösemi Olgularının Dağılımı

4.1. Demografik Özellikler

Akut lösemi olgularının tanı zamanı değerlendirildiğinde en fazla tanı %16,1 (n=10) ile 2020 yılında (Tablo XII) konmuş olup aylara göre değerlendirildiğinde ise %12,9 (n=8) ile en sık tanı alma ayı olarak temmuz ayı olduğu belirlendi (Tablo XIII).

Tablo XII. Tanı yılına göre tanı alan akut lösemi olgu sayısı ve yüzdesi

Yıl	n	%
2010	1	1,6
2012	7	11,3
2013	7	11,3
2014	2	3,2
2015	5	8,1
2016	8	12,9
2017	9	14,5
2018	3	4,8
2019	9	14,5
2020	10	16,1
2021	1	1,6
	62	100,0

Tablo XIII. Aylara göre tanı alan akut lösemi olgu sayısı ve yüzdesi

Ay	n	%
Ocak	7	11,3
Şubat	4	6,5
Mart	3	4,8
Nisan	4	6,5
Mayıs	7	11,3
Haziran	7	11,3
Temmuz	8	12,9
Ağustos	3	4,8
Eylül	4	6,5
Ekim	4	6,5
Kasım	6	9,7
Aralık	5	8,1
	62	100,0

Olguların %53,2'si (n=33) erkekti. Tanı anında yaş ortancası ise 50,5 (8,0-210,0) aydı. AML hastalığı kızlarda, ALL hastalığı ise erkeklerde daha sık saptandı; yaş ortancası AML hastalarında daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,135; p=0,562) (Tablo XIV).

Tablo XIV. Akut Lösemi Olgularının Alt Grubuna Göre Sosyodemografik Özellikleri

	AML	ALL	Bifenotipik	p
Cinsiyet				
Kız	8 (66,7)	20 (42,6)	1 (33,3)	0,135
Erkek	4 (33,3)	27 (57,4)	2 (66,7)	
Yaş	89 (13-210)	52 (8-207)	44 (19-73)	0,562

Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve n (%) değeri ile sunulmuştur.

Kırk yedi ALL hastasında risk gruplarına göre bakıldığında %36,2'si (n=17) standart risk grubunda, %46,8'i (n=22) intermediate risk grubunda, %17,0'ı (n=8) ise yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Yüksek risk grubundaki hastaların %75'i (n=6) erkekti. Yaş ve

cinsiyet özelliklerine göre risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,133$; $p=0,536$) (Tablo XV).

Tablo XV. ALL Hastalarında Risk Gruplarına Göre Demografik Özellikler

	SRG	IRG	HRG	p
Cinsiyet				
Kız	7 (41,2)	11 (50,0)	2 (25,0)	0,536
Erkek	10 (58,8)	11 (50,0)	6 (75,0)	
Yaş	44 (19-207)	90,5 (20-195)	69,5 (8-143)	0,133

Veriler ortalanca (minimum-maksimum) ve n (%) değeri ile sunulmuştur.

AML hastalarında risk gruplarına göre bakıldığında %50,0'sı ($n=6$) standart risk grubunda, %17,6'sı ($n=2$) intermediate risk grubunda, %33,3'ü ($n=4$) ise yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Yüksek riske giren AML hastalarının yaş ortancasının daha düşük ve kız cinsiyetin daha sık olduğu saptandı (Tablo XVI).

Tablo XVI. AML Hastalarında Risk Gruplarına Göre Demografik Özellikler

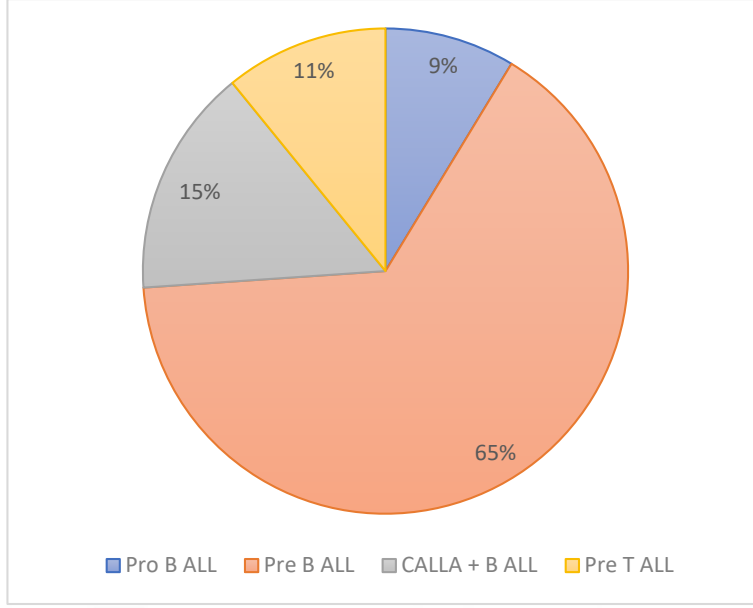
	SRG	IRG	HRG	p*
Cinsiyet				
Kız	3 (50,0)	2 (100,0)	3 (75,0)	
Erkek	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
Yaş	138,5 (13-183)	171,5 (133-210)	34,5 (19-45)	

Veriler ortalanca (minimum-maksimum) ve n (%) değeri ile sunulmuştur.

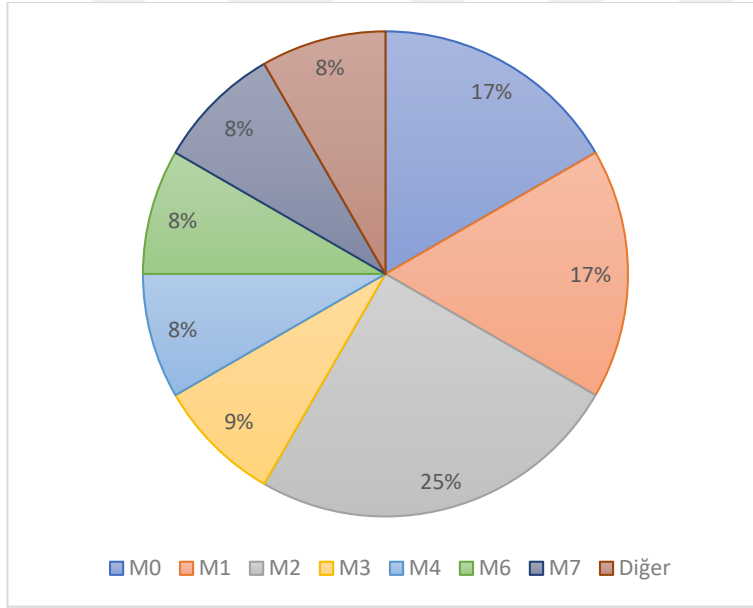
*Örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle p değerleri hesaplanmamıştır.

4.2. Akut Lösemi Olgularının Akım Sitometrik ve Morfolojik Değerlendirmeye göre Alt Grup Dağılımları

Olguların %75,8'ini oluşturan ALL vakalarında akım sitometrik dağılımlarına bakıldığında %65,2 ($n=30$) ile en yüksek oranda pre-B hücreli ALL tanısı kondu (Şekil 4). Olgularımızın %10,9'u ($n=5$) T hücreli ALL, %89,1'i ($n=41$) B hücreli ALL idi. Olguların %19,4'ünü oluşturan AML vakalarında ise akım sitometrik dağılımlarına bakıldığında %25,0 ($n=3$) ile en yüksek oranda AML M2 tanısı kondu (Şekil 5). AML vakalarından birisi granülositik sarkom (izole dalak) idi. Çalışmada yer alan olguların akım sitometrik ve morfolojik değerlendirmeye göre alt grup dağılımları Tablo XVII'de sunuldu.



Şekil 4. ALL Olgularının Alt Grup Dağılımları



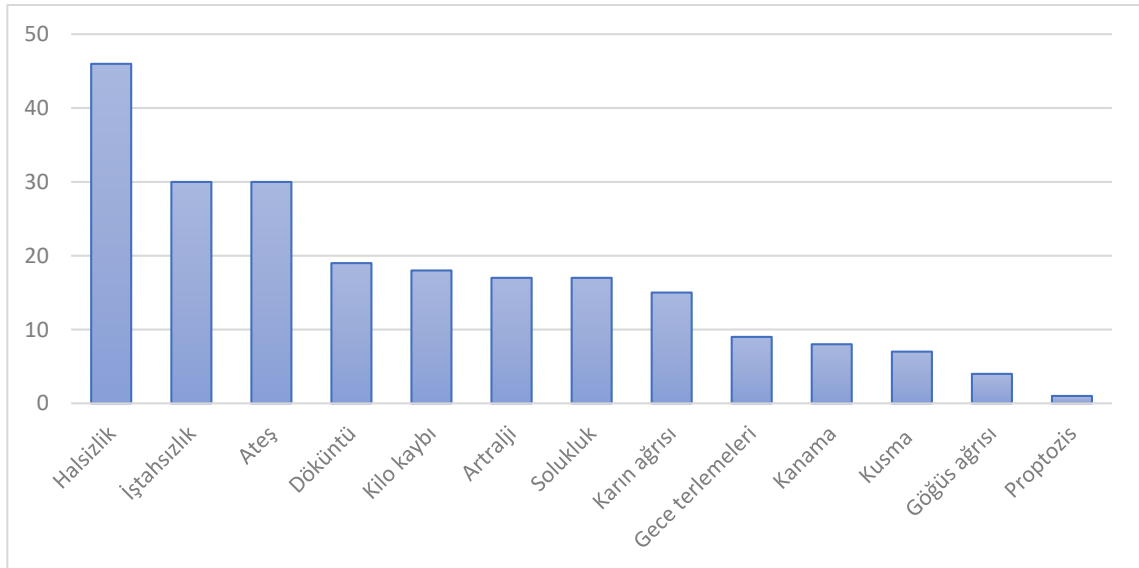
Şekil 5. AML Olgularının Alt Grup Dağılımları

Tablo XVII. Akut Lösemi Olgularının Akım Sitometrik Dağılımları

Akım Sitometri	n	%
ALL		
Pro B ALL	4	8,7
Pre B ALL	30	65,2
CALLA + B ALL	7	15,2
Pro T ALL	0	0,0
Pre T ALL	5	10,9
AML		
M0	2	16,7
M1	2	16,7
M2	3	25,0
M3	1	8,3
M4	1	8,3
M5	0	0,0
M6	1	8,3
M7	1	8,3
Diğer	1	8,3

4.3. Klinik Özellikler

Olguların tanı anındaki yaş ortancası 50,5 (8,0-210,0) ay; şikayetlerinin başlaması ile tanı alması arasındaki süre ortancası 14,0 (2,0-45,0) gündü. Olguların başvuru anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde birinci sırada %74,2 (n=46) ile halsizlik, ikinci sırada %48,4 (n=30) ile iştahsızlık ve ateş, üçüncü sırada ise %30,6 (n=19) ile döküntü (peteşi, purpura, ekimoz) yer almakta idi (Şekil 6, Tablo XVIII).

**Şekil 6.** Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Başvuru Şikayetleri

Tablo XVIII. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Şikayetleri

Tanı Anındaki Şikayet	n	%
Halsizlik	46	74,2
İştahsızlık	30	48,4
Ateş	30	48,4
Döküntü	19	30,6
Kilo kaybı	18	29,0
Artralji	17	27,4
Solukluk	17	27,4
Karın ağrısı	15	24,2
Gece terlemeleri	9	14,5
Kanama	8	12,9
Kusma	7	11,3
Göğüs ağrısı	4	6,5
Proptozis	1	1,6

Olguların tanı anındaki fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde splenomegali sıklığı %57,4 (n=35), LAP sıklığı %55,7 (n=34), hepatomegali sıklığı %54,1 (n=33) idi (Tablo XIX).

Tablo XIX. Akut Lösemi Olgularının Fizik Muayene Bulguları

Fizik Muayene Bulgusu	n	%
LAP	34	55,7
Hepatomegali	33	54,1
Splenomegali	35	57,4

LAP, hepatomegali ve splenomegali sıklığı ALL olgularında sırası ile %60,9 (n=28); %58,7 (n=18); %65,2 (n=30) iken AML tanısı alan olgularda %33,3 (n=4); %33,3 (n=4); %33,3 (n=4) şeklinde idi. LAP, hepatomegali ve splenomegali görülme sıklığı açısından ALL ve AML olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo XX).

Tablo XX. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulguları

	AML	ALL	Bifenotipik	p
LAP	4 (33,3)	28 (60,9)	2 (66,7)	0,248
Hepatomegali	4 (33,3)	27 (58,7)	2 (66,7)	0,389
Splenomegali	4 (33,3)	30 (65,2)	1 (33,3)	0,099

Veriler n (%) değeri ile sunulmuştur.

ALL olgularının SRG, IRG ve HRG’de risk gruplarına göre LAP sıklığı sırası ile %70,6 (n=12), %50,0 (n=11), %71,4 (n=5); hepatomegali sıklığı %41,2 (n=7), %63,6 (n=14), %85,7 (n=6); splenomegali sıklığı %41,2 (n=7), %77,3 (n=17), %85,7 (n=6) idi. Splenomegali görülme sıklığı IRG ve HRG’de SRG’ye göre daha fazla olarak saptandı ($p=0,031$). LAP ve hepatomegali görülme sıklığı açısından ALL olgularının risk gruplarına

göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo XXI).

Tablo XXI. ALL Hastalarında Risk Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulguları

	SRG	IRG	HRG	p
LAP	12 (70,6)	11 (50,0)	5 (71,4)	0,427
Hepatomegali	7 (41,2)	14 (63,6)	6 (85,7)	0,105
Splenomegali	7 (41,2)	17 (77,3)	6 (85,7)	0,031

Veriler n (%) değeri ile sunulmuştur.

AML olgularının SRG, IRG ve HRG’de risk gruplarına göre fizik muayene bulguları Tablo XXII’de sunuldu.

Tablo XXII. AML Hastalarında Risk Gruplarına Göre Fizik Muayene Bulguları

	SRG	IRG	HRG	p*
LAP	1 (16,7)	2 (100,0)	1 (25,0)	
Hepatomegali	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
Splenomegali	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (50,0)	

Veriler n (%) değeri ile sunulmuştur.

*Örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle p değerleri hesaplanmamıştır.

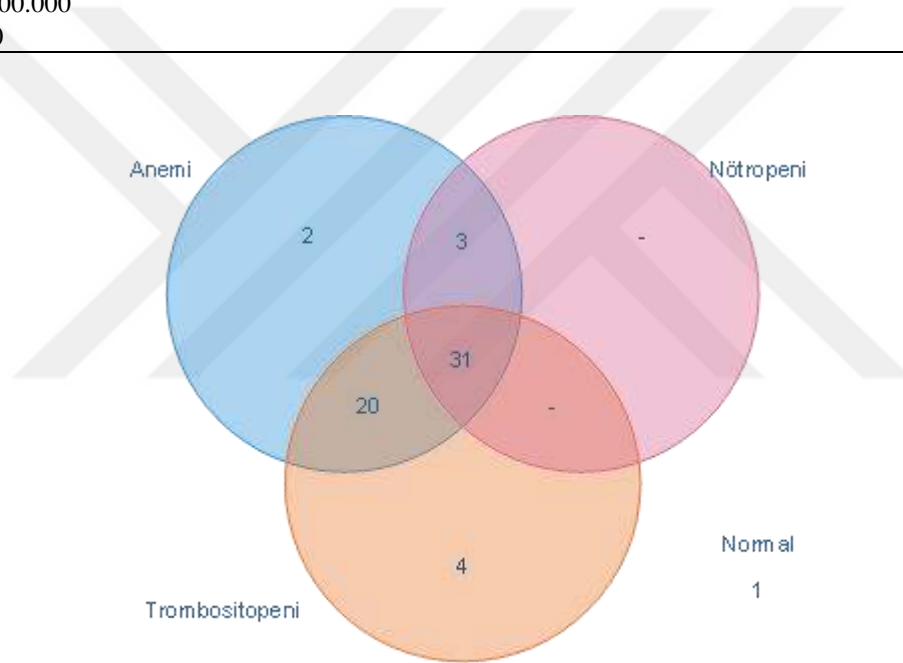
Tüm akut lösemi olgularının %6,6’sında (n=4) tanı anında eşlik eden bir anomali bulunmakta idi. Bu anomaliler iki olguda Down Sendromu, bir olguda yarı damak dudak, bir olguda da spina bifida şeklinde idi. Anomalisi olan olgulardan Down Sendromlu bir olgu AML iken diğer olgular ALL idi. Akut lösemi olgularının %3,3’ünün (n=2) ise ailesinde herhangi bir bireyde bilinen bir kanser vakası bulunmakta idi.

4.3. Laboratuvar Özellikleri

Akut lösemi olgularının tanı anındaki hemogramlarına göre ortanca hemoglobin düzeyi 7,1 (2,5-14,3) gr/dL, beyaz küre sayısı 13.700 (300-301.000) /mm³, nötrofil sayısı 900 (0-30.000) /mm³, lenfosit sayısı 11.100 (250-287.000) /mm³, trombosit sayısı 22.500 (3.000-495.000) /mm³ olarak saptandı. Olguların %49,2’sinde (n=30) Hb 7 gr/dL’nin altında, %18,0’inde (n=11) beyaz küre sayısı 100.000 /mm³’ün üstünde, %43,3’ünde (n=26) trombosit sayısı 20.000 /mm³’ün altında idi. Olguların tanı anında %50,8’i (n=31) pansitopenik, %37,7’si (n=23) bisitopenik, %6,6’sı (n=4) izole trombositopenik, %3,3’ü (n=2) izole anemik, %1,6’sı (n=1) normal olarak saptandı (Şekil 7). Akut lösemi olgularının tanı anındaki hemogram değerlerine göre dağılımı Tablo XXIII’te sunuldu.

Tablo XXIII. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Hemogram Değerleri

	Ortanca (minimum-maksimum)	n (%)
Hemoglobin (gr/dL)	7,1 (2,5-14,3)	
≤7		30 (49,2)
7-11		24 (39,3)
≥11		7 (11,5)
Beyaz Küre (/mm³)	13.700 (300-301.000)	
≤20.000		35 (57,4)
20.000-100.000		15 (24,6)
≥100.000		11 (18,0)
Nötrofil (/mm³)	900 (0-30.000)	
Lenfosit (/mm³)	11.100 (250-287.000)	
Trombosit (/mm³)	22.500 (3.000-495.000)	
≤20.000		26 (43,3)
20.000-100.000		25 (41,7)
≥100.000		9 (15,0)

**Şekil 7.** Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Hemogram Değerleri

ALL tanılı hastalarda 56,5'i (n=26) pansitopenik, %30,4'ü (n=14) bisitopenik olduğu saptandı. AML tanılı hastalarda %58,3'ü (n=7) bisitopenik, %33,3'ü (n=3) pansitopenik olduğu saptandı. ALL hastalarının daha çok pansitopenik, AML hastalarının ise daha çok bisitopenik olduğu saptandı (Tablo XXIV).

Tablo XXIV. ALL ve AML Olgularının Tanı Anındaki Hemogram Değerleri

	n	%
ALL		
İzole anemi	2	4,4
İzole trombositopeni	4	8,7
İzole nötropeni	0	0,0
Pansitopeni	26	56,5
Bisitopeni	14	30,4
Normal	0	0,0
AML		
İzole anemi	0	0,0
İzole trombositopeni	0	0,0
İzole nötropeni	0	0,0
Pansitopeni	4	33,3
Bisitopeni	7	58,3
Normal	1	8,3

Akut lösemi olgularının tanı anındaki biyokimyasal parametrelerine göre ortalanca değerler ürik asit 5,2 (1,2-12,3) mg/dL, fosfor 4,3 (1,7-5,7) mg/dL, potasyum 4,1 (3,2-6,1) mmol/L, kalsiyum 9,0 (7,1-10,5) mg/dL, LDH 619 (201-8810) U/L, sedimentasyon 77 (8-156) mm/saat olarak saptandı. Olguların hiperürisemi sıklığı %20,0 (n=12), hiperpotasemi sıklığı %3,3 (n=2), LDH yüksekliği sıklığı %62,3 (n=38), sedimentasyon yüksekliği sıklığı %96,6 (n=57) idi. Akut lösemi olgularının tanı anındaki biyokimyasal değerlerine göre dağılımı Tablo Tablo XXV’de sunuldu.

Tablo XXV. Akut Lösemi Olgularının Tanı Anındaki Biyokimyasal Değerleri

	Ortanca (minimum-maksimum)	n (%)
Ürik asit (mg/dL)	5,2 (1,2-12,3)	
Hiperürisemi (≥ 8 mg/dl)		12 (20,0)
Fosfor (mg/dL)	4,3 (1,7-5,7)	
Hiperfosfatemi*		0 (0,0)
Potasyum (mmol/L)	4,1 (3,2-6,1)	
Hiperpotasemi (≥ 6 mmol/L)		2 (3,3)
Kalsiyum (mg/dL)	9,0 (7,1-10,5)	
Hipokalsemi (≤ 7 mg/dL)		0 (0,0)
LDH (U/L)	619 (201-8810)	
LDH yüksekliği (>1.000 U/L)		38 (62,3)
Sedimentasyon (mm/saat)	77 (8-156)	
Sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat)		57 (96,6)

*Hiperfosfatemi sınırı için çocuklarda 6,5 mg/dL; >15 yaş 4,7 mg/dL kabul edilmiştir.

ALL ve AML hastalarında hemogram bulguları karşılaştırıldığında ALL’de hiperlökositöz oranının AML’ye göre daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,512). Hemogloblin ve trombosit açısından benzer olarak dağıldığı tespit edildi (sırası ile p=1,000; p=0,744) (Tablo XXVI.).

Tablo XXVI. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Tanı Anındaki Hemogram Değerleri

	AML	ALL	Bifenotipik	p
Hb (g/dL)	7 (5,0-14,3)	6,8 (2,5-13,4)	9,3 (8,4-11,2)	0,343
≤7	6 (50,0)	24 (52,2)	0 (0,0)	1,000
7-11	5 (41,7)	17 (37,0)	2 (66,7)	
≥11	1 (8,3)	5 (10,9)	1 (33,3)	
Beyaz küre sayısı (/mm³)	13.700 (3350-121.000)	15.995 (300-301.000)	2.100 (1.620-11.070)	0,687
≤20.000	8 (66,7)	24 (52,2)	3 (100,0)	0,512
20.000-100.000	3 (25,0)	12 (26,1)	0 (0,0)	
≥100.000	1 (8,3)	10 (21,7)	0 (0,0)	
ANS (/mm³)	2.015 (240-30.000)	895 (0-12.000)	160 (20-390)	0,061
Lenfosit (/mm³)	11.000 (2.000-115.000)	15.000 (250-287.000)	2.000 (900-10.000)	0,332
Trombosit (/mm³)	22.500 (3.000-495.000)	22.000 (3.000-222.000)	60.000 (20.300-314.000)	0,681
≤20.000	5 (41,7)	21 (46,7)	0 (0,0)	0,744
20.000-100.000	6 (50,0)	17 (37,8)	2 (66,7)	
≥100.000	1 (8,3)	7 (15,6)	1 (33,3)	

Veriler ortanca (minimum ve maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur.

ALL ve AML hastalarına karşılaştırmalı olarak bakıldığında biyokimyasal parametrelerde ALL’de hiperürisemi sıklığının daha fazla, AML’de ise LDH yüksekliği sıklığının daha fazla olduğu saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırası ile p=0,427; p=0,741). Diğer laboratuvar sonuçlarının benzer olarak dağıldığı saptandı (p>0,05) (Tablo XXVII).

Tablo XXVII. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Tanı Anındaki Biyokimyasal Parametreleri

	AML	ALL	Bifenotipik	p
Ürik asit (mg/dL)	4,6 (1,2-8,7)	5,8 (2,1-12,3)	4,9 (3,9-6,7)	0,094
Hiperürisemi	1 (8,3)	11 (24,4)	0 (0,0)	0,427
Fosfor (mg/dL)	4,2 (3,1-5,6)	4,3 (1,7-5,7)	4,1 (3,9-5,6)	0,838
Hiperfosfatemi*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**
Potasyum (mmol/L)	4,2 (3,2-4,5)	4,1 (3,5-6,1)	4,9 (3,9-5,6)	0,893
Hiperpotasemi	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	1,000
Kalsiyum (mg/dL)	8,9 (8-9,9)	9 (7,1-10,5)	9,4 (9,1-9,7)	0,424
Hipokalemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
LDH (U/L)	811 (201-2776)	528 (205-8810)	1012 (619-1030)	0,715
LDH yüksekliği	5 (41,7)	16 (34,8)	2 (66,7)	0,741
Sedim (mm/saat)	103 (8-156)	73,5 (20-131)	102 (49-143)	0,063
Sedimentasyon yüksekliği	11 (91,7)	43 (97,7)	3 (100,0)	0,386

Veriler ortanca (minimum ve maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur.

*Veri özellikleri nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır.

ALL hastalarına risk grubuna göre bakıldığında düşük riskten yüksek riske doğru ortanca beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayısında artış saptandı ($p<0,001$). Hemoglobin ve trombosit açısından benzer olarak dağıldığı saptandı (sırası ile $p=0,354$; $p=0,732$) (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII. ALL Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Hemogram Değerleri

	SRG	IRG	HRG	p
Hb (g/dL)	6,4 (3,3-9,9)	7,1 (2,5-13,4)	9,1 (4,2-12,9)	0,323
≤7	10 (58,8)	11 (50,0)	3 (42,9)	0,354
7-11	7 (41,2)	8 (36,4)	2 (28,6)	
≥11	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (28,6)	
Beyaz küre sayısı (/mm³)	7.560 (300-16.000)	36.100 (2.000-224.000)	86.380 (24.100-301.000)	<0,001
≤20.000	17 (100)	7 (31,8)	0 (0)	<0,001
20.000-100.000	0 (0)	8 (36,4)	4 (57,1)	
≥100.000	0 (0)	7 (31,8)	3 (42,9)	
ANS (/mm³)	550 (0-1.900)	2.100 (230-7.900)	3.500 (900-12.000)	<0,001
Lenfosit (/mm³)	7.100 (250-15.000)	27.000 (1.100-219.000)	80.000 (21.000-287.000)	<0,001
Trombosit (/mm³)	19.500 (3000-222.000)	25.500 (4.000-163.000)	23.000 (6.000-79000)	0,841
Trombosit (/mm³)				
≤20.000	8 (50,0)	10 (45,5)	3 (42,9)	0,732
20.000-100.000	5 (31,3)	8 (36,4)	4 (57,1)	
≥100.000	3 (18,8)	4 (18,2)	0 (0,0)	

Veriler ortanca (minimum ve maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur.

ALL hastalarına risk grubuna göre bakıldığında ürik asit düzeyinin düşük risk grubunda diğer risk gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,005$). Diğer laboratuvar sonuçlarının benzer olarak dağıldığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo XXIX).

Tablo XXIX. ALL Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Biyokimyasal Parametreleri

	SRG	IRG	HRG	p
Ürik asit (mg/dL)	3,9 (3-8,7)	4,9 (4,5-5,2)	4,9 (1,2-6,3)	0,005
Hiperürisemi	1 (6,3)	7 (31,8)	3 (42,9)	0,112
Fosfor (mg/dL)	4 (3-5,3)	4,5 (1,7-5,5)	4,4 (3,2-5,7)	0,140
Hiperfosfatemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,156
Potasyum (mmol/L)	4,1 (3,5-6)	4,1 (3,6-5,2)	3,9 (3,5-6,1)	0,716
Hiperpotasemi	1 (5,9)	0 (0)	1 (14,3)	0,267
Kalsiyum (mg/dL)	8,9 (8,5-9,7)	9 (7,1-10,5)	9 (8,1-9,9)	0,932
Hipokalemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
LDH (U/L)	497 (205-1835)	555,5 (219-5677)	1415 (290-8810)	0,442
LDH yüksekliği (>1.000 U/L)	4 (23,5)	8 (36,4)	4 (57,1)	0,286
Sedim (mm/saat)	71 (29-122)	72 (22-131)	100,5 (20-126)	0,642
Sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat)	17 (100,0)	21 (100,0)	5 (83,3)	0,136

Veriler ortanca (minimum ve maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur.

*Veri özellikleri nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır.

AML hastalarına risk grubuna göre bakıldığında düşük riskten yüksek riske doğru ortanca hemoglobin değeri düşmektedir. Orta risk grubunda ise lenfosit ve beyaz küre sayısı daha yüksek saptandı (Tablo XXX).

Tablo XXX. AML Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Hemogram Değerleri

	SRG	IRG	HRG	p*
Hb (g/dL)	8,5 (5-14,3)	8,1 (5,9-10,2)	5,9 (5,7-10,5)	
≤7	2 (33,3)	1 (50,0)	3 (75,0)	
7-11	3 (50,0)	1 (50,0)	1 (25,0)	
≥11	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Beyaz küre sayısı (/mm³)	12.800 (3.350-46.000)	64.000 (7.110-121.000)	14.100 (7.470-34.390)	
≤20.000	4 (66,7)	1 (50,0)	3 (75,0)	
20.000-100.000	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	
≥100.000	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	
ANS (/mm³)	2.015 (920-30.000)	2.120 (240-4.000)	2.285 (800-8.140)	
Lenfosit (/mm³)	8.000 (2.000-23.000)	60.860 (6.720-115.000)	12.000 (4.100-22.000)	
Trombosit (/mm³)	28.000 (14.000-495.000)	15.000 (7.000-23.000)	21.000 (3.000-24.000)	
≤20.000	2 (33,3)	1 (50,0)	2 (50,0)	
20.000-100.000	3 (50,0)	1 (50,0)	2 (50,0)	
≥100.000	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Veriler ortanca (minimum ve maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur. Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

*Örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle p değerleri hesaplanmamıştır.

AML hastalarına risk grubuna göre bakıldığında ürik asit düzeyinin düşük risk grubunda diğer risk gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ortalama LDH düzeyi ise yüksek risk grubunda en fazla idi. Diğer laboratuvar sonuçlarının benzer olarak dağıldığı saptandı (Tablo XXXI).

Tablo XXXI. AML Olgularının Risk Gruplarına Göre Tanı Anındaki Biyokimyasal Parametreleri

	SRG	IRG	HRG	p*
Ürik asit (mg/dL)	4,4 (2,1-8,1)	6,2 (3,4-12,2)	6,1 (4,7-12,3)	
Hiperürisemi	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fosfor (mg/dL)	4,2 (3,8-4,6)	3,6 (3,1-4)	5,1 (4-5,6)	
Hiperfosfatemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Potasyum (mmol/L)	4,1 (3,7-4,5)	3,6 (3,2-4)	4,2 (4,2-4,2)	
Hiperpotasemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Kalsiyum (mg/dL)	9 (8,1-9,9)	8,8 (8,5-9)	9,2 (8-9,6)	
Hipokalemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
LDH (U/L)	743,5 (201-1757)	730,5 (339-1122)	1250 (297-2776)	
LDH yüksekliği	1 (16,7)	1 (50,0)	3 (75,0)	
Sedim (mm/saat)	101 (8-156)	76 (48-104)	116,5 (67-141)	
Sedimentasyon yüksekliği	5 (83,3)	2 (100,0)	4 (100,0)	

Veriler ortanca (minimum ve maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur. Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

*Örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle p değerleri hesaplanmamıştır.

Olguların %4,9’unda (n=3) tanı anında santral sinir sistemi tutulumu, %1,6’sında (n=1) tanı anında mediastinal tutulum saptandı. Hiçbir olguda ise testis tutulumu saptanmadı. Organ tutulumlarının tümü ALL olgularında saptandı, AML olgularının hiçbirinde testis, mediasten ve santral sinir tutulumu saptanmadı.

4.4. Genetik Değerlendirme Bulguları

Olguların kemik iliği karyotip analiz değerlendirmesinde 22’sinde metafaz elde edilemezken kromozom analizi değerlendirilebilen 40’ında 33 normal, üç hiperdiploidi, birer hipodiploidi, inv16+trizomi 22, kompleks karyotip, ve t(4;5)+kompleks karyotip saptandı. Olguların kemik iliği kromozom analizi sonuçları Tablo XXXII’te sunuldu.

Tablo XXXII. Akut Lösemi Olgularının Kemik İliği Karyotip Analizi Sonuçları

Kromozom Analizi Sonucu	n
Metafaz elde edilemedi	22
Metafaz elde edildi	40
Normal	33
Hiperdiploidi	3
Hipodiploidi	1
inv16 + trizomi 22	1
Kompleks karyotip	1
t(4;5) + kompleks karyotip	1

Kırk yedi ALL olgusunun 46'sına FISH analizi uygulandı. ALL olgularının FISH analizi sonuçları Tablo XXXIII'te sunuldu.

Tablo XXXIII. ALL Olgularının FISH Analizi Sonuçları

FISH Analizi Sonucu	n
t(12;21)	6
AML bölgesi trizomisi	2
t(9;22)	1
t(4;11)	1
11-23 delesyon	1
11-23 +	1
21q22 tel bölgesi tetrazomisi	1
AML bölgesi tetrazomisi	1
AML1 bölgesi tetrazomisi	1

On iki AML olgusunun 11 ine FISH analizi uygulandı göre iki olguda inv16 ve t(8;21), bir olguda ETO bölgesi trizomisi, bir olguda da t(15-17) pozitifliği saptandı.

ALL olgularının RT-PCR analizine göre yedi olguda t(12;21), bir olguda t(9;22) saptandı. AML olgularının PCR analizine göre üç olguda t(8;21), iki olguda inv16 saptandı.

30.07.2018 tarihinden itibaren hastanemizde çalışılmaya başlanan Hemovision translokasyon tarama paneli hastaların %40,3'ünde (n=25) çalışılmış olup %56,0'ında (n=14) pozitif olarak saptandı. Bu 14 olgunun dördünde t(12;21), diğerlerinde ise t(1;19), t(11;17), t(12;21), t(15;17) ve t(10;11), t(8;21), t(9;22), t(9;11), t(10;11) şeklinde saptandı. Olguların translokasyon paneli sonuçları Tablo XXXIV'te verildi.

Tablo XXXIV. Akut Lösemi Olgularının Hemovision Translokasyon Paneli Sonuçları

Hemovision Translokasyon Paneli Sonucu	n
Çalışılmadı	37
Çalışıldı	25
Pozitif	14
t(12;21)	4
t(1;19)	1
t(11;17)	1
t(15;17), t(10;11)	1
t(8;21)	1
t(9;22)	1
t(9;11)	1
t(10;11)	1
Negatif	11

Hemovision translokasyon tarama paneli sonuçlarına göre kromozom analizi, FISH ve PCR sonuçları tablo XXXV’te verildi.

Tablo XXXV. Hemovision Translokasyon Tarama Paneli Sonuçlarına Göre Kromozom analizi, FISH ve PCR Sonuçları

Translokasyon Paneli	Kromozom Analizi	FISH	PCR
1 Negatif	Normal	-	-
2 Negatif	Normal	-	-
3 Negatif	Metafaz elde edilemedi	-	-
4 Negatif	Hiperdiploidi	-	-
5 Negatif	Metafaz elde edilemedi	-	-
6 Negatif	Metafaz elde edilemedi	-	-
7 Negatif	Metafaz elde edilemedi	21q22 tel bölgesinin tetrazomisi	-
8 Negatif	Metafaz elde edilemedi	aml bölgesinin trizomisi	-
9 Negatif	Normal	-	-
10 Negatif	Hiperdiploidi	aml bölgesinin trizomisi	-
11 Negatif	Kompleks karyotip	-	-
12 Negatif	Metafaz elde edilemedi	aml bölgesinin tetrazomisi	-
13 Negatif	Metafaz elde edilemedi	aml1 bölgesinin tetrazomisi	-
14 Negatif	Metafaz elde edilemedi	-	-
15 t(11;17)	Normal	-	-
16 t(9;22)	Metafaz elde edilemedi	-	-
17 t(12;21)	Metafaz elde edilemedi	-	-
18 t(12;21)	Normal	-	t(12;21)
19 t(12;21)	Metafaz elde edilemedi	-	-
20 t(12;21)	Metafaz elde edilemedi	t(12;21)	-
21 t(8;21)	Normal	-	t(8;21)
22 t(9;11)	Normal	-	-
23 t(15;17), t(10;11)	Metafaz elde edilemedi	eto bölgesinin trizomisi	-
24 t(1;19)	Normal	-	-
25 t(10;11)	Kompleks karyotip, t(4;5)	-	-

4.5. Tedavi ve Tedaviye Bağlı Durumlar

ALL olgularında tedavi olarak %25,0 (n=12) TR ALL BFM 2000 (2010-2015 yılları arasında), %75,0 (n=36) ALL IC-BFM 2009 (2015-2021 yılları arasında) uygulandı.

ALL olgularının tedavi yanıt değerlendirmesinde %84,8'inde (n=39) sekizinci günde prednizolon iyi yanıtı olduğu tespit edildi, 15. gün kemik iliğinde %30,4'ünde (n=14) hiposelüler kemik iliği %43,5'inde (n=20) M1, %19,6'sında (n=9) M2, %6,5'inde (n=3) M3 olarak saptandı. 33. günde tüm ALL olguları remisyona girdiği görüldü. Bir hastanın ise verilerine ulaşılamadı (Tablo XXXVI).

Tablo XXXVI. ALL Olgularının Tedavi ve Tedavi ile ilgili Özellikleri

	n	%
8. Günde Prednizolon İyi Yanıt	39	84,8
15. Günde Kemik İliği Değerlendirmesi		
Hiposelüler	14	30,4
M1	20	43,5
M2	9	19,6
M3	3	6,5
33. Günde Remisyon	46	100,0

AML olgularında tedavi olarak %50,0 (n=6) AML BFM 2012 ve %50,0 (n=6) AML MRC 12 protokolü uygulandı. AML olgularının 14. kemik iliğinde %36,4'ünde (n=4) hiposelüler, %54,5'inde (n=6) M1, %9,1'inde (n=1) M2 kemik iliği saptandı. Bir olgunun 28. günde remisyona girmediği görüldü (Tablo XXXVII).

Tablo XXXVII. AML Olgularının Tedavi ve Tedavi ile ilgili Özellikleri

	n	%
14. Günde Kemik İliği Değerlendirmesi		
Hiposelüler	4	36,4
M1	6	54,5
M2	1	9,1
28. Günde Remisyon	10	90,9

Tümör lizis sendromu risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ALL olgularında en yüksek oranda %65,2 (n=30) ile splenomegali, AML olgularında ise LDH yüksekliği mevcuttu (Tablo XXXVIII).

Tablo XXXVIII. Akut Lösemi Olgularının Alt Gruplarına Göre Tümör Lizis Sendromu Risk Faktörleri

	AML	ALL	Toplam
Hiperpotasemi	0 (0,0)	2 (4,3)	2 (3,4)
Hiperfosfatemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hiperürisemi	1 (8,3)	11 (24,4)	12 (21,1)
Hipokalsemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
LDH yüksekliği	5 (41,7)	16 (34,8)	21 (36,2)
Hiperlökositoz	1 (8,3)	10 (21,7)	11 (19,0)
Mediastinal Kitle	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (1,7)
Hepatomegali	4 (33,3)	27 (58,7)	31 (53,4)
Splenomegali	4 (33,3)	30 (65,2)	34 (58,4)

Veriler n (%) şeklinde sunulmuştur.

ALL hastalarında risk gruplarına göre değerlendirildiğinde sekiz yüksek riskli ALL olgusunun dördünde ilk haftada TLS laboratuvar olarak gelişti, ancak hiçbir olguda klinik TLS izlenmedi.

AML hastalarında risk gruplarına göre değerlendirildiğinde dört yüksek riskli AML olgusunun birinde ilk haftada TLS laboratuvar olarak gelişti ancak hiçbir olguda klinik TLS izlenmedi.

ALL olgularından standart risk grubunda %5,9'una (n=1) orta risk grubunda %4,5'ine (n=1), yüksek risk grubunda %37,5'ine (n=3) kemik iliği nakli uygulandı. Standart ve orta risk grubuna kemik iliği nakli uygulanma nedeni relaps olmasıydı.

AML olgularından orta risk grubundaki vakaların tümüne, yüksek risk grubundaki vakaların ise %75,0'ına (n=3) uygulandı. Yüksek risk grubundaki bir olgu kemik iliği nakli aşamasına gelmeden exitus olduğu görüldü.

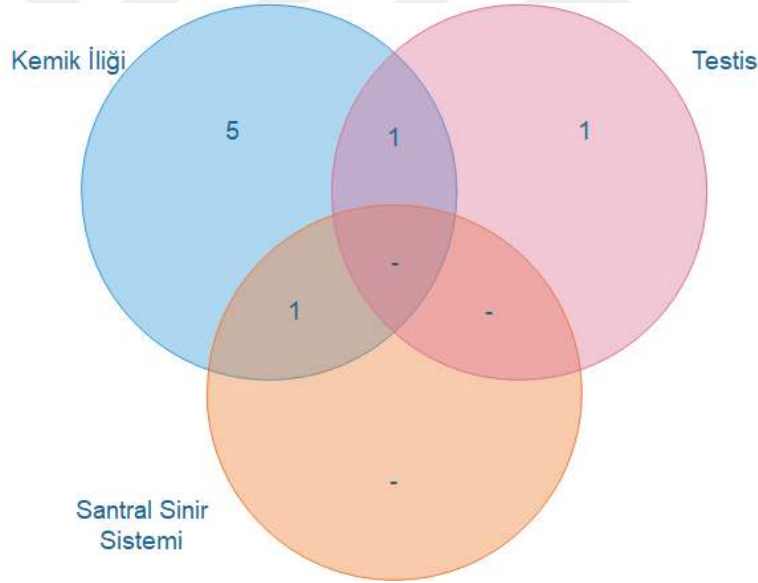
Hedeflenmiş tedaviler açısından elde edilen moleküler -sitogenetik sonuçları değerlendirildiğinde t(9;22) pozitifliği için takip ettiğimiz BFM protokollerinde tirozin kinaz inhibitörü eklenmesi önerilmediği için kullanılmadı, ama bu hastalar için kök hücre nakli tedavi endikasyonu olduğu için tanının birinci haftasında bu sonucun elde edilmesiyle birlikte kök hücre vericisi arama çalışmaları başlatılmıştır. AML grubunda da AML M3 için tanının üçüncü gününde sonuç elde edilmesi ile birlikte hemen tedaviye all-trans retinoik asit (ATRA) eklenmiştir.

4.6. Akut Lösemi Olgularının İzlemedeki Durumları

Olguların izlem süresi ortancası 38,5 (14,0-53,0) aydır. ALL olgularının ortanca izlem süresi 41,0 (15-60,0) ay, AML olgularının ortanca izlem süresi 30,0 (10,5-44,0) ay, bifenotipik olguların ortanca izlem süresi ise 23,0 (20,5-24,5) aydır.

Olguların %11,3'ü (n=7) exitus olmuş olup %88,7'si (n=55) son vizitlerindeki değerlendirmelerinde göre hastalıksız olarak izlenmekte idi. Exitus olan hastalara bakıldığında dördü relaps anındaki hastalığın progresyonundan, ikisi relaps+sepsis, bir HRG-ALL olgusu da sepsis nedeniyle kaybedildiği görüldü.

İzlemde %12,9'unda (n=8) relaps yaşandı. Bu olguların beşinde (n=5) relaps yeri izole kemik iliği, birinde izole testis tutulumu, birinde kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu ve birinde kemik iliği ve testis tutulumu şeklindedir. Relaps izlenen olguların relaps yeri dağılımları Şekil 8'da sunuldu.



Şekil 8. Relaps İzlenen Olgularda Relaps Yeri Dağılımı

ALL olgularının üçünde relaps yaşandı. Bu olguların birinde relaps yeri izole kemik iliği, birinde izole testis tutulumu diğerinde ise kemik iliği ve testis tutulumu idi.

AML olgularının dördünde relaps yaşandı. Bu olguların tümünde relaps yeri izole kemik iliği idi.

Bifenotipik olguların birinde relaps yaşandı. Bu olgudaki relaps yeri kemik iliği ve santral sinir sistemi idi.

4.7. Exitus Olan Olguların Özellikleri

Akut lösemili olgularda mortalite yaşanan olgu sayısı yedidir (%11,3). Mortalite oranı erkeklerde %15,2 (n=5), kızlarda %6,9'dır (n=2). Exitus olan olguların yaş ortancası 38 (8-118) ay, exitus olmayanlarınki ise 55 (13-210) aydır. Exitus olanlarda erkek cinsiyet daha sık, tanı yaşı daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırası ile $p=0,305$; $p=0,063$).

Exitus olma durumuna göre tanı anı fizik muayene bulgularına bakıldığında exitus olan hastaların üçünde LAP ve hepatomegali, dördünde ise splenomegali saptandı. Exitus olan olguların hiçbirisinde santral sinir sistemi, mediasten veya testis tutulumu saptanmadı (Tablo XXXIX).

Tablo XXXIX. Akut Lösemi Olgularının Exitus Olma Durumuna Göre Fizik Muayene Bulguları

	Exitus Olanlar	Exitus Olmayanlar	p*
LAP	3 (42,8)	31 (56,4)	
Hepatomegali	3 (42,8)	30 (54,5)	
Splenomegali	4 (57,1)	31 (56,4)	
Mediastinal Tutulum	0 (0,0)	1 (1,8)	
Testis Tutulumu	0 (0,0)	0 (0,0)	
SSS Tutulumu	0 (0,0)	3 (5,5)	

Veriler n (%) şeklinde sunulmuştur.

*Örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle p değerleri hesaplanmamıştır.

Exitus olma durumuna göre tanı anı hemogram değerlerine bakıldığında exitus olan olgularda hemoglobin düzeyi daha yüksek, beyaz küre sayısı ise daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,019$). Diğer hemogram parametreleri açısından benzer olarak dağıldığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo XXXX).

Tablo XL. Akut Lösemi Olgularının Exitus Olma Durumuna Göre Hemogram Değerleri

	Exitus Olanlar	Exitus Olmayanlar	p*
Hemoglobin (g/dL)	10,1 (5,9-12,9)	6,6 (2,5-14,3)	0,023
≤7	1 (16,7)	29 (52,7)	
7-11	3 (50,0)	21 (38,2)	
≥11	2 (33,3)	5 (9,1)	
Beyaz Küre (/mm³)	10.600	13.700	0,019
	(300-28.500)	(1.620-301.000)	
≤20.000	4 (66,7)	31 (56,4)	
20.000-100.000	2 (33,3)	13 (23,6)	
≥100.000	0 (0,0)	11 (20,0)	
Nötrofil (/mm³)	1.450 (0-3.210)	900 (30-30.000)	0,586
Lenfosit (/mm³)	4.100	11.550	0,165
	(250-25.300)	(900-287.000)	
Trombosit (/mm³)	22.000	22.000	0,824
	(11.000-314.000)	(3.000-495.000)	
≤20.000 /mm ³	3 (50,0)	23 (42,6)	
20.000-100.000 /mm ³	2 (33,3)	23 (42,6)	
≥100.000 /mm ³	1 (16,7)	8 (14,8)	

Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur. Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

*Kategorik veriler için örneklem büyüklüğü azlığı nedeniyle p değeri hesaplanmamıştır.

Exitus olan olguların LDH ortancası 1067 (297-2994), yaşayan olgulara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,226). Diğer laboratuvar sonuçlarının benzer olarak dağıldığı saptandı (Tablo XLI).

Tablo XLI. Akut Lösemi Olgularının Exitus Olma Durumuna Göre Laboratuvar Parametreleri

	Exitus Olanlar	Exitus Olmayanlar	p*
Ürik asit (mg/dL)	4,9 (1,2-8,1)	5,2 (2,1-12,3)	0,739
Hiperürisemi	2 (33,3)	10 (18,5)	
Fosfor (mg/dL)	4,3 (3,8-5,3)	4,3 (1,7-5,7)	0,882
Hiperfosfatemi	0 (0,0)	0 (0,0)	
Potasyum (mmol/L)	4,2 (3,5-4,9)	4,1 (3,2-6,1)	0,626
Hiperpotasemi	0 (0,0)	2 (3,6)	
Kalsiyum (mg/dL)	8,8 (8-10,2)	9 (7,1-10,5)	0,627
Hipokalemi	0 (0,0)	0 (0,0)	
LDH (U/L)	1.067 (297-2.994)	553 (201-8.810)	0,226
LDH yüksekliği (>1.000 U/L)	4 (66,7)	19 (34,5)	
Sedim (mm/saat)	102 (35-143)	76 (8-156)	0,210
Sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat)	5 (100,0)	52 (96,3)	

Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve n (%) değerleri ile sunulmuştur. Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

*Kategorik veriler için örneklem büyüklüğü azlığı nedeniyle p değeri hesaplanmamıştır.

Exitus olma durumuna göre tedavi ve tedavi ile ilgili özelliklere bakıldığında exitus olan olguların hiçbirinde laboratuvar ve klinik tümör lizis sendromu yaşanmadı. Exitus olan yedi olgunun ikisine KİT uygulanıp beşine uygulanmamıştı.

Exitus olma durumuna göre relaps ile ilişkisine bakıldığında akut lösemiler içinde sekiz relaps olgusunun altısı exitus oldu. Exitus olan olguların üçünde izole kemik iliği relapsı, birinde izole testis relapsı, birinde kemik iliği ve santral sinir sistemi relapsı, bir olguda ise kemik iliği ve testis relapsı görüldü.

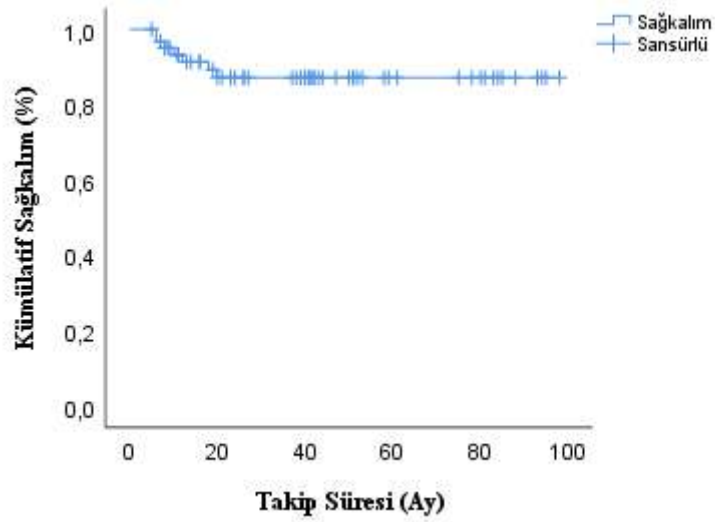
Exitus olan olguların kromozom analizinde iki olguda metafaz elde edilemedi, beş olguda ise normal olarak saptandı. Bir ALL olgusunda t(12;21), AML olgusunda ise inv16+t(8;21) saptandı.

Relaps olgularının tanı anındaki kromozom analizinde iki olguda metafaz elde edilemedi, altı olguda ise normal olarak saptandı. Bir AML olgusunda inv16+t(8;21), bir olguda t(9;11), bir olguda da t(11;17) saptandı. Relaps izlenmiş olan üç ALL ve bir bifenotipik tipteki olguda herhangi bir translokasyon izlenmedi.

Exitus olma zamanlarına bakıldığında ALL olgularının altıncı, sekizinci, on ikinci ve yirminci aylarında olduğu; AML olgularının altıncı ve onuncu aylarında olduğu, bifenotipik tipteki olgunun ise on sekizinci ayında olduğu saptandı.

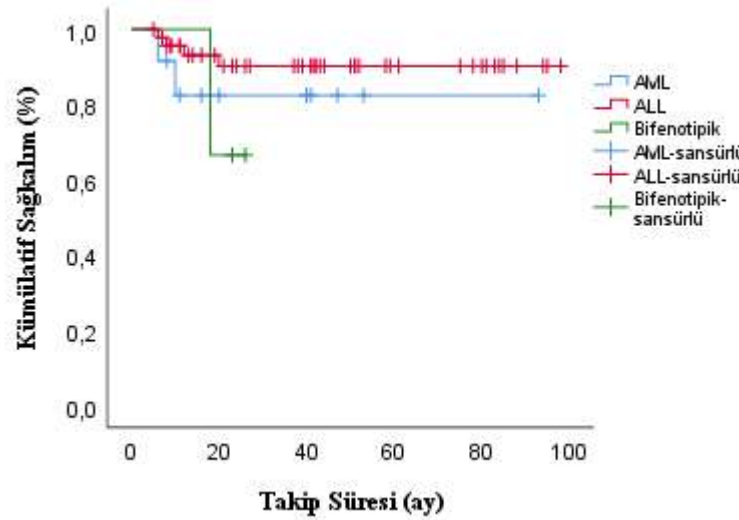
4.8. Sağkalım Analizleri

Tüm lösemi olguları değerlendirildiğinde birinci yılda kümülatif sağkalım hızı %91,4±4,2'tür, ikinci yıl ve takip eden yıllarda %87,2±4,6'dır. Tüm lösemi olguları değerlendirildiğinde birinci yılda olaysız sağ kalım hızı %91.5±3,6, ikinci yıl ve takip eden yıllarda %83,4±5,1 (Şekil 9).



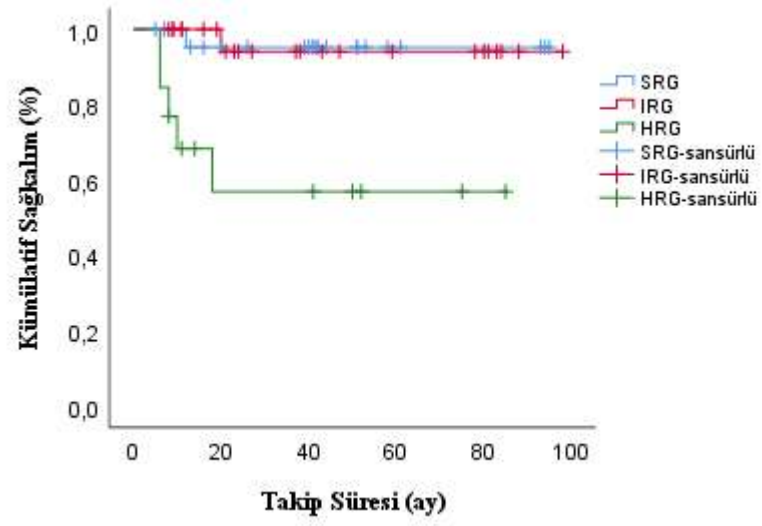
Şekil 9. Akut Lösemi Olgularında Sağkalım Eğrisi

ALL olgularının birinci yılda sağkalım hızı $93,1 \pm 3,9$; AML olgularının $82,5 \pm 11,3$ 'tür. Akut lösemi olguların tanılarına göre sağkalım eğrisi şekil 10'de sunuldu.



Şekil 10. Akut Lösemi Olgularında Alt Gruplara Göre Sağkalım Eğrisi

Standart risk grubundaki olguların birinci yıldaki sağkalım hızı $95,2 \pm 4,6$; orta risk grubundakilerde $94,1 \pm 5,7$; yüksek risk grubundakilerde ise $68,4 \pm 13,1$ 'dir. Olguların risk gruplarına göre sağkalım eğrisi şekil 11'de sunuldu.



Şekil 11. Akut Lösemi Olgularının Risk Gruplarına Göre Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

5.1. Epidemiyolojik ve demografik veriler

Akut lösemi çocukluk çağında en sık görülen malign hastalık grubudur. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturur. Yıllık insidansı ABD'de 15 yaş altında 4,3/100.000 olup; ALL vakaları AML'den beş kat daha sık görülmektedir (9). Akut lenfoblastik lösemilerin Türkiye'deki yıllık insidansı ise 1,5/100.000'dir (10). Çocuklarda ALL zirve insidansını 2-5 yaş, AML ise zirve insidansını 0-2 yaş ve adölesan döneminde yapmaktadır (13). Lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörlerinin sıklığı gelişmiş, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde farklılık göstermektedir. Sanayileşme ile lösemi sıklığında artış bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk dört sıra içinde yer almaktadır. Ülkemizin gelişmişlik düzeyi arttıkça, ülkemiz içinde üst sıralara çıkma eğiliminde olduğu görülmektedir (9,10,13).

Çalışmamızda 62 akut lösemi olgusunun %75,8'i (n=47) ALL, %19,4'ü (n=12) AML iken %4,8'i (n=3) bifenotipikti. Ülkemizden Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 akut lösemi olgusu çalışmaya dahil edilmiş olup, olguların %85'i ALL, %14 AML, %1 bifenotipik lösemi olduğunu bildirmişlerdir (71). Akut lösemi olgularımızın dağılımı bu çalışma literatürle benzer olarak bulunmuştur.

Olgularımızın tanı alma zamanları aylara göre değerlendirildiğinde ise %12,9 (n=8) ile temmuz ayı en sık tanı alma zamanı olduğu görülmüştür. Mayıs, haziran ve temmuz aylarında tanı sayısının arttığı görülmekle beraber aylar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yıllara göre değerlendirme yapıldığında en sık tanı alma yılı olarak 11 olgu ile 2020 yılı olduğu görülmektedir. 2021 yılı sadece ocak ayı değerlendirildiği için yılın toplam sayısı açısından değerlendirme yeterli değildir. 2018 yılında üç yeni tanı akut lösemi ile sayı düşüklüğünü açıklayacak herhangi bir neden bulunamamıştır. Ama merkezimizin genel bütün yeni tanıları değerlendirildiğinde o yıl içerisinde solid tümör sayısında artış olduğu görülmektedir. Genel bütün rakamlar değerlendirildiğinde 2016'dan sonra yıllar içinde yeni tanı sayısında artış olmasının nedeni merkezimizin referans merkezi haline gelmesine bağlamaktayız. Kutanis A. ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı uzmanlık tezinde ise yine aylar ve yıllar arasında lösemi tanı sayısı arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı fark bulunmamıştır (72).

Çalışmamızda akut lösemi olgularının %53,2'si (n=33) erkekti. Tanı anında yaş ortancası ise 50,5 (8,0-210,0) aydı. Olgularımızda AML hastalığı kızlarda, ALL hastalığı erkeklerde daha sık saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,135). Bajel ve arkadaşlarının Hindistan'da 307 ALL hastası ile yaptıkları çalışmalarında erkek cinsiyet %60,9, kız cinsiyet ise %39,1 oranında bildirmişlerdir (73). Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama yaş olarak 6.5 yaş, cinsiyet olarak ise %53 erkek %47 kız cinsiyet olarak saptamışlardır (71). Karbuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olguların yaş ortalaması 6,0 yaş; cinsiyet olarak ise %64,9 erkek, %35,1 ise kız olduğunu bildirmişlerdir (74). Bu çalışmalar cinsiyet olarak benzer olsa da yaş olarak uyumlu bulunmamıştır, yaş olarak farklı olmasının sebebinin çalışmamızda hem ALL hem AML olgularının dahil olduğu akut lösemi olgularından oluşmuş olmasına bağlı olabilir diye düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı ALL hastalarının risk grubu değerlendirmesi BFM grubu tedavi protokollerinde tanı anındaki lökosit sayısı, sekizinci gününde periferik blast sayısı, genetik incelemeler ve remisyon indüksiyon protokolünün 33. gününde yapılan remisyon değerlendirmesine göre yapılmaktadır (75). Risk grupları HRG, IRG ve SRG olmak üzere üçe ayrılır ve BFM çalışma grubuna göre görülme sıklığı sırasıyla %19, %48 ve %33 olarak bildirilmektedir (76). ALL hastalarımızın risk gruplarına göre bakıldığında olguların %15,2'si HRG, %47,8'i IRG, %37'sinin SRG grubunda olduğu görüldü. Risk grubu arttıkça yaşın arttığı ve yüksek risk grubunda erkek cinsiyet sıklığının daha fazla olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,237; p=0,468). Yümlü K. ve arkadaşlarının St. Jude ve ALL BFM-95 protokolleri verilen 150 ALL hastayı incelediği retrospektif çalışmalarında hastalar düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmış, orta risk grubunu yüksek riskli grup içinde değerlendirmişlerdir. Çalışmada hastaların %57,3'ü yüksek riskli iken %42,7'si düşük risk grubunda olduğunu bildirmişlerdir (77). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olgularının %38'i SRG, %26'sı IRG, %35,3'ü HRG olarak rapor edilmiştir (78). Çalışmamız BFM çalışma grubu sonuçları ve genel literatür bilgisi ile uyumlu olarak sonuçlandı; ancak diğer iki çalışma ile uyumlu bulunmamıştır. Bunun sebebinin verilen protokollerin farklılığı ve risk grubu değerlendirmesindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki 12 AML olgusu risk gruplarına göre değerlendirdiğimizde %50'si SRG, %25'i IRG, %25'i HRG risk grubunda idi. Yüksek riske giren AML hastalarının yaş

ortancasının daha düşük olduğu ve kız cinsiyetin daha sık görüldüğü tespit edildi. Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %32,6 SRG, %34,8 IRG, %32,6 oranında hastaların HRG grubunda bildirmişlerdir (79). Risk gruplarındaki oranların farklılığı çalışmamızdaki AML hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

Olgularımızın %75,8'ini oluşturan ALL vakalarında immün fenotiplendirmeye göre dağılımlarına bakıldığında %65,2 (n=30) ile en yüksek oranda pre-B hücreli ALL grubu olduğu görülmektedir. Olguların %19,4'ünü oluşturan AML vakalarında ise morfolojik ve akım sitometrik değerlendirmede %25,0 (n=3) ile en yüksek oranda AML M2 tanısı koyulmuştur. Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL'de en sık olarak %83 pre-B ALL, AML ise %42 oranında M1-2 olarak bulunmuştur (71). BFM-AML Türkiye çalışmasında en fazla görülen blastik hücre morfolojisi M2 morfolojisi olarak bulunmuştur (80). Çalışmamızın sonuçları bu iki çalışma ile benzer olarak bulunmuştur.

5.2. Klinik özellikler

Olgularımızın tanı anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde birinci sırada %74,2 (n=46) ile halsizlik, ikinci sırada %48,4 (n=30) ile iştahsızlık ve ateş, üçüncü sırada ise %30,6 (n=19) ile döküntü (peteşi, purpura, ekimoz) olduğu görülmüştür. Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık %30 ateş, %23 halsizlik, %21 ağrı olarak bulunmuş olup bizim oranlarımıza yakındır (71). Karbuz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise en sık %63,9 ateş, %57,7 halsizlik, %36 ağrı olarak bildirmişlerdir (74). Çalışmamızın sonuçlarının diğer çalışmalara genel olarak benzediği görülmektedir.

ALL tanısı alan olgularımızın tanı anındaki splenomegali sıklığı %65,2 (n=30), LAP sıklığı %60,9 (n=28), hepatomegali sıklığı %58,7 (n=27) idi. Karbuz ve arkadaşlarının çalışmasında ALL hastalarında sırasıyla %81 hepatomegali, %65 splenomegali, %60 LAP olarak tespit etmişlerdir (74). AML tanısı alan olgularımızın tanı anındaki splenomegali sıklığı %33,3 (n=4), LAP sıklığı %33,3 (n=4), hepatomegali sıklığı %33,3 (n=4) idi. Karbuz ve arkadaşlarının çalışmasında AML hastalarında sırasıyla %53 hepatomegali, %40 splenomegali, %33 LAP olarak bildirmişlerdir (74). Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ALL ve AML birlikte değerlendirilmiş olup olguların %63'ünde hepatomegali, %61'inde lenfadenopati, %50'sinde splenomegali raporlamışlardır (71). Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir.

5.3. Labaratuvar özellikleri

Akut lösemi olgularımızın tanı anındaki hemogramlarına göre ortalama hemoglobin düzeyi 7,1 (5,6-9,1) gr/dL, beyaz küre sayısı 13.700 (6.200-46.000) /mm³, absolü nötrofil sayısı 900 (400-3.100) /mm³, lenfosit sayısı 11.100 (4.900-52.100) /mm³, trombosit sayısı 22.500 (15.100-65.500) /mm³ olarak saptanmıştır. Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama hemoglobin düzeyi 7,6 gr/dL, beyaz küre sayısı 27.800 /mm³, nötrofil sayısı 4.560 /mm³, trombosit sayısı 79.000 /mm³ olarak bildirmişlerdir (71). Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut lösemi hastalarının ortalama hemoglobin 7,35 gr/dL, ortalama lökosit sayısı 36.663/mm³ ve ortalama trombosit sayısı 75.583/mm³ olarak tespit etmişlerdir (81). Bu çalışmalar hemoglobin sayısı olarak yakın olsa da diğer parametreler benzememektedir. Bunu çalışmalar arasındaki hasta sayısı farklılığı ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızda olguların %48'inde ortalama hemoglobin değeri 7 gr/dL'nin altında, %38,7'sinde 7-11 gr/dl, %11,3'ünde 11 gr/dL'nin üstünde bulunmuştur. Trombosit sayısına bakıldığında ise olguların %41,9'unda 20.000 /mm³'nin altında, %40,3'ünde 20.000-100.000 /mm³ arasında, %14,5'inde 100.000 /mm³'nin üstü olarak sonuçlanmıştır. Karbuz A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olguların %53,6'sında tanı anındaki hemoglobin değeri 8 gr/dL'nin altında olduğunu tespit etmişlerdir, %18,5'unda trombosit sayısı ise 20.000/mm³'ün altında, %63,8'inde 20.000-150.000/mm³ arasında, %17,5'unda 150.000/mm³ üstünde olduğunu bildirmişlerdir (74). Sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Tanı anındaki lökosit sayısı önemli bir prognostik faktör olup, yüksek lökosit sayısının prognozu olumsuz yönde etkilediği genel olarak bilinmektedir. Hangi değerın sınır olarak kabul edilebileceği konusunda hala farklı yaklaşımlar bulunmaktadır ve uygulanan tedavi protokollerine göre farklılıklar olabilmektedir. BFM protokolleri 20.000/mm³'ün üzerini standart riskten çıkarırken, St Jude protokolleri 50.000/mm³'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul etmiştir (2, 15, 66). Hastalarımızın %18,0'ında (n=11) beyaz küre sayısı 100.000/mm³'ün üzerinde bulunmuştur. ALL ve AML hastalarına karşılaştırmalı olarak bakıldığında ALL'de hiperlökositoz oranının AML'ye göre daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,429). Hemoglobin ve trombosit açısından benzer oranlarda dağıldığı saptandı (sırası ile p=1,000; p=0,744). Ayrıca ANS, ALL'de daha düşük bulunmuştur. Karbuz ve arkadaşlarının çalışmasında ALL hastalarının %10'unda lökosit sayısı 100.000/mm³'den fazla saptamışlar, AML hastalarının hiçbirinde

lökosit sayısı 100.000/mm³ üstünde olmadığını görmüşlerdir (74). Kutanis ve arkadaşlarının çalışmasında ise lökosit sayısı 100.000 /mm³ üstü olan olguların oranı %11 olarak raporlamışlardır (72). Her iki çalışmada lökosit 100.000 /mm³ üstündeki vakaların oranı bizim çalışmamızdan düşük olmakla birlikte; AML de lökosit 100.000 /mm³ üstü oranının az görülmesi açısından benzerdir.

Hastalarımızın tanı anında hemogram bulgularına göre değerlendirildiğinde %50,8'i (n=31) pansitopenik, %37,7'si (n=23) bisitopenik, %6,6'sı (n=4) izole trombositopenik, %3,3'ü (n=2) izole anemik, %1,6'sı (n=1) normal olarak saptanmıştır. Töret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine ALL ve AML birlikte değerlendirilmiş olup izole trombositopeni veya izole nötropeni saptanmamış olup izole anemi %10, bisitopeni %36, pansitopeni ise %54 olarak raporlanmıştır (71).

Akut lösemi olgularımızın tanı anındaki biyokimyasal parametrelerine göre ortalama ürik asit 5,2 (1,2-12,3) mg/dL, fosfor 4,3 (1,7-5,7) mg/dL, potasyum 4,1 (3,2-6,1) mmol/L, kalsiyum 9,0 (7,1-10,5) mg/dL, LDH 619 (201-8810) U/L, sedimentasyon 77 (8-156) mm/saat olarak saptandı. Biyokimyasal parametrelerde lösemi alt gruplarına göre değerlendirildiğinde ALL'de hiperürisemi sıklığının daha fazla; AML'de ise LDH yüksekliği sıklığının daha fazla olduğu saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırası ile p=0,427; p=0,741). Kutanis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %80 hastada ürik asit değeri 7 mg/dL'nin altındayken, %20 hastada 7 mg/dL'nin üzerinde olarak tespit etmişler ve kanda ortalama ürik asit düzeyi ALL'de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (72). Çalışmamızda hastaların %20'sinde ürik asit, %62,3'ünde LDH (1000 U /L üstü), %96,6'sında sedimentasyon yüksek saptanmıştır. Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ürik asit ve LDH değerleri ortalamaları sırasıyla 4,7±2,7 mg/dL ve 1023,1±648,4 IU/L saptanmış olup ürik asit değeri laboratuvar üst sınırı üzerinde ölçülenlerin oranı %30 olarak saptamışlardır. LDH için üst sınır kabul edilen 600 IU/L'nin üzerinde olgu oranı %62,9 olarak bildirmişlerdir. Sedimentasyon ise hastaların %60'ında tanı anında 100 mm/saatin üzerinde saptanmış olup ortalaması 89,1±44,4 mm/saat olarak görülmüştür (79). Yümlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AML hastaların 30'unda (%83,3) LDH değeri ve 6'sında (%16,7) ürik asit yüksek saptanmıştır (77). Çalışmamızda laboratuvar değerlerinin yükseklik sınırı tümör lizis tanı kriterlerine göre yapılmıştır, bu nedenle çalışmalar arasında yükseklik kabul sınırları farklı olduğu için sıklık oranlarının karşılaştırmasının doğru sonuçlar vermeyeceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda ALL hastalarının ortanca değerler ürik asit 5.8 (2,1-12,3) mg/dL, fosfor 4,3 (1,7-5,7) mg/dL, potasyum 4,1 (3,5-6,1) mmol/L, kalsiyum 9 (7,1-10,5) mg/dL, LDH 528 (205-8810) U/L, sedimentasyon 73,5 (20-131) mm/saat olarak saptanmıştır. Hastaların %24,4'ünde ürik asit yüksekliği (> 8 mg/dL), %34,8'inde LDH (1000 U/L üstü) yüksekliği, %97,7'sinde sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat) saptanmıştır. Yümlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL hastalarının LDH düzeyleri 132 hastada (%88) yüksek bulunurken, ürik asit düzeyi 29 hastada (%19,3) yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada LDH üst sınırı 192 IU/L, ürik asit üst sınırı ise 7,5 mg/dL alınmıştır (77).

Tüm olgularımızın %4,9'unda (n=3) tanı anında santral sinir sistemi tutulumu, %1,6'sında (n=1) tanı anında mediastinal tutulum saptanmıştır. Hiçbir olguda ise testis tutulumu saptanmamıştır. Akut lösemileri alt gruplarına göre değerlendirirsek ALL olgularının %6,3'ünde (n=3) tanı anında santral sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. ALL hastalarının tanı anı tutulumlarına baktığımızda mediastinal tutulum olan tek olgu yüksek riskli grupta görülmüş olup diğer tutulumlar risk grubuna göre anlamlı bulunmamıştır. Çelik F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tanı anında hastaların %3,7'sinde SSS tutulumu ve %8,2'sinde akciğer grafisinde mediastinal genişleme saptanmıştır (82). Yumlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %2 hastada santral sinir sistemi ve %1,5 hastada testis tutulumu saptanmıştır (77). Bu farklı oranların sebebi merkezlerin hasta sayısı dağılımı, merkeze başvuran hastaların sosyokültürel özellikleri ile şikayet başlangıcı ile hastaneye başvuru zamanı arası olası farklılıklar ile açıklanabilir. AML olgularının hiçbirinde testis, mediasten ve santral sinir tutulumu saptanmamıştır. Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %10,5 oranında SSS tutulumu saptanmış olup %7 oranında SSS dışı ekstramedüller tutulum bildirmişlerdir (83). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AML hastalarının %5,4'ünde akciğer grafisinde mediastinal genişleme saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda ekstramedüller tutulum saptanmaması AML hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

5.4. Tanı genetik değerlendirme bulguları

Olgularımızın kemik iliği karyotip analizinde 22'sinde metafaz elde edilemezken kromozom analizi değerlendirilebilen 40'ında 33 normal, 3 hiperdiploidi, bir hipodiploidi, bir inv16+trizomi 22, bir kompleks karyotip ve bir t(4;5)+kompleks karyotip sonuç saptandı. 47 ALL olgumuzun 46'sına FISH analizi uygulanabildi. Altı t(12;21), iki AML bölgesi trizomisi, birer t(9;22), t(4;11), 11-23 delesyonu, 11-23 +, 21q22 tel bölgesi tetrazomisi, AML bölgesi

tetrazomisi, AML1 bölgesi tetrazomisi saptandı. ALL olgularımızın RT-PCR analizine göre yedi t(12;21), bir adet t(9;22) saptandı. Yumlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 136 ALL hastasının 10'unda (%6,6) t(9;22), 5 hastada (%3,3) hiperdiploidi, 3 hastada (%2) t(12;21) ve 1 hastada da (%0,6) t(4;11) saptanmış olup; sitogenetik çalışma yapılan 117 hastada (%78) ise herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamışlardır (77). Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ALL'li hastalardan 35 hastada t(4;11) çalışılmış olup bir hastada pozitif bulunmuş, 38 hastada t(9;22) çalışılmış bir hastada pozitif bulunmuş, 19 hastada t(12;21) çalışılmış bir hastada pozitif bulunmuştur (81). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı konulan ALL hastalarının %4'ünde t(9;22), %1.5'inde t(4;11) pozitif sonuç bildirmişlerdir (84). Hastanemizde önceki yıllarda genetik çalışmaların hepsi hizmet alımı yolu ile yapılmakta ve farklı yıllarda farklı merkezler olmak üzere İzmir'de çalışılmakta idi. Çalışmamızdaki FISH ve RT-PCR sonuçları arasındaki minimal farklılığın nedeninin tetkiklerin farklı dış merkezlere gitmesi ve bekleme süresi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle karyotip analizinde metafaz elde etme oranlarının düşük olmasının nedeni muhtemelen örneklerin transport süreci ve bekleme zamanından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

AML olgularımızın FISH analizine göre ikişer inv16 ve t(8;21), bir ETO bölgesi trizomisi ve bir tanede t(15;17) pozitifliği saptandı. AML olgularının RT-PCR analizine göre üç t(8;21), iki inv16 pozitifliği tespit edildi. Yumlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise üç hastada (%8,3) inv16, üç hastada (%8,3) t(8;21), iki hastada (%5,5) FLT-3 mutasyonu, bir hastada da (%2,7) t(15;17) saptanmış olup 25 hastada (%75) ise herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamıştır (77). Demir ve arkadaşlarının çalışmasında AML'li hastaların sitogenetik sonuçlarında t(4;11) yedi hastada, t(9;22) yedi hastada, t(12;21) dört hastada, t(8;21) 12 hastada, inv-16 15 hastada çalışılmış ve tüm sonuçlar negatif tespit edilmiş; t(15;17) 15 hastada çalışılmış bir hastada pozitif olarak raporlamışlardır (81). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sitogenetik inceleme yapılabilen 56 olgunun %73,2'si normal olup, %26,8'sinde kromozom bozukluğu tespit edilmiştir. AML tanılı olgularda RT-PCR ile t(8;21) analizi yapılabilen 31 hastanın dokuzunda, inv-16 analizi yapılabilen 21 hastanın ikisinde, t(15;17) analizi yapılabilen 38 hastanın 12'sinde, 11q23 analizi yapılabilen üç hastanın birinde pozitiflik bildirmişlerdir. Monozomi 5 analizi yapılabilen 11 hastanın ve monozomi 7 analizi yapılabilen 14 hastada sonuçlar negatif bulunmuştur (82). Çalışmamızdaki FISH ve RT-PCR sonuçları arasındaki farklılık nedeninin tetkiklerin farklı dış merkezlere gitmesi ve bekleme süresi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. AML

hastalarında yaptığımız sitogenetik inceleme Yumlu ve arkadaşlarının çalışmasına benzese de diğer çalışmalara benzememektedir. Bunun sebebi sitogenetik incelemelerin her merkezde çalışılmaması, örnek transport sürecinden kaynaklanan problemler ve hasta sayısının azlığı olabilir.

30.07.2018 tarihinde hastanemizde çalışılmaya başlanan Hemovision translokasyon tarama paneli hastalarımızın %40,3'ünde (n=25) çalışılmış olup %56,0'ında (n=14) pozitif sonuç saptandı. Bu sonuçlara baktığımızda 14 olgunun dördünde t(12;21), diğerlerinde ise birer olgu ile t(1;19), t(11;17), t(12;21), t(15;17) ve t(10;11), t(8;21), t(9;22), t(9;11), t(10;11) şeklindedir. Dış merkezlerde çalışılan FISH ve RT-PCR tetkikleriyle karşılaştırıldığında pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Panel genişliği nedeniyle rutinde çalışmadığımız translokasyonların çalışılabilmesini ve moleküler açıdan daha geniş ölçekte çalışma fırsatı vermiş oldu. Translokasyon tarama paneli moleküler patoloji ünitemizin de yoğun gayretleri sayesinde çok hızlı sonuç (en kısa süre üç gün) vermesi bazı hastalarda tedavide erken müdahale imkanı sağlaması açısından önemli olmuştur. Ülkemizde şu an için oldukça az merkezde çalışılan translokasyon tarama paneli hastanemizde Tıbbi Patoloji Anabilim dalı Moleküler Patoloji birimi tarafından çalışılmaktadır. Panelde çalışılan translokasyon sonuçlarının hastaların klinik durumu, tedavi şemalarında yerini alabilmesi ve ilerleyen süreçte bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini sunabilmede hasta sayısı arttıkça faydalı olacağını düşünüyoruz.

5.5. Tedavi ve Tedaviye Bağlı Durumlar

ALL olgularına uygulanan tedavi olarak %25'inde (n=12) TR-ALL BFM 2000 (2010-2015 yılları arasında), %75'inde (n=36) ALL IC-BFM 2009 (2015-2021 yılları arasında) uygulandı. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 99'una (%36,4) St Jude Total XIII protokolü, 46'sına (%16,9) TR ALL-BFM-95 protokolü, 7'sine (%2,6) Interfant 06' tedavi protokolü, 54'üne (%19,9) ALL-BFM-2000 protokolü, 65'ine (%23,9) ALLIC-2009 tedavi protokolü ve 1'ine (%0,4) COG protokolü verildiği görülmektedir (84). Yumlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %78'ine modifiye St Jude protokolü uygulanırken, %22'sinde ise BFM 95 protokolü uygulamışlardır (77). Türkiye'de çocuk hematoloji-onkoloji merkezleri arasında Amerika, İngiliz ve Alman protokolleri uygulayan merkezler bulunmaktadır. Biz de merkezimizde ALL tedavi şeması olarak Alman protokollerini tercih etmekte, yıllar içinde uygulanabilirlik değerlendirmeleri ile protokol güncellemelerini takip etmekteyiz.

ALL olgularımızın %84,8'inde (n=39) kemoterapiye 8. günde prednizolon iyi yanıtla olduğu tespit edildi, 15. gün kemik iliğinde %30,4'ünde (n=14) hiposelüler kemik iliği %43,5'inde (n=20) M1, %19,6'sında (n=9) M2, %6,5'inde (n=3) M3 olarak saptandı. 33. günde tüm ALL olgularının remisyona girdiği görüldü. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %13'ünün prednizolona cevabının olmadığı görülmüş olup, tedavinin 15. gününde bakılan incelemede hastaların %21'inin remisyona girmediği görülmüş, 33. gün kemik iliği değerlendirilmesinde ise %96'sında tam remisyona sağlandığı tespit etmişlerdir (84). Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 61 ALL hastasının %88,5'inde (n=54) 8. gün prednizolona iyi yanıtla olduğunu bildirmişlerdir. On beşinci gün kemik iliği değerlendirmesi gününde 61 hasta değerlendirilmiş, tam remisyona 49 hastada (%80,3) ulaşılmış, geriye kalan hastaların yedisinin dosyasında yeterli bilgi bulunamamış. Değerlendirilen hastalardan beşinin (%8) remisyonda olmadığı görülmüş. Otuz üçüncü gün kemik iliği değerlendirmesine bakıldığında ise iki hasta dışında hepsi remisyonda olduğu görülmüştür (81). Schrappe ve arkadaşlarının 2178 ALL tanılı hastalarının 8.gün steroide cevabı %90,5 olarak tespit edilmiştir (85). Çalışmamızda tüm hastalar 33. Gün remisyona girmiş ve hastalarımızın hiçbirinde tanıda refrakter hastalık tespit edilmemiştir.

AML olgularına uygulanan tedavi olarak %50,0 (n=6) AML-BFM 2012 ve %50,0 (n=6) AML MRC 12 protokolü uygulandı. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 32'si (%43,2) AML-BFM-93, 22'si (%29,7) AML-BFM-2004 ve 20'si (%27) AML-BFM-2013 protokolü ile tedavi edilmiştir (84). Keskin ve arkadaşlarının çalışmasında 57 hastanın 5'ine (%8,8) AML BFM 98 protokolü, 18'ine (%31,6) AML BFM 2004 protokolü ve 34'üne (%59,6) AML BFM 2013 protokolü uygulanmıştır (83). AML olgularının 14. kemik iliğinde %36,4'ünde (n=4) hiposelüler, %54,5'inde (n=6) M1, %9,1'inde (n=1) M2 kemik iliği saptandı. Bir olgunun 28. günde remisyona girmediği görüldü. Yumlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14.gün kemik iliği incelemesinde hastaların %76,2'si M1, %23,3'ü ise M2+3 olarak değerlendirmişlerdir (77). Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavinin 14. gününde yapılan kemik iliği değerlendirmesinde 30 hastanın 28 hasta remisyonda idi, iki hastada kemik iliği M2 ile uyumlu olarak saptandığı görüldü (81).

2005 yılında Hacettepe Üniversitesinden yapılan bir yayında tümör lizis sendromunun Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda yaşam oranları üzerine etkili olduğunu göstermiştir, bu çalışmada tümör lizis sendromunun yaşam oranlarını etkilediği ve ürik asit düzeylerinin TLS'unun en iyi göstergelerinden birisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca renal fonksiyonları

normal olsa bile TLS'nun mortal seyir gösterebileceğini de ortaya konulmuştur (86). Çalışmamızda akut lösemi hastalarının %12,9'unda ilk haftada laboratuvar olarak TLS izlendi ancak hiçbir olguda klinik TLS gelişmedi. ALL hastalarında %12,8 oranında ilk hafta laboratuvar olarak TLS izlendi. Bu olguların dördü yüksek risk grubunda, ikisi intermediate risk grubunda idi. AML hastalarında %8,3 oranında ilk hafta laboratuvar olarak TLS izlendi ve olgu yüksek risk grubunda idi. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında AML hastalarının %10,8'inde TLS geliştiğini bildirmişlerdir (84). Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 48 AML olgusunun üçünde TLS geliştiğini raporlamışlardır (79). Genel olarak akut lösemi olgularımızın hiçbirinde klinik TLS gelişmemiştir. Bunu merkezimizin yakın hasta takibimize ve uygun erken müdahalelerin yapılmasına bağlayabiliriz.

AML olgularından orta risk grubundaki vakaların tümüne, yüksek risk grubundaki vakaların ise %75,0'ına (n=3) hematopoetik kök hücre nakli uygulanmıştır. Yüksek risk grubundaki bir olgu kemik iliği nakli aşamasına gelmeden exitus oldu. Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 48 AML olgusunun 14'üne kök hücre nakli yapıldığı görülmüştür (79). Keskin ve arkadaşlarının çalışmasında kök hücre nakli 57 hastadan 19 olguya (%33,3) allojenik ve bir hastaya otolog olmak üzere toplam 20 olguya uygulandığını bildirmişlerdir (83).

5.6. Yaşam Analizi

Olguların izlem süresi ortancası 38,5 (14,0-53,0) aydı. ALL olgularının ortanca izlem süresi 41,0 (15-60,0) ay, AML olgularının ortanca izlem süresi 30,0 (10,5-44,0) ay, bifenotipik olguların ortanca izlem süresi ise 23,0 (20,5-24,5) aydı. Olguların son vizitlerindeki değerlendirmelerinde göre %88,7'si (n=55) hastalıksız olarak izlenmekte olduğu, %11,3'ünün (n=7) exitus olduğu görüldü. Yumlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL'li hastaların sekiz yıllık genel yaşam oranları %72 iken, AML hastalarının sekiz yıllık genel yaşam oranları %35,2 olarak değerlendirilmiştir (77). Çok merkezli ALL-BFM-95 çalışmasında ülkemizden bildirilen beş yıllık genel sağ kalım oranı %80 (87) iken TR-ALL-BFM-2000 çalışmasında ülkemizde bildirilen beş yıllık EFS oranı %70'tir (88). St. Jude Children's Research Hospital grubunun beş ardışık St Jude AML protokol sonuçları olarak AML-80/83/87/91/97 tedavi protokolleri uygulanan 251 AML hastayı içeren çalışmalarında beş yıllık genel sağ kalım oranları sırası ile %36,9, %17,8, %48,7, %56,5, %47,5 olduğu bildirilmiştir (89). Demir ve arkadaşlarının çalışmasında ALL'li hastaların beş yıllık genel sağ kalım oranı ise %79,5, olaysız sağ kalım %74,7 olarak bulunmuş, AML hastalarının ise

beş yıllık genel yaşam oranı ise %56,2, olaysız sağ kalım %56,2 olarak bulunmuştur (81). Hastalarımızın mortalite oranının diğer çalışmalara göre daha düşük olduğunu görüyoruz. Bunun sebebi olarak hasta sayımızın az olup, hastaları daha yakın takip etmemize bağlıyoruz.

Exitus olan toplam yedi olgunun mortalite nedenlerine bakıldığında dördü relaps anındaki hastalığın progresyonundan, ikisi relaps+ sepsis, bir HRG-ALL olgusu da sepsis nedeniyle kaybedildiği görüldü. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AML hastalarından 30 hasta (%40,5) exitus olduğu ve bunlardan 10'u (%33,3) kanama (intrakranial ya da gastrointestinal), yedisi (%23,3) enfeksiyon, 11'i (%36,7) relaps sonrası progressif hastalık ve ikisinin (%6,7) evde bilinmeyen nedenlerden dolayı exitus ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. ALL hastalarına bakıldığında ise 27'si (46,5) enfeksiyondan, 22'si (%38) relaps sonrası progressif hastalıktan, 4'ü (%7) tedavi devam ederken kanamadan, 2'si (%3,4) karaciğer toksisitesinden ve 3'ü (%5,1) bilinmeyen bir nedenden kaybedildiği görülmüştür (84). Bizim çalışmamızda yedi exitus olan olgunun altısının relaps döneminde relaps tedavisine yanıt vermeyip progresif hastalık döneminde primer hastalık ve sepsis nedeni ile exitus olduğu görüldü. Bu merkezimizde izlenen hasta sayısının nispeten büyük merkezler kadar fazla olmaması ve dolayısıyla bakım hizmeti anlamında daha kaliteli bir hizmet verilmesi ve daha yakın izlem yapılabilmesi ile açıklanabilir diye düşünüyoruz.

Kırk yedi ALL olgumuzun yalnızca üçünde relaps görüldü. Bu olguların birinde relaps izole testis tutulumu diğerinde Kİ+Testis tutulumu, diğerinde ise izole testis tutulumudur. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 118 ALL'li olgudan 12'sinde (%10,1) relaps izlenmiştir. Beş hastada izole kemik iliği (%4,2), dört hastada (%3,3) SSS+Kİ relapsı, iki hastada (%1,8) izole SSS ve bir hastada ise (%0,8) testis relapsı geliştiğini bildirmişlerdir (81). Möricke A. ve arkadaşlarının yürüttüğü ALL-BFM-95 protokolü ile tedavi edilen çok merkezli çalışmada 2169 hastanın %16,2'sinde relaps görüldüğü; bu relapsların %65,2'si izole kemik iliği, %11'i izole SSS, %0,3'ü izole testis, %13,5'i kemik iliği ve SSS birlikteliği ve %10'unu diğer relapsların (kemik iliği ile ayrı zamanlarda SSS veya kemik iliği ile testis) oluşturduğu tespit edilmiştir (90). ALL hastalarımızda relaps oranı diğer çalışmalara bakıldığında belirgin olarak düşüktür, hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

On iki AML olgumuzun dördünde relaps yaşandı. Bu olguların tümünde relaps yeri izole kemik iliği idi. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 AML olgusunun 9 (%30,0) hastada relaps izlenmiştir. Hastaların hepsi kemik iliği relapsı olduğu görülmüştür (81). Relaps oranları çalışmamıza benzerdir.

5.7. Mortalite ile sonuçlanan olguların özellikleri

Akut lösemili olgularda mortalite yaşanan olgu sayısı yedidir (%11,3). Mortalite oranı erkeklerde %15,2 (n=5), kızlarda %6,9'dır (n=2). Exitus olan olguların yaş ortancası 38 (8-118) ay, exitus olmayanlarınki ise 55 (13-210) aydır. Exitus olan olgularda erkek cinsiyet ve daha küçük yaş hakimdi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırası ile $p=0,305$; $p=0,063$). ALL BFM 81-83-86 ve 90 çalışmalarının sonuçlarında 1-9 yaş arası hasta grubunun sağ kalım oranları sırası ile %69,6, %67,9, %76,1 ve %81,9 olarak görülmüştür. Bu çalışmalarda da yaş faktörü sağ kalım oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur (85). Yümlü'nün çalışmasında 150 ALL hastasına bakıldığında 1-9 yaş grubunda genel sağ kalım %78,7, 1 yaş altı ve 10 yaş ve üzeri grupta bu oranı %60,7 olarak bulunmuş. Bu iki yaş grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (77). Kutanis'in çalışmasında ise 350 akut lösemi vakası incelenmiş, 280 ALL hastasında 1-9 yaş ile 10 yaş ve üzeri grup arasında sağ kalım oranları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (72). Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AML hastalarının genel sağ kalımı etkileyen faktörler multivaryant analizlerde değerlendirildiğinde; kız cinsiyet, tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, orta riskte sitogenetik özellikler, yüksek risk sınıflandırması, MRC-AML12 ve AML-BFM 2012 tedavi protokolleri, 1. indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık, tam remisyona geç ulaşma zamanı, relaps, nüks sonrası kök hücre nakli uygulanmaması ve nüks tedavisine yanıtızsızlık, düşük genel sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (79). Tüm bu çalışmalara bakıldığında birbirinden farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle yaş ve cinsiyet ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadığımızı düşünüyoruz.

Exitus olma durumuna göre tanı anı klinik özelliklerine bakıldığında ise exitus olan hastaların yarısında LAP ve hepatomegali varken yarısında yoktu. Exitus olan olguların dördünde splenomegali vardır. Yümlü ve arkadaşlarının çalışmasında 150 ALL hastada lenfadenomegali ve hepatosplenomegali oranları sırasıyla %45-50 olarak bulunmuş. Bu çalışmada organomegalinin prognostik önemi olmadığı bulunmuştur. AML hastalarında ise yalnızca hepatomegali prognostik değerde bulmuşlardır (77). Bizim çalışmamızda da hasta sayısının azlığı nedeni ile tanı anındaki fizik muayane özellikleri ile mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Exitus olma durumuna göre tanı anı laboratuvar özelliklerine bakıldığında ise exitus olan olguların tümünün beyaz küre sayısı $100.000 /\text{mm}^3$ altındadır. Exitus olan olguların LDH

ortancası 1067 U/L (830-1415), yaşayan hastalarımızın ise 553 (332-1122)'tür. Exitus olan olguların sedimentasyon ortancası 102, yaşayan hastalarımızın ise 76 mm/saat olarak bulunmuştur. Dana-Farber konsorsiyum 87-01 çalışması ve BFM 81, 83, 86, 90 çalışmalarında da aynı şekilde lökosit sayısı 50-99.000 /mm³ olan grupla 10.000/mm³'ün altında olan grupların yaşam oranları arasında farklılık bulunmazken, lökosit sayısı 100.000 /mm³'ün üzerinde olan grupta yaşam oranlarını azalmış olarak bulmuşlardır (90,91). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDH hastaların büyük bir kısmında (%91,5) laboratuvar üst sınırının üzerinde olması nedeniyle iki grup arasındaki genel sağ kalım açısından fark istatistiki olarak hesaplayamadıklarını belirtmişlerdir (81). Exitus olan hastalarımızın hepsinin ilk tanı anda beyaz küre sayısının 100.000 /mm³ altında olması literatürle uyumsuzdur, bunun sebebi olarak exitus olan yedi hastanın altısının relaps sırasında progresif hastalık nedeniyle kaybedilmiş olması ve hasta sayımızın azlığı olabileceğini düşünüyoruz. Exitus olan olgularda ortalama LDH düzeyinin yüksek olduğu görülmüş olup LDH yüksekliğinin mortalite için bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz. Ama hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark yakalanamamıştır.

Exitus olma durumuna göre tedavi ve tedavi ile ilgili özelliklere bakıldığında exitus olan olguların hiçbirinde tanı anında laboratuvar ve klinik tümör lizis sendromu yaşanmadı. Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AML hastalarının %63'ünde LDH, %30'unda ürik asit düzeyleri tanı sırasında artmış olarak bulunmuştur. Sedimentasyon ise hastaların %60'ında 100 mm/saatin üzerindedir. Bu değerlerin hiçbirinin nüks ve sağ kalım üzerinde etkisi saptanmamış olup, prognostik değil ancak tanısal değer taşımakta olduğu şeklinde yorumlamışlardır (79). Demir ve arkadaşlarının çalışmasında ürik asit normal olan grupta beş yıllık yaşam genel yaşam oranı %81,2, yüksek olan grupta genel yaşam oranı ise %73,8 olarak tespit etmişler ancak iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır (81). Bu çalışmaların sonucu bizim çalışmamızla uyumludur.

Exitus olma durumuna göre relaps ile ilişkisine bakıldığında akut lösemiler içinde sekiz relaps olgusunun altısının exitus ile sonuçlandığı görüldü. Exitus olgularının üçünde izole Kİ relapsı, birinde izole testis relapsı, birinde Kİ+SSS relapsı, bir olguda ise Kİ + testis relapsı olduğu görüldü. Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada relaps olan ve olmayan hastaların beş yıllık sağ kalım oranları değerlendirdiklerinde relaps olmayan hastaların genel sağ kalım oranı %84, olaysız sağ kalım %78,7 bulmuşlardır. Relaps olanlarda genel sağ kalım oranı %37,5, olaysız sağ kalım %37,5 olarak raporlamışlardır. Relaps durumunun sağ kalım

oranları üzerine anlamlı etkili bir prognostik belirteç olarak yorumlamışlardır (81). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak relaps durumu mortaliteyi etkileyen önemli bir prognostik belirteçtir.

Tüm lösemi olguları değerlendirildiğinde birinci yılda kümülatif sağ kalım hızı %91,4±4,2'tür, ikinci yıl ve takip eden yıllarda %87,2±4,6'dır. ALL olgularının birinci yılda sağ kalım hızı %93,1±3,9; AML olgularının %82,5±11,3'tür. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL olgularının yıllık genel sağ kalım oranı %73 iken, 10 yıllık EFS oranı %67 olarak bildirmişlerdir. AML hastaları için ise 10 yıllık genel sağ kalım oranı %53 iken EFS oranı %45 olarak bulunmuştur (84). Yümlü ve arkadaşlarının 2009 yılında AML-MDS-2003 ve AML-BFM-98 tedavi protokollerinin verildiği 36 AML hastası ile yaptıkları çalışmada da 8 yıllık genel sağ kalım %35 olarak bulunmuştur, 150 ALL hastasının 8 yıllık genel sağ kalım oranı %72 oranında tespit edilmiştir (77). Sağ kalım oranlarımız merkezimizin hasta sayısının nispeten az olması, hastaların daha yakın takip olanağının olması, destek tedavilerindeki gelişmeler, hastanemizin teknik imkanlarındaki desteklerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Akut lenfoblastik lösemili olgularda standart risk grubundaki olguların birinci yıldaki sağ kalım hızı %95,2±4,6; orta risk grubundakilerde %94,1±5,7; yüksek risk grubundakilerde ise %68,4±13,1'di. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL hastalarında düşük risk grubunda olan hastaların beş yıllık genel sağ kalım oranı %82,7, olaysız sağ kalımları %72,4; moderate risk grubunda genel sağ kalım %78,9, olaysız sağ kalım %75,9 olarak bulmuşlardır. Yüksek risk grubundaki hastaların genel sağ kalım oranı %70,4, olaysız sağ kalım %70,4 düşük olarak tespit edilirken iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (81). Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında beklenen üzere literatürle uyumlu olarak düşük riskten yüksek riske doğru sağ kalım oranı düşmekle beraber hasta sayılarına bağlı olarak istatistiksel olarak risk grubunun sağ kalım üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.

Herhangi bir translokasyon saptanan olguların birinci yıldaki sağ kalım hızı %93,9±4,2; saptanamayanların ise %79,9±8,1'dir. Toprak ve arkadaşlarının AML hastalarında yaptığı çalışmada beş yıllık genel sağ kalım olumlu sitogenetik özellikler taşıyan grupta %85,7 iken olumsuz grupta %57,1; orta riskli grupta ise %18,7 olarak sonuçlanmıştır (79). Türkiye AML MRC 10-12 çalışmasında 108 hastanın %67'sinde sitogenetik anomali saptanmazken %7 hastada sitogenetik çalışma yapılamamıştır. Hastaların %5'i inv(16), %9'u t(15;17) ve %12'si t(8;21) olarak tespit edilmiştir. MRC-10 çalışmasında herhangi bir iyi

sitogenetik özellik taşıyan hastaların beş yıllık EFS oranı %83 iken, genetik çalışmada anomali tespit edilmeyen grubun beş yıllık EFS oranı %56,3 olarak bildirilmiştir. MRC-12 çalışmasında ise iyi sitogenetik özellik taşıyan hastaların beş yıllık EFS'si %69,2 iken genetik çalışması negatif olan grubun EFS oranı %43,1 olarak bildirilmiştir (80). Bu farklılıkların nedeni olarak translokasyon panelinin her hastada çalışmaması ve prognostik önemi şu an net olarak bilinmeyen genetik değişikliklerin olması olabilir.

Çalışmamız merkezimizde izlenen akut lösemi olgularının verilerini ortaya koyduğu için değerli olduğunu düşünüyoruz. Genel olarak baktığımızda mortalite ile sonuçlanan olgularının çoğunluğunu relaps olan olguların oluşturması ve komplikasyon veya tedavi ilişkili ölüm oranlarımızın az olması merkezimin hasta bakım kalitesini değerlendirme konusunda bir fikir sahibi olmamızı sağlamıştır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere lösemide prognozu en önemli etkileyen konu relaps gelişimidir. Tedavi protokollerinde güncellemeler ve ilerleyen dönemlerde bireyselleştirilmiş tedavi seçenekler belki de tedavi başarısını artıracak unsurlardır. Tanı anında çalışılabilen genişletilmiş translokasyon tarama panel sonuçlarının hastalığın kliniği, tedavi cevabı, bireyselleştirilmiş tedaviler ve prognoza etkisi halen araştırılması gereken konular olduğunu düşünüyoruz. Bu anlamda Hemovision translokasyon tarama panelinin; geniş bir translokasyon grubunu tarama imkanı sunabilmesi, kısa sürede sonuç verebilmesi, özellikle bazı hastalar için (AML M3, miksed fenotipik akut lösemiler vb) tedaviyi de yönlendirebilmesi açısından değerli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Altmış iki olgunun %75,8'i (n=47) ALL, %19,4'ü (n=12) AML iken %4,8'i (n=3) bifenotipikti.
2. Akut lösemi olgularında; en fazla tanı %16,1 (n=10) ile 2020 yılında konmuş olup; aylara göre değerlendirildiğinde ise %12,9 (n=8) ile en sık tanı alma zamanı temmuz ayı idi.
3. AML hastalığı kızlarda, ALL hastalığı ise erkeklerde daha sık saptandı; yaş ortancası AML hastalarında daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,135$; $p=0,562$)
4. ALL hastalarında risk gruplarına göre bakıldığında en sık risk grubu intermediate risk grubu idi. Yüksek risk grubunda erkek cinsiyet daha fazla olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,536$).
5. AML hastalarında risk gruplarına göre bakıldığında en sık görülen grup standart risk grubu idi. Yüksek riske giren AML hastalarının yaş ortancası daha düşük ve kız cinsiyetin daha sık olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. ALL vakalarında alt grup değerlendirmesine bakıldığında en sık pre B hücreli ALL tespit edildi. AML vakalarında ise alt grup değerlendirmesinde en yüksek oranda AML M2 alt grubu olduğu görüldü.
7. Olguların şikayetlerinin başlaması ile tanı alması arasındaki süre ortancası 14,0 (2,0-45,0) gün olarak saptandı. Olguların başvuru anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde en sık başvuru nedeni halsizlik idi.
8. Olguların tanı anındaki fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde splenomegali, LAP ve hepatomegali sıklığı benzerdi.
9. ALL olgularında başvuru anında en sık LAP mevcut iken; AML olgularında hepatomegali, splenomegali ve LAP benzer sıklıkta idi.
10. ALL olgularında risk grubu artıkça LAP, splenomegali ve hepatomegali görülme sıklığında artış mevcuttu.

11. Olguların %4,9'unda (n=3) tanı anında santral sinir sistemi tutulumu, %1,6'sında (n=1) tanı anında mediastinal tutulum saptandı. Hiçbir olguda ise testis tutulumu saptanmadı. Organ tutulumlarının tümü ALL olgularında saptandı, AML olgularının hiçbirinde testis, mediasten ve santral sinir tutulumu saptanmadı.
12. Akut lösemi olgularının tanı anındaki %49,2'sinde (n=30) Hb 7 gr/dL'nin altında, %18,0'ında (n=11) beyaz küre sayısı 100.000 /mm³'ün üstünde, %43,3'ünde (n=26) trombosit sayısı 20.000 /mm³'ün altında idi. %50,8'i (n=31) pansitopenik, %37,7'si (n=23) bisitopenik, %6,6'sı (n=4) izole trombositopenik, %3,3'ü (n=2) izole anemik, %1,6'sı (n=1) normal olarak saptandı.
13. ALL hastalarının daha çok pansitopenik, AML hastalarının ise daha çok bisitopenik olduğu saptandı.
14. Akut lösemi olgularının tanı anındaki biyokimyasal parametrelerine göre hiperürisemi sıklığı %20,0 (n=12), hiperfosfatemi sıklığı %0,0 (n=0), hiperpotasemi sıklığı %3,3 (n=2), LDH yüksekliği sıklığı %62,3 (n=38), sedimentasyon yüksekliği sıklığı %96,6 (n=57) idi.
15. ALL'de hiperlökositoz oranının AML'ye göre daha yüksek olduğu saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,512).
16. ALL'de hiperürisemi sıklığının daha fazla, AML'de ise LDH yüksekliği daha sık olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırası ile p=0,427; p=0,741).
17. ALL hastalarına risk grubuna göre bakıldığında düşük riskten yüksek riske doğru artan beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayısında artış saptandı (p<0,001).
18. ALL hastalarında ürik asit düzeyinin düşük risk grubunda diğer risk gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,005).
19. AML hastalarında düşük riskten yüksek riske doğru artan hemoglobin değerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Orta risk grubunda ise lenfosit ve beyaz küre sayısı daha yüksek saptandı.
20. AML hastalarında ürik asit düzeyinin düşük risk grubunda daha düşük, ortalama LDH düzeyi ise yüksek risk grubunda en fazla idi.

21. Olguların kemik iliği sitogenetik değerlendirmesinde 22'sinde metafaz elde edilemediği tespit edildi.
22. ALL olgularında en sık gözlenen genetik anormallik t(12;21) idi.
23. Hemovision translokasyon tarama paneli çalışılan hastaların %56,0'ında (n=14) pozitif olarak sonuçlanmıştır.
24. ALL olgularının %75'inde tedavi şeması olarak ALL IC-BFM 2009 protokolü uygulanmıştır. ALL olgularının %84,8'i sekizinci gün değerlendirmesinde prednizolon iyi yanıtı iken; 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde %30,4'ü hiposellüler idi. 33. günde tüm ALL olgularının remisyona girdiği görüldü.
25. AML olgularında tedavi şeması olarak AML MRC-12 ve AML BFM 2012 protokolü uygulandı. Bir olgunun 28. günde remisyona girmediği tespit edildi.
26. Tümör lizis sendromu risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ALL olgularında en yüksek oranda %65,2 (n=30) ile splenomegali, AML olgularında ise LDH yüksekliği mevcuttu. Akut lösemi olgularının hiçbirinde klinik TLS izlenmedi.
27. ALL olgularından standart risk grubunda %5,9'una (n=1) orta risk grubunda %4,5'ine (n=1), yüksek risk grubunda %37,5'ine (n=3) kemik iliği nakli uygulandı. Standart ve Orta risk grubunda kemik iliği nakli nedeni relaps olmasıydı. AML olgularından orta risk grubundaki vakaların tümüne, yüksek risk grubundaki vakaların ise %75,0'ına (n=3) uygulandı.
28. Olguların izlem süresi ortancası 38,5 (14,0-53,0) aydı. ALL olgularının ortanca izlem süresi 41,0 (15-60,0) ay; AML olgularının ortanca izlem süresi 30,0 (10,5-44,0) ay, bifenotipik olguların ortanca izlem süresi ise 23,0 (20,5-24,5) aydı.
29. İzlemede olguların %12,9'unda (n=8) relaps yaşandı. Relaps olan olguların üçü ALL, dördü AML, biri bifenotipikti.
30. Olguların %11,3'ü (n=7) exitus olmuş olup; %88,7'si (n=55) son vizitlerindeki değerlendirmelerinde göre hastalıksız olarak izlenmektedir. Exitus olan hastalara bakıldığında dördü relaps anındaki hastalığın progresyonundan, üçü refrakter hastalık ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

31. Erkeklerde ve yaşı düşük olanlarda daha yüksek exitus izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırası ile $p=0,305$; $p=0,063$).
32. Exitus olan olguların hiçbirisinde santral sinir sistemi, mediasten veya testis tutulumu saptanmadı.
33. Exitus olma durumuna göre tanı anı hemogram değerlerine bakıldığında exitus olan olgularda hemoglobinin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek, beyaz küre sayısı ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,019$).
34. Exitus olan olguların LDH ortancası 1067 (297-2994), yaşayan olgulara göre daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,226$).
35. Exitus olan yedi olgunun ikisine KİT uygulanıp beşine uygulanmadı. Exitus olma durumuna göre relaps ile ilişkisine bakıldığında akut lösemiler içinde sekiz relaps olgusunun altısı exitus oldu.
36. Tüm lösemi olgularında birinci yılda kümülatif sağ kalım hızı $\%91,4 \pm 4,2$ 'tü, ikinci yıl ve takip eden yıllarda $\%87,2 \pm 4,6$ 'dır. ALL olgularının birinci yılda sağ kalım hızı $\%93,1 \pm 3,9$; AML olgularının $\%82,5 \pm 11,3$ 'tü.
37. ALL için standart risk grubundaki olguların birinci yıldaki sağkalım hızı $\%95,2 \pm 4,6$; orta risk grubundakilerde $\%94,1 \pm 5,7$; yüksek risk grubundakilerde ise $\%68,4 \pm 13,1$ 'dir.

ÖZET

AYDIN'DA AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KLİNİK, MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Merkezimizde akut lösemi tanısı almış olguların epidemik, klinik, laboratuvar, sitogenetik, prognostik özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

Hastalar ve Yöntem: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji bölümünde Ocak 2010-Ocak 2021 tarihleri arasında tanı alan 70 akut lösemi olgusu retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan dosya bilgileri yeterli olan ve takiplerine merkezimizde devam eden 62 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmada olguların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, şikayetleri, fizik muayene bulguları, tam kan ve biyokimya değerleri, kemik iliği değerlendirme sonuçları, risk grupları, Hemovision translokasyon panelleri, tümör lizis sendromunun varlığı, tedavi protokolü, relaps, ex durumları incelendi.

Bulgular: Altmış iki olgunun %75,8'i (n=47) ALL, %19,4'ü (n=12) AML iken %4,8'i (n=3) bifenotipikti. ALL vakalarında alt grup değerlendirmesine bakıldığında en sık pre B hücreli ALL tespit edildi. AML vakalarında ise alt grup değerlendirmesinde en yüksek oranda AML M2 alt grubu olduğu görüldü. ALL hastalarının daha çok pansitopenik, AML hastalarının ise daha çok bisitopenik olduğu saptandı. Hemovision translokasyon tarama paneli çalışılan hastaların %55,6'sında (n=14) pozitif olarak sonuçlanmıştır. Olguların %11,3'ü (n=7) exitus olmuş olup; %88,7'si (n=55) son vizitlerindeki değerlendirmelerinde göre hastalıksız olarak izlenmektedir. Exitus olan hastalara bakıldığında dördü relaps anındaki hastalığın progresyonundan, üçü refrakter hastalık ve sepsis nedeniyle kaybedildi. Tüm lösemi olgularında birinci yılda kümülatif sağ kalım hızı %91,4±4,2'tü, ikinci yıl ve takip eden yıllarda %87,2±4,6'dır. ALL olgularının birinci yılda sağ kalım hızı %93,1±3,9; AML olgularının %82,5±11,3'tü.

Sonuç: Akut lösemi çocukluk çağında en sık görülen malign hastalık grubudur. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturur. Lösemi, multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalık olup, tanısı kemik iliği incelemesi ile konulur. Yapılan diğer tetkikler hastalığın prognozunu ve tedavi rejimini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Son yıllarda verilen protokollerle yaşam oranları belirgin oranda arttırılıp yan etkiler eskiye oranla oldukça azaltılmıştır. Akut lösemili olgulara uygun kemoterapi rejiminin verilmesi amacıyla sitogenetik özellikleri hızlı olarak çalışılması ve risk değerlendirilmesinin ivedilikle yapılması önemlidir.

SUMMARY

EVALUATION OF CLINICAL, MOLECULAR AND CYTOGENETIC FEATURES IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA IN AYDIN

Purpose: It was aimed to evaluate the epidemic, clinical, laboratory, cytogenetic, prognostic characteristics and treatment results of cases diagnosed with acute leukemia in our center.

Patients and Method: 70 cases of acute leukemia diagnosed between January 2010 and January 2021 in Adnan Menderes University Medical Faculty Hospital Pediatric Hematology Department were retrospectively analyzed. Among these patients, 62 patients with sufficient file information and continuing their follow-up in our center were included in the study. In the study, age, gender, complaints, physical examination findings, whole blood and biochemistry values, bone marrow evaluation results, risk groups, Hemovision translocation panels, presence of tumor lysis syndrome, treatment protocol, relapse, ex status of the cases were examined.

Results: While 75.8% (n=47) of 62 cases were ALL, 19.4% (n=12) were AML, 4.8% (n=3) were biphenotypic. Considering the subgroup evaluation in ALL cases, the most common pre-B-cell ALL was detected. On the other hand, in AML cases, in the subgroup evaluation, it was seen that the AML M2 subgroup had the highest rate. It was determined that ALL patients were more pancytopenic, and AML patients were more bicytopenic. Hemovision translocation screening panel was positive in 55.6% (n=14) of the patients studied. At their last visit, 11.3% (n=7) of the cases died; 88.7% (n=55) are being followed as disease-free according to their evaluations. Of the seven patients who died, four died due to progression of refractory disease, three due to refractory disease and sepsis. In all leukemia cases, the cumulative survival rate was $91.4 \pm 4.2\%$ in the first year and $87.2 \pm 4.6\%$ in the second year and following years. The first year survival rate of ALL cases was $93.1 \pm 3.9\%$; It was $82.5 \pm 11.3\%$ of AML cases.

Conclusion: Acute leukemia is the most common malignant disease group in childhood, it constitutes 25-30% of childhood cancers. Leukemia is a disease with multifactorial etiology and its diagnosis is made by bone marrow examination. Other examinations are performed to determine the prognosis and treatment regimen of the disease. With the protocols given in recent years, survival rates have been increased significantly and

side effects have been considerably reduced compared to the past. In some studies in the recent years, there is an increase in 5-year survival rates. In order to give appropriate chemotherapy regimen to patients with acute leukemia, it is important to study the cytogenetic features quickly and to evaluate the risk immediately.



KAYNAKLAR

1. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B, Çetin M. Akut Lösemi. *Katkı Dergisi* 2004; 1: 372-403.
2. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JM (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2016: 367-388.
3. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA (eds). *Williams Hematology* 10th ed. Mc Graw Hill Publishing Company, 2021
4. Celkan T. Akut lenfoblastik lösemi. In: Özkan A (ed), *Pediyatrik Onkoloji*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2009: 451-462.
5. Alfred Francois Donne, 1801-1878, discoverer of *Trichomonas vaginalis* and of leukaemia A. *British Journal of Venereal Diseases* 1974; 50: 377-380.
6. Pui CH. *Childhood leukemias* 3rd ed. Cambridge University Press, New York, 2012.
7. Piller G. Leukaemia- a brief historical review from ancient times to 1950. *Br. J Haematol* 2001; 112: 282-292.
8. Kutluk T. Türkiye’de Pediyatrik kanser kayıtları. XVIII. Ulusal Pediyatrik Kanser Kongresi, 13-17 Mayıs 2014, Bodrum, sayfa 31-32.
9. Estey E.H, Faderl S.H., Kantarjian H.M. Hematologic Malignancies: Acute Leukemias, *Epidemiology and Etiology*, page 47-57
10. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2007; 20: 5-12.
11. Celkan T. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2007; 20: 14-32.
12. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Archives Medical Review Journal* 2018; 27: 483-499.
13. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75(8): 2186– 2195.

14. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher D.E, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2014.
15. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–1043.
16. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102: 2321–2333.
17. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, et al. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 283–295.
18. Trivers KF, Mertens AC, Ross JA, et al. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 110–118.
19. Sasco AJ, Vainio H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18:192–201.
20. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133:123–132.
21. Metayer C, Zhang L, Wiemels J, et al. Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemias by Cytogenetic Subtype *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1600-1611.
22. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast -feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 2005; 117: 1020-1031.
23. Zahm SH. Childhood leukemia and pesticides. *Epidemiology* 1999; 10: 473–475.
24. Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1068–1077.
25. Belson M. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 138–145.

26. Aksoy M, Erdem S, DinCol G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood* 1974; 44: 837-841.
27. Rinsky RA, Smith AB, Homung R. Benzen and leukemia. An epidemiologic risk assessment. *N. Engl J Med.* 1987; 316: 1044-1050.
28. Sona Oksuzyan, Crespi CM, Cockburn M, Mezei G, et al. Race/ethnicity and the risk of childhood leukaemia: a case-control study in California. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69: 795-802.
29. Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* 1975; 31: 271–287.
30. Harvey EB, Boice JD, Jr, Honeyman M, et al: Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312: 541–545.
31. Shu XO, Jin F, Linet MS, et al: Diagnostic x-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 531–536.
32. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative Disorders of Childhood: A Study of 167 Patients. *Blood* 1999; 93: 459-466.
33. Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood. *Journal of Immunotherapy.* 1997; 20: 89-100.
34. Tedeschi R, Bloigu A, Ögmundsdottir HM, et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *American Journal of Epidemiology.* 2007; 2: 134-137.
35. Tedeschi R, Luostarinen T, Marus A, et al. No risk of maternal EBV infection for childhood leukemia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 2009;18: 2790-2792.
36. He JR, Ramakrishnan R, Hirst JE, et al. Maternal infection in pregnancy and childhood leukemia: A Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2020; 217: 98-109.
37. Hutter J. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010; 31: 234-241.
38. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Çocuk Dergisi* 2012; 12: 6-15.

39. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey K, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme III JW, Behrman RE (eds) Nelson Textbook of Pediatrics of 20th ed. Philedellphia Elsevier; 2016: 2437-2444.
40. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. 2010; 115(3): 453-457.
41. Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. 2012; 120: 3187-3205.
42. Pekçelen Y. Akut Lösemiler In: Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara: 2003
43. Fıratlı T. Akut lösemi etiyopatogenezi: Sitogenetik XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 2006;119-26.
44. Kale G, Coşkun T, Yurdakök M. Akut Lösemiler In: Pediatrik Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları. 2009; 486-93.
45. Rooney DH, Czepulkowski B, Gibbons B. Human Cytogenetics, Malignancy and Acquired Abnormalities. The Practical Approach Series, Oxford University Press, 2001.
46. Spathas DH, Stewart J, Singer IO, Theriault A, Bovey M, Connor JM. Detection of t(12,21) in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia by Flourescence In Situ Hybridization. Cancer Genet Cytogenet. 1999; 1107-13.
47. Harbott J, Viehmann A, Borkhardt A, Henze G, Lampert F. Incidence of TEL/AML1 fusion gene analyzed consecutively in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse. Blood, 1997; 90: 4933-4937.
48. Özbek U, Sırma S, Ağaoğlu L, Yüksel L, et al. Prognostik significance of the TEL/AML1 fusion gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25: 204-208.
49. Cimino G, Elia L, Rapanotti MC, Sprovieri T, et al. A prospective study of residual-disease monitoring of the ALL1/AF4 transcript in patients with t(4;11) acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000; 95(1): 96101.
50. Felix CA, Lange BJ. Leukemia in Infants. The Oncologist 1999; 4(3): 225-240.

51. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Liu Q, Crist WM, Downing JR, Rivera GK, Kersey JH, Pui CH. Rearrangement of the MLL Gene Confers a Poor Prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Regardless of Presenting Age. *Blood* 1996; 87: 2870-2877.
52. Sallan SE, Golub TR, Pui CH, Campana D, Evans WE, Behm FG, Billett A. Hematology, Education Program, American Society of Hematology. 1997; 103-119.
53. Mrózek K, Heinonen K, Chapella A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Seminars in Oncology* 1997; 24: 17-31.
54. Rubnitz J, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Hematol* 2012; 159: 259-276.
55. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AMLBFM 98. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28: 2682-2689.
56. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, Zwaan M, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood*. 2006; 108: 3654-3661.
57. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008; 112: 562-571.
58. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia 2007; 446: 758-764.
59. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002; 100: 2292-2302.
60. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114: 937-951.
61. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-2405.

62. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Seminars in Hematology* 2019; 56: 90-95.
63. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer M. Proposals for the immunological classifications of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9: 1783-1786.
64. Dalva K. Hematoloji'de Akım Sitometri Kullanımı. Türk Hematoloji Derneği, Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu 7 Mart 2005, Mersin; 73-86.
65. Bene MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 2009; 94: 891-893.
66. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18-24.
67. Berg SL, Steuber P, Poplack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Fourth edition, Elsevier Churchill Livingston, Philadelphia, 2005: 1155-1162.
68. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi (AML) *Çocuk Dergisi* 2012; 12: 153-158.
69. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *American Cancer Society*. 2007; 109: 157-163.
70. Soycan LY. BFM nüks ALL protokolleri. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009; 3: 138-151.
71. Töret E, Kar YD, Turhan AB, Özdemir ZC, Bör Ö. Çocukluk çağı akut lösemilerinin tanı ve laboratuvar özellikleri. *Osmangazi Journal of Medicine* 2020; 42: 296-300.
72. Kutanis A. Çocukluk çağı akut lösemi vakalarının retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: TC. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk hastalıkları eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2005.

73. Bajel A, George B, Mathews V et al. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatric Blood & Cancer* 2008; 51: 621-625.
74. Karbuz A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut lösemi hastalarının demografik özellikleri ve tedavi sırasında görülen komplikasyonları: tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Pediatric Disease* 2017; 1: 19-26.
75. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. Eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015: 463-497.
76. Campbell M, Castillo L, Riccheri C et al. ALL IC-BFM-2009: A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. Final version of therapy protocol from. 2009;14.
77. Yümlü K, Çocukluk çağı akut lösemilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015.
78. Atay A, Kürekçi E, Kesik V, Kılıç S, Gülgün M, Özcan O, Gökçay E. Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 183-186.
79. Toprak DE, Çocuk Hematoloji-Onkoloji bilim dalı takibindeki akut myeloid lösemi olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2019.
80. Güneş AM. Türkiyede uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007; 16: 96-99.
81. Demir A, Çocukluk çağı akut lösemilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2014.
82. Çelik F, 18 yıllık sürede takip edilen akut lösemi tanılı çocuk olguların analizi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
83. Keskin G. Akut myeloid lösemili çocuk hastaların tedavileri ve prognozlarının değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2019.

84. Öztürk ST. 1997-2017 yılları arasında çocuk hematoloji-onkoloji kliniğinde takip edilen akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemi tanılı olguların retrospektif analizi. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
85. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al. Long-Term Results of Four Consecutive Trials in Childhood ALL Performed by The ALL-BFM Study Group From 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000; 14: 2205-22.
86. Büyükpamukçu M, Varan A, Aydın B, Kale G, Akata D, Yalçın B et al. Renal involvement of Non-Hodgkin's Lymphoma and its Prognostic Effect in Childhood. *Nephron Clinical Practice*. 2005; 100: 86-91.
87. Güneş AM, Ören H, Baytan B et al. The long term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM-95 protocol. *Annals of Hematology*. 2014; 93: 1677-1684.
88. Soycan LY, Aydoğan G, Tanyeli A et al. BFM-TR-ALL-2000: First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2006; 47: 426-427.
89. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, et al. Successive clinical trials for acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005; 19: 2125-2129.
90. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM-95. *Blood*. 2008; 111: 4477-4489.
91. LeClerc JM, Bilet AL, Gelber RD, Dalton V, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Result of Dana-Farber ALL consortium Protocol 87-01. 2002; 20: 237-246.

EKLER

ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİNE GÖRE ARAŞTIRICI TARAFINDAN
HAZIRLANACAKTIR

(OLGU RAPOR FORMU/VERİ TAKİP RAPORU).

(FORM 9)

1. AD-SOYADI :

2. DOSYA NO:

3. DOĞUM TARİHİ:

4. TANI :

1.AML -- 2.ALL -- 3.BİFENOTİPİK --

5.TANI TARİHİ :

6.TANI ANINDAKİ YAŞ:

7.CİNSİYET:

1. KIZ-- 2.ERKEK--

8.TANI ANINDAKİ ŞİKAYET:

1.KUSMA -- 2.KARIN AĞRISI -- 3.KANAMA -- 4.KİLO KAYBI -- 5.İŞTAHSIZLIK -
- 6.GECE TERLEMELERİ -- 7.DÖKÜNTÜ -- 8.ATEŞ -- 9.ARTALJİ -- 10.HALSİZLİK
-- 11.SOLUKLUK -- 12.DİĞER --

9.ŞİKAYET BAŞLANGICI İLE TANI ARASINDAKİ SÜRE GÜN:

10.TANI VA SDS:

11.TANI BOY SDS:

12.LENFADENOPATİ: 1.VAR -- 2. YOK --

13. HEPATOMEGALİ: 1. VAR -- 2. YOK --
14. SPLENOMEGALİ: 1. VAR -- 2. YOK --
15. EŞLİK EDEN ANOMALİ: 1. VAR -- 2. YOK --
16. AİLEDE KANSER HİKAYESİ: 1. VAR -- 2. YOK --
17. TANI HB (GR/DL):
18. TANI LÖKOSİT (/MM3):
19. TANI NÖTROPİL (/MM3):
20. TANI LENFOSİT (/MM3):
21. TANI TROMBOSİT (/MM3):
22. TANI ANİ ;
1. İZOLE ANEMİ: --
2. İZOLE TROMBOSİTOPENİ --
3. İZOLE NÖTROPENİ:--
4. PANSİTOPENİ:--
5. BİSİTOPENİ: --
6. NORMAL--
23. TANI ÜA (.....):
24. TANI P DÜZEYİ (.....):
25. TANI K DÜZEYİ (.....):
26. TANI CA DÜZEYİ (.....):
27. TANI LDH DÜZEYİ:

28. TANI SEDİMENTASYON (MM/SAAT):

29. TANI MEDİASTİNAL TUTULUM VARLIĞI: 1. VAR- 2.YOK-

30.TANI TESTİS TUTULUM VARLIĞI: 1.VAR – 2. YOK-

31. TANI SSS TUTULUMU VARLIĞI: 1.VAR- 2. YOK-

32. TANI ALL İÇİN ALT GRUP

1. PRO B CELL ALL--

2. PRE B CELL ALL--

3. CALLA + B CELL--

4. PRO T CELL--

5. PRE TCELL—

6. BİFENOTİPİK ALL—

7.ÇALIŞILMAMIŞ--

33.TANI AML ALT GRUP

1.M0— 2.M1— 3.M2— 4.M3— 5. M4— 6.M5— 7.M6— 8.M7—

9.BİFENOTOPİK-- 10.ÇALIŞILMAMIŞ -- 11.NORMAL

34. UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLÜ:

1. TR ALL BFM 2000--

2. ALL IC BFM 2009--

3. MRC-15--

4. AML BFM 2012--

5. AML BFM 2019--

6. AML MRC 12—

7. DİĞER--

35. TEDAVİ İLK HAFTASINDA LABORATUVAR TÜMÖR LİZİS SENDROMU GELİŞİMİ:

1. VAR -- 2.YOK--

36. TEDAVİ İLK HAFTASINDA KLİNİK TÜMÖR LİZİS GELİŞİMİ: 1.VAR— 2. YOK--

37. ALL İÇİN 8. GÜN PREDNİZOLONYANITI:1.İYİ YANIT- - 2.YANIT YOK--

38. ALL İÇİN 15. GÜN KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ:

1. HİPOSELLÜLER

2. M1 Kİ

3. M2 Kİ

4. M3 Kİ

39. ALL İÇİN 33. GÜN KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ: 1. REMİSYON-- 2. YANITSIZ—

40. AML İÇİN 14.GÜN KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ:

1. HİPOSELLÜLER

2. M1 Kİ

3. M2 Kİ

4. M3 Kİ

41. AML İÇİN 28.GÜN KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ:

1. REMİSYON-- 2.YANITSIZ--

42. TANI KEMİK İLİĞİ KROMOZOM ANALİZİ:

1. METAFAZ ELDE EDİLEMEDİ

2. HİPODİPLOİDİ

3. HİPERDİPLOİDİ

4. NORMAL

5. DİĞER-----

TANI KEMİK İLİĞİ SİTOGENETİK DEĞERLENDİRME(FISH) :

43. ALL ; 9-22 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

44. ALL ; 4-11 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

45. ALL ; 12-21 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

46. AML ;INV 16 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

47. AML ; 8-21 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

48. AML ; 15.17 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

49.ALL DİĞER 1.VAR 2.YOK

50.AML DİĞER 1.VAR 2 YOK

TANI RT-PCR GENETİK SONUÇLARI:

51. ALL ; 9-22 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

52. ALL ; 4-11 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

53. ALL ; 12-21 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

54. AML ;INV 16 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

55. AML ; 8-21 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

56. AML ; 15.17 1.VAR 2.YOK 3.ÇALIŞILMADI

57. TANI TRANSLOKASYON PANELİ SONUÇLARI:

1. ÇALIŞILDI NEGATİF --

2.ÇALIŞILDI POZİTİF VE İSMİ___ ---

3.ÇALIŞILMADI --

58. ALL RİSK GRUBU: 1.SRG— 2. IRG— 3.HRG--

59. AML RİSK GRUBU: 1.SRG— 2. IRG— 3.HRG--

60. TEDAVİ BİTİŞ ZAMANI TARİHİ:

61. KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANDI MI? 1.UYGULANDI 2.UYGULANMADI

62. RELAPS VARLIĞI: 1.VAR- - 2.YOK --

63. RELAPSYERİ:

1. İZOLE Kİ—

2. İZOLE SSS--

3. İZOLE TESTİS --

4. Kİ+SSS —

5. Kİ+TESTİS --

6. SSS+TESTİS —

64. SON GÖRÜLDÜĞÜ TARİH:

65. SON GÖRÜLDÜĞÜ TARİHTEKİ DURUMU:

1. HASTALIKSIZ İZLEM 2.HASTALIKLI EX- 3.HASTALIKSIZ EX

66. EXİTUS NEDENİ:

1. SEPSİS--
2. KANAMA--
3. ABY—
4. AC KOMPLİKASYONU—
5. GİS KOMPLİKASYONU—
6. BİLİNMIYOR—
7. REFRAKTER HASTALIK--



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKCAN
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.11.2020 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 7 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

KARAR:7

Protokol No: 2020/218

Sorumlu Yürütücü: Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKÇAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKÇAN'ın "Aydın'da Akut Lösemili Çocuklarda Klinik, Moleküler Ve Sitogenetik Özelliklerin Değerlendirilmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.