



**DOĞU ANADOLU'DA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ
TANILI HASTALARIN İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN
UYUMLARINA GÖRE AKRABA İÇİ VE AKRABA DIŞI
YAPILAN ALLOJENİK KÖK
HÜCRE NAKLİ ORANLARI**

Hacı İNANLI

İMMÜNOHEMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

Yüksek Lisans Tezi- 2022

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOĞU ANADOLU'DA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARIN İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN UYUMLARINA GÖRE AKRABA
İÇİ VE AKRABA DIŞI YAPILAN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ
ORANLARI**

Hacı İNANLI

**İmmünohematoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

**MALATYA
2022**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Doğu Anadolu’da Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastaların İnsan Lökosit Antijen Uyumlarına Göre Akraba İçi Ve Akraba Dışı Yapılan Allojenik Kök Hücre Nakli Oranları” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. / / 20...

Hacı İNANLI
İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lösemi Nedir?.....	3
2.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemiler	4
2.2. İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen-HLA).....	13
2.2.1. HLA'nın Sınıflandırılması ve Fonksiyonları	14
2.2.2. HLA Genleri	16
2.2.3. HLA Antijenlerinin Özellikleri.....	17
2.2.4. HLA Genlerinin Kalıtımı.....	17
2.2.5. HLA Antijenlerinin Diğer Kullanım Alanları	18
2.2.6. HLA ve Hastalık İlişkisi	19
2.2.7. HLA Tiplendirimi	19
3. MATERYAL VE METOD.....	21
3.1. Araştırmanın Modeli.....	21
3.2. Çalışma Gurubu	21
3.3. Verilerin Toplanması	21
3.4. Verilerin Analizi	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Hasta Grubunda Tespit Edilen Allel Listesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.2. Donör Grubunda Tespit Edilen Allel Listesi	24
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
6.1. Sonuç	28
6.2. Öneriler	28
KAYNAKLAR	29
EKLER.....	34

EK-1. Özgeçmiş.....	34
EK-2. Kurum İzni	35
EK-3. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Raporu	36



TEŐEKKÖR

Bu çalışmada önemli katkı ve emeklerinden dolayı Hematoloji Bölümü Ana Bilim Dalı Başkanı aynı zamanda Doku Tipleme Laboratuvarı sorumlusu ve tez hocam; Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a teőekkr ederim.



ÖZET

Doğu Anadolu’da Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastaların İnsan Lökosit Antijen Uyumlarına Göre Akraba İçi ve Akraba Dışı Yapılan Allojenik Kök Hücre Nakli Oranları

Amaç: Bu çalışmada Doğu Anadolu’daki kök hücre nakli olmuş hastaların nakil ve nakil sonrasındaki başarıyı somut veriler şeklinde sayısal veriler şeklinde ortaya koymak, böylece nakil olmuş hastalarda nakil başarı oranlarını tespit ederek ilerdeki çalışmalar konusunda da bize hem bir fikir vermesini sağlamak hem de bu çalışma sonucunda hastaların iyileşme oranlarını tespit etmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: ALL tanısı konmuş hastalara nakil için donörü ile HLA uyumlarına bakılır. Bunun için HLA sınıf I ve II polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu ile sekansa özgü primerler (SSP) ve sekansa spesifik oligonükleotidler (SSO) kullanılarak dokuları belirlendi. Aynı zamanda (Next Generation Sequencing) NGS yöntemi de kullanılarak doku uyum çalışmaları yapıldı.

Bulgular: Toplamda hastanemize belirtilen tarihlerde bu kemik iliği hastalıkları ile ilgili başvuran 530 hastadan otolog nakil, allojenik akraba içi nakil, allojenik akraba dışı nakil ve haploidentik nakil olmak üzere farklı nakiller yapılmıştır. Bu nailler arasında en çok nakil olan hastalar grubu otolog nakil olan hastalardır. Yine bu nakil çeşitlerinden en az oranda nakil olan hasta grubu ise haploidentik nakil grubudur.

Sonuç: Hastanemiz 2018-2020 yılları arasında toplamda 530 nakil gerçekleştirilmiştir. Bunların önemli bir kısmı da ALL hastalarıdır. 2018-2020 tarihleri arasında 530 hastadan allojenik akraba içi nakil olan hasta sayısı 129 dur. Türköke başvuru, yani allojenik akraba dışı nakil olan hasta sayısı 69 dur. HLA anlamında tam uyumlu olmayan haploidentik hasta nakil sayısı 8 dir. Otolog nakil olan hasta sayısı ise 334 dür. Bu nakillerin tümü başarılı bir şekilde her geçen yıl artarak devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allojenik nakil, Türkök, HLA, ALL

ABSTRACT

Allogeneic and Non-relative Allogeneic Stem Cell Transplantation Rates According to Human Leukocyte Antigen Compatibility of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Eastern Anatolia

Aim: To reveal the success of the stem cell transplant patients in Eastern Anatolia in the form of numerical data in the form of concrete data. Thus, it is aimed to determine the success rates of transplantation in transplanted patients and to give us an idea about future studies and to determine the recovery rates of the patients as a result of this study.

Material and Method: Patients diagnosed with ALL are checked for HLA compatibility with their donor for transplantation. For this, HLA class I and II polymorphisms were determined by polymerase chain reaction (PCR) method using sequence-specific primers (SSP) and sequence-specific oligonucleotides (SSO). At the same time (Next Generation Sequencing), tissue compatibility studies were performed using the NGS method.

Results: In total, different transplants, including autologous transplant, allogeneic intra-relative transplant, allogeneic unrelated transplant, and haploidentical transplant, were performed from 530 patients who applied to our hospital for these bone marrow diseases on the specified dates. Among these patients, the patients with the most transplants are those with autologous transplants. Again, the group of patients with the lowest rate of transplantation from these transplantation types is the haploidentical transplantation group.

Conclusion: Our hospital performed a total of 530 transplants between 2018 and 2020. A significant number of them are ALL patients. The number of patients who had allogeneic inbreeding transplants from 530 patients between 2018-2020 was 129. The number of patients referred to Türkök, that is, allogeneic unrelated transplants, is 69. The number of haploidentical patient transplants that are not fully compatible in terms of HLA is 8. The number of patients with autologous transplantation is 334. All of these transplants continued successfully, increasing year by year.

Keywords: Allogeneic transplant, Türkök, HLA, ALL

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
APL	: Akut Promyelositik Lösem
Bg	: Bennett-Goodspeed Antijenleri
DİC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
FISH	: Situ Hibridizasyonda Floresan
GvHD	: Graft Versus Host Hastalığı
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HSCT	: Allojenik Hemapoetik Kök Hücre Nakli
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
MHC	: Doku Uygunluk Kompleksi
MRD	: Minimal Kalıntı Hastalık
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TRALI	: Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı
vd.	: Ve diğerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Akut Lösemilerin Fransız-Amerikan-İngiliz (Fab) Sınıflandırılması	8
Şekil 2.2. Normal Erkek Karyotipi	11
Şekil 2.3. Sınıf I ve Sınıf II HLA moleküllerin şematik görüntüsü.....	15
Şekil 2.4. HLA gen bölgesinin 6. kromozom üzerinde yerleşimi ve Sınıf I, II, III bölgeleri.....	16
Şekil 2.5. HLA Genlerinin Kalıtımı	18



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. AML Etiyoloji.....	5
Tablo 2.2. ALL'nin morfolojik ve histokimyasal alt tipleri	7
Tablo 2.3. Akut lenfoblastik lösemnin WHO sınıflandırması	9
Tablo 2.4. Farede H-2 doku antijenlerini kodlayan (MHC) genlerin 17. Kromozomun kısa kolu üzerindeki organizasyonu	15
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Olguların Genel Özellikleri.....	23
Tablo 4.2. Hasta Grubunda Tespit Edilen Allel Listesi	24
Tablo 4.3. Donör Grubunda Tespit Edilen Allel Listesi	25

1. GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), morfolojik ve immünojenotipik olarak B-soy ve T-soy öncü hücrelerine benzeyen bir grup lenfoid neoplazmayı kapsar (2, 3). Bu neoplazmalar, ağırlıklı olarak, kemik iliği ve periferik kanın geniş tutulumu ile lösemik bir süreç olarak ortaya çıkabilir veya kemik iliği tutulumu yoktur veya yalnızca sınırlı (%25'ten az) ile doku infiltrasyonu ile sınırlı olabilir (2, 3, 4). ALL vakalarının çoğu, Amerika Birleşik Devletleri'nde 0 ila 14 yaş arası hastalarda 3 ila 4/100.000 ve 15 yaşından büyük hastalarda 1/100.000 insidansla çocuklarda görülür (2, 5, 6).

Çocuklarda, ALL'ler tüm vakaların %75'ini temsil eder. Akut lösemiler (bu yaş grubundaki tüm kanserlerin %34'ünü temsil eder), 2 ila 5 yaşlarında en yüksek insidansa sahiptir. Bu oran, akut miyeloid lösemiler (AML'ler) ve kronik lenfositik olan yetişkinlerde çok daha düşüktür (7). Tüm yaş gruplarında hafif bir erkek üstünlüğü vardır ve beyaz çocuklarda önemli bir insidans artışı vardır. ALL, birincil olarak de novo hastalık olarak ortaya çıkar, yalnızca nadiren ikincil neoplazmalar olarak ortaya çıkar. Çeşitli genetik ve çevresel faktörler ALL ile ilişkilendirilmiştir (8). İlave olarak, Down sendromlu, Bloom sendromlu, nörofibromatozis tip I ve ataksi-telanjektazili hastalarda artan sıklıkta ortaya çıkar. Ek olarak, rahimde iyonlaştırıcı radyasyona, böcek ilaçlarına ve solventlere maruz kalma da çocukluk çağı lösemisi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Daha sonra ALL gelişen hastaların neonatal leke (Guthrie) kartlarında lösemiye özgü füzyon genleri veya immünoglobulin (Ig) ve klonal Ig geni yeniden düzenlemeleri tanımlanmıştır (9).

Diğer taraftan ALL'nin klinik başlangıcı çoğunlukla akutur, ancak vakaların küçük bir yüzdesi birkaç ay içinde sinsice gelişebilir. Ortaya çıkan semptom ve bulgular, lösemik hücre yükü ve sitopeniye yol açan kemik iliği replasmanının derecesi ile ilişkilidir (10). En sık görülen semptomlar arasında ateş (lösemi veya nötropeniye ikincil bir enfeksiyon nedeniyle), yorgunluk ve uyuşukluk (aneminin bir sonucu olarak), kemik ve eklem ağrısı ve kanama diyatezi (trombositopeniye bağlı) yer alır (11).

Çoğu merkezde ALL tedavisi kısa süreli yoğun kemoterapiyi (yüksek doz metotreksat, sitarabin, siklofosfamid, deksametazon veya prednizon, vinkristin, L-asparaginaz ve/veya bir antrasiklin ile) içerir. Bunu yoğunlaştırma izler veya rezidüel lösemiye ortadan kaldırmak, CNS lösemisini önlemek veya yok etmek ve remisyonun devamını sağlamak için konsolidasyon tedavisi uygulamak gerekir (12). Radyasyon,

CNS veya testiküler lösemi kanıtı gösteren hastalarda kullanılabilir, ancak bu yaklaşım günümüzde özellikle çocuklarda tartışmalıdır. Erişkin hastalarda, hematopoietik iyileşmeyi hızlandıran granülosit koloni stimüle edici faktör gibi büyüme faktörlerinin kullanılması, ALL tedavisinin başarı oranını büyük ölçüde iyileştirmiştir (13).

Yukarda açıklanan durum nedeniyle kök hücre nakli endikasyonunu; progresif şekilde göstermek, değerlendirmek, modifikasyona bağlı aralık teyid etmek, relaps protokolü ve kemoterapi yaklaşımları düzenlemek gerekir. Çocuklukta gelişen ALL'de bazı riskler olumsuz prognoz taşır. Bunlar sitogenetik karakteristike olup, teşhis anı saptanmaktadır (14).

Bu çalışmanın amacı, Doğu Anadolu'da akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların insan lökosit antijen uyumlarına göre akraba içi ve akraba dışı yapılan allojenik kök hücre nakli oranlarını tespit etmektir. Bu doğrultuda kök hücre nakli olmuş hastaların nakil ve nakil sonrasındaki başarı, somut veriler ve sayısal veriler şeklinde ortaya konulmuştur. Böylece nakil olmuş hastalarda nakil başarı oranlarını tespit ederek ilerdeki çalışmalar konusunda da bize hem bir fikir vermesini sağlamak hem de bu çalışma sonucunda hastaların iyileşme oranlarını tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lösemi Nedir?

Lösemi, bazı farklı kan kanseri türlerinin genel adıdır. Dört ana lösemi türü vardır (15). Bunlar;

1. Akut Lenfoblastik (lenfositik) Lösemi (ALL)
2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)
3. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)
4. Kronik Miyeloid Lösemi (KML).

Hastaların her lösemi türü için farklı şekilde etkilendiğini ve tedavi edildiğini bilmek önemlidir. Bu dört lösemi tipinin ortak bir noktası vardır: kemik iliğindeki bir hücrede başlarlar. Hücre bir değişime uğrar ve bir tür lösemi hücresi olur. Kemik iliğinin iki ana görevi vardır. İlk iş miyeloid hücreleri oluşturmaktır. Miyeloid lösemi bu hücrelerde başlayabilir. İkinci iş ise, bağışıklık sisteminin bir parçası olan lenfositleri oluşturmaktır (16). Lenfositik lösemi bu hücrelerde ortaya çıkabilir. Kanserli değişiklik, lenfositleri oluşturan bir tür kemik iliği hücresinde meydana gelirse, lösemiye lenfositik veya lenfoblastik denir (15). Hücre değişikliği, normalde kırmızı hücreler, bazı beyaz hücreler ve trombositler oluşturmaya devam eden bir tür kemik iliği hücresinde gerçekleşirse, lösemiye miyeloid denir. Her lösemi türü için hastalar farklı şekilde etkilenir ve tedavi edilir (16). ALL ve AML (akut lösemiler), lenfoblastlar veya miyeloblastlar olarak bilinen genç hücrelerden oluşur ve bu hücrelere bazen patlamalar adı verilmektedir. Akut lösemiler tedavi olmaksızın hızla ilerler. CLL ve CML'de çok az blast hücresi bulunur veya hiç yoktur. KLL ve KML, akut lösemilere kıyasla, hemen tedavi edilmese bile sıklıkla yavaş ilerler (15).

Lösemi, kan ve kemik iliği kanseridir. Kemik iliği, çoğu kemiğin merkezinde bulunan ve kan hücrelerinin oluştuğu süngerimsi dokudur. Lösemi, kemik iliğindeki olgunlaşmamış hücrelerden birinde başlar. Hücrenin DNA'sında bir veya daha fazla değişiklik (mutasyon) meydana gelir ve "lösemi hücresi" adı verilen bir kanser hücresi türü haline gelir (17). Lösemi hastalıkları ve bunlar arasında en ölümcül lösemi çeşidi olan Akut Lenfoblastik Lösemi çok hızlı ilerleyen ve kısa sürede kişiyi ölüme sürükleyebilen bir tiptir. Araştırmamızda da incelemiş olduğumuz akut Lenfoblastik lösemi aşağıda geniş bir şekilde incelenmiştir.

2.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemiler

Üç ana kan hücresi türü bulunur: kırmızı kan hücresi, beyaz kan hücresi ve trombositler. Kırmızı kan hücresi vücutta oksijeni taşımaktadır. Beyaz kan hücresi enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olur. Trombositler, yaralanma bölgesinde bir araya toplanarak (pıhtılaşarak) kanamayı durdurmaya yardımcı olur. Kan hücreleri, kemik iliğinde hematopoietik kök hücreler olarak başlar. Hematopoietik kök hücreler olgunlaşmamış (gelişmemiş) kan hücreleridir (17).

Sağlıklı kemik iliklerinde, kan oluşturacak kök hücre sonucunda “farklılaşmak” adı verilmiş bir süreç ile kırmızı kan hücresine, beyaz kan hücresine ve trombositlere dönüşmektedir. ALL’li kişilerde, bir lenfoid kök hücrenin (veya "lenfoblast") DNA’sındaki (genetik materyal) bir mutasyon veya bir dizi mutasyon, hücre gelişiminin en erken aşamalarında sıkışmış olgunlaşmamış hücreler olan lösemi hücrelerinin oluşumuyla sonuçlanır (18). "TÜM patlamalar" olarak da adlandırılan bu lösemi hücreleri, tam olarak işlev gören beyaz kan hücrelerine olgunlaşamaz. Mutasyona uğramış hücredeki genetik hatalar, hücrenin büyümeye ve bölünmeye devam etmesine neden olurken, sağlıklı bir hücre tipik olarak bölünmeyi durdurur ve sonunda ölür (19).

- İnsidansı

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliği, kan ve ekstremiteler bölgelerdeki lenfoid progenitör hücrelerin malign transformasyonu ve proliferasyonudur. ALL’nin %80’i çocuklarda ortaya çıkarken, yetişkinlerde meydana geldiğinde yıkıcı bir hastalığı temsil eder. Amerika Birleşik Devletleri’nde, ALL insidansının 100.000 nüfus başına 1.6 olduğu tahmin edilmektedir (18). Yalnızca 2016 yılında, ALL’ye (Amerikan Kanseri Derneği) bağlı 1400’den fazla ölümle birlikte tahmini 6590 yeni vaka teşhis edilmiştir. ALL insidansı, ilk tepe noktası çocuklukta ve ikinci bir tepe noktası 50. yaş civarında meydana gelmek üzere iki modlu bir dağılım izler (20). İndüksiyon kemoterapisine yüksek yanıt oranına rağmen, ALL’li yetişkin hastaların sadece %30-40’ı uzun süreli remisyona ulaşacaktır (18).

- Etiyoloji

Etiyolojide, kromozom bozuklukları ön planda yer almaktadır. Daha önce radyasyon veya kronik benzen maruziyeti ve kanser nedeniyle kemoterapi öyküsü dışında hastalığın etyolojisi çoğunlukla bilinmemektedir. Toksik madde maruziyeti, genetik değişikliklere neden olmakta, kontrolsüz çoğalma ve büyüme ile birlikte normal

hematopoez baskılanmaktadır (19). AML gelişimine sebep olan durumlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. AML Etiyoloji (19)

Radyasyon/Çevresel faktörler	İyonize radyasyon Atom bombasına maruziyet Nükleer reaktörlere maruziyet Medikal radyasyon Benzen ve türevleri
İlaçlar	Alkilleyici ajanlar (melfalan, karmustin vb.) Topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid, doksorubisin vb.) Diğer ilaçlar (fludarabin, prokarbazin vb.)
Kazanılmış hematolojik hastalıklar	Kronik myeloid lösemi İdiyopatik myelofibrozis Primer trombositemi Polistemia vera Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri Aplastik anemi Eozinofilik fasiitis
Kalıtsal hastalıklar	Konjenital amegakaryositik trombositopeni Bloom sendromu Kostmann sendromu Diamond-Blackfan sendromu Down sendromu

ALL'ye yol açmış genetik mutasyondan bazıları saptanmış olsa da bir çok ALL vakalarında mutasyona rastlanmamış ya da saptanmış mutasyona yol açmış sebebin büyük bölümü belirlenmemiştir. İyoniz radyasyon, çevre kimyasallarına maruziyet, kemoterapi ajanı, genetik yatkınlılık, bazı infeksiyöz ajanın etiyoloji rol oynayacağı düşünülür (19).

-Patogenezi

ALL'nin patogenezi, klonal bir lenfoid hücre popülasyonunun anormal proliferasyonu ve farklılaşmasını içerir. Pediatrik popülasyonda yapılan araştırmalar, Down sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi telenjiyektazi ve Nijmegen arıza sendromu gibi ALL vakalarının küçük bir kısmına yatkınlık oluşturan genetik sendromları tanımlamıştır (21, 22). Diğer yatkınlaştırıcı faktörler arasında iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, böcek ilaçları yer almaktadır. Epstein-Barr Virus ve Human Immunodeficiency Virus gibi belirli çözücüler veya virüsler bulunur (23, 24).

Bununla birlikte, vakanın birçoğunda öncesinden sağlıklı kişilerde de novomalignite şeklinde görülür. Kromozmal anormallikler ALL'de ayırt edicili bir özelliktir, ancak lösemi oluşturmada yeterli sayılmaz. Karakteristike translokasyonlar t(12:21) [ETV6:RUNX1], t(1:19) [TCF3:PBX1], t(9:22) [BCR:ABL1] ve MLL'nin tekrar düzenlemesini içermektedir (25). Daha yakın zamanda, (Philadelphia) Phpozitif ALL'ye benzeyen bir gen ekspresyona sahip, ancak BCR_ABL1 yeniden düzenlemesi olmayacak bir varyant tanımlandı (26,27). Bu, Ph- Daha kötü bir prognoz taşıma eğiliminde olan ALL gibi, kinaz inhibitörlerine yanıt verebilir.

Ayrıca, Holmfeldt ve ark. (28) yakın zamanda kötü sonuçları olan hipodiploid ALL'nin başka bir alt kümesinin genetik temelini tanımladı. Haploide yakın (24-31 kromozom) ALL'de, vakaların %71'inde tirozin kinaz veya Ras sinyalleşmesinde değişiklikler ve vakaların %13'ünde IKAROS ailesinde çinko parmak 3 (IKZF3) görülmüştür.

ALL'nin klinik belirtilerinin çoğu, kemik iliği, periferik kan ve ekstramedüller bölgelerde malign, kötü farklılaşmış lenfoid hücrelerin birikimini yansıtır. Ekstramedüller bölgelerin tutulumu sıklıkla meydana gelir ve hastaların %20'sinde lenfadenopati, splenomegali veya hepatomegali'ye neden olabilir (23, 26). Tanı anında MSS tutulumu hastaların %5-8'inde görülür ve en sık olarak kranial sinir defisitleri veya meningeismus olarak ortaya çıkar (18). T -hücreli ALL aynı zamanda mediastinal bir kitle ile de ortaya çıkabilir. Tanı, kemik iliği veya periferik kanda %20 veya daha fazla lenfoblast varlığı ile konur (28).

-Sınıflama ve Morfoloji

Akut lösemi; morfolojik, stokimyasal, hücre yüzeyi belirteci, sitoplazmik belirteci, stogenetik ve onkogen ekspresyonuna göre farklı biçimde sınıflanır (29).

ALL; FAB kriterleri ile üç alt gruba ayrılır. ALL'yi sınıflandırmaya yönelik ilk girişim, ALL'yi hücre boyutu, sitoplazma, nükleol, vakuolasyon ve bazofiliye göre 3 alt tipe (L1, L2 ve L3) ayıran French American British (FAB) morfolojik kriterleriydi (Tablo 2.3) (30).

Tablo 2.2. ALL'nin morfolojik ve histokimyasal alt tipleri (30)

Lenfoblast	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük	İri değişken	Büyük
Kromatin	Yoğun	Değişken	İnce
Çekirdek	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
Çekirdekçik	Yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Sitoplazmatik bazofili	Hafif orta	Değişken	Koyu
Sitoplazmatik vakuol	Değişken	Değişken	Belirgin

HİSTOKİMYA						
ALT TIP	MORFOLOJİ	MIYELOPEROKSIDEAZ	SPESİFİK OLMAYAN ESTERAZ	PAS*	MONOKLONAL REAKTİVİTE	SİTOGENETİK BOZUKLUKLAR
M0	Üniform çok az Diferansiye	-	-	-		Çeşitli
M1	Az diferansiye birkaç azürofilik granül	+/-	+/-	-	M0-M5b,	Çeşitli
M2	Granüllü Blast	+++	+/-	+	Alt tipleri için Olguların	Çeşitli t (8;21)
M3	Granüllü	+++	+	+	Yaklaşık %90'ı	t (15;17)
M4	Promye lositik Monoblast ve myeloblast var				Aşağıdaki Antikorların En az biri ile	
M4E	M4 gibi ama Eozinofilli	++	+++	++	Reaksiyon Gösterir	Çeşitli inv/del(16)
M5	Monoblast ön plan				anti-CD13	
M5a	Tip a >%80	+/-	+++	++	anti-CD14	Çeşitli
M5b	Tip b <%20				anti-CD33	11q23
					anti-CD34	
M6	Eritrosit öncüleri	-	-	++	Antiglikoferin antispektrin	Çeşitli
M7	Farklaşmamış blast	-	+/-	+	CD 41,61	Çeşitli
L1-Akut lenfoid lösemi	Ufak, uniform blast,	-	-	+++	%65 anti-CD10	Çeşitli
Çocukluk tip	nükleolus belirsiz				(anti-CALLA)	t (9;22),
L2-Akut lenfoid lösemi	Büyük, düzensiz	-	-	++	%20 anti-CD 5,	t (4;11)
Erişkin tip	nükleolus				3 antiThücre	
L3-Burkitt benzeri	Büyük bazofilik	-	-	-	Anti-yüzey Ig	t (8;14)
Akut lösemi	Vakuollu				anti-CD 19 - CD20	

*PAS=periodik asit

Şekil 2.1. Akut Lösemilerin Fransız-Amerikan-İngiliz (Fab) Sınıflandırılması (30).

1997'de Dünya Sağlık Örgütü lösemik patlamaların morfolojisini ve stogenetik proflini hesaba katmak için birleşik sınıflandırmalar önerdi ve üç tipte ALL tanımlandı: B lenfoblastik, T lenfoblastik ve Burkitt hücreli Lösemi. Daha sonraları 2008 yılında

revize edilmiş Burkitt hücre Lösemi, olduğu gibi elimine edildi. Artık Burkitt Lenfomalardan ayrı varlıklar olarak görülemez ve B-lenfoblastik lösemiler iki alt tipe ayrılır: tekrarlanmış genetik anormallikleri olan B-ALL ve başka türlü tanımlanmayan B-ALL. Tekrarlanmış genetik anormallikleri olan B-ALL, mevcut spesifik kromozomal yeni düzenlemelere dayalı olarak ayrıca tanımlanmıştır (Tablo 2.2) (31).

Tablo 2.3. Akut lenfoblastik löseminin WHO sınıflandırması (31)

—	B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü tanımlanmamış
—	Tekrarlayan genetik anormallikleri olan B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	Hipodiploidi ile B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	Hiperdiploidi ile B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1] ile birlikte B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma ile t(v;11q23)[MLL yeniden düzenlendi]
—	t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RUNX1] ile B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma ile t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1]
—	t(5;14)(q31;q32)[IL3-IGH] ile B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	Kromozom 21 (iAMP21)b'nin intrakromozomal amplifikasyonu ile birlikte B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
—	Tirozin kinazları veya sitokin reseptörlerini içeren translokasyonları olan B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma ('BCR-ABL1-like ALL') b,14
	T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfomalar
	Erken T hücre öncüsü lenfoblastik lösemi

-Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji

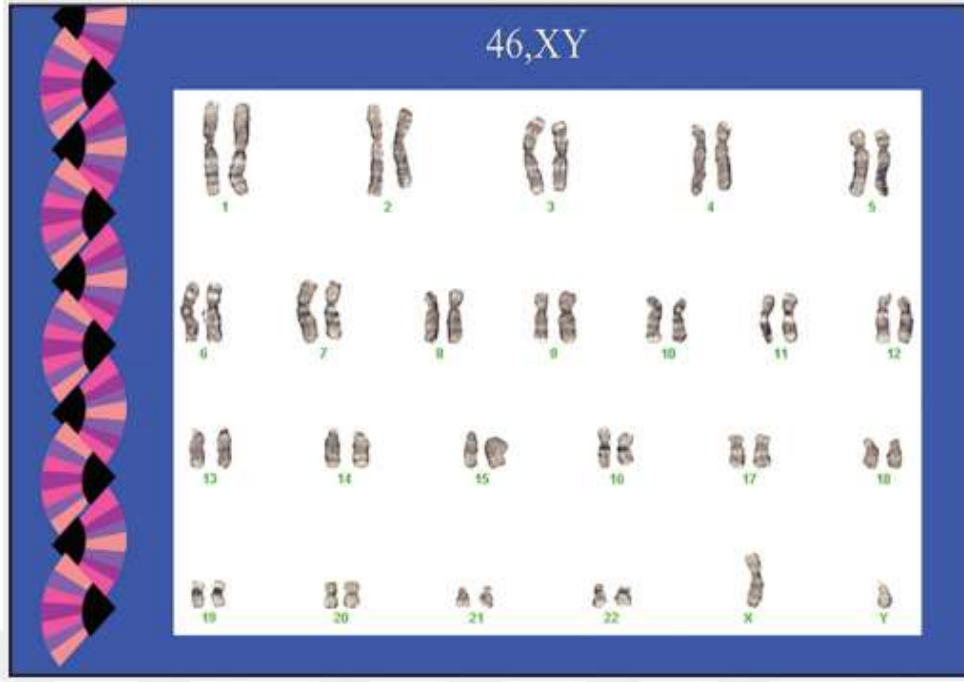
T-ALL, çocukluk çağıının %15'ini ve yetişkin ALL'nin %25'ini temsil eder.1 Çeşitli kliniko-biyolojik antiteleri içeren heterojen bir hastalıktır. Lenfoblastların sitogenetik analizi, T-ALL'nin %25-50'sinde az sayıda onkogeni aktive eden tekrarlayan translokasyonları ortaya çıkarır, ancak T-ALL'nin büyük bir oranı normal bir karyotip gösterir (29). Ek olarak, floresan in situ hibridizasyon (FISH) sıklıkla sitogenetik olarak kriptik anormallikler gösterir. Bunlar arasında tümör baskılayıcı genlerin kaybına yol açan mikradelesyonlar oldukça sıktır (27).

Olgun T-hücreleri, TCR/CD3 kompleksinin zar ifadesi ile karakterize edilir. T-hücresi reseptörü (TCR), iki zincirden oluşan benzersiz bir transmembran heterodimerdir: ab veya gd. a, b, g ve d proteinlerinin tümü bir değişken alandan ve bir sabit alandan oluşur. Değişken alanlar polimorfiktir ve her bir TCR'nin benzersiz antijen (Ag) bağlama özelliklerine aracılık eder. a- ve d-zincirlerini (TCRA ve TCRD) kodlayan gen lokusları, 14q11 kromozomunda kümelenir, b-zincirini (TCRB) ve g-zincirini (TCRG) kodlayanlar sırasıyla 7q34 ve 7p15'te bulunur. Çeşitli zincirlerin genomik lokusu, Değişken (V), Çeşitlilik (D), Birleştirme (J) ve Sabit (C) bölgelerine karşılık gelen birkaç gen kümesi içerir (29).

Çeşitli V-, D-, J segmentleri arasında rastgele bir seçim yoluyla ve bağlantı noktalarında ekstra nükleotidlerin silinmesi veya eklenmesi yoluyla geniş bir T-hücresi repertuarı oluşturulur. Rekombinasyonu etkinleştiren genler RAG-1 ve RAG-2, değişken bölge genlerinin yeniden düzenlenmesi için gereklidir. abTCR'nin değişken bölgesi, Ag-sunan hücreler tarafından majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) molekülleri üzerinde sunulan antijenik peptitleri tanır (29).

Sitogenetik Analiz (Karyotipleme): Sitogenetik testler, bir kemik iliği numunesi veya bir kan numunesi ile yapılabilir. Numunedeki lösemi hücrelerinin laboratuvarında büyümesine izin verilir ve ardından incelemeden önce boyanır. Boyanmış numune mikroskop altında incelenir ve ardından kromozomların (karyotip olarak adlandırılır) düzenini göstermek için fotoğraflanır. Karyotip, lösemi hücrelerinde büyüklük, şekil, yapı veya kromozom sayısında anormal bir değişiklik olup olmadığını gösterir (Şekil 2.2) (32).

Sitogenetik analiz, bir hastanın tedavi seçeneklerini ve prognozunu belirlemek için önemli bilgiler sağlar. Bu bilgi, hastalığın tedaviye nasıl yanıt vereceğini tahmin edebilir. Örneğin, kromozom 9 ve 22 arasındaki bir translokasyon, diğer alt tiplerden farklı şekilde tedavi edilen bir ALL alt tipi olan Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) ALL teşhisi ile ilişkilidir (33).



Şekil 2.2. Normal Erkek Karyotipi (32)

Situ Hibridizasyonda Floresan (FISH): Bu sitogenetik teknik, hücrelerdeki spesifik genleri veya kromozom bölgelerini belirlemek ve incelemek için kullanılan bir laboratuvar testidir. ALL vakalarında doktorlar, translokasyonlar da dahil olmak üzere lösemi hücrelerindeki kromozomlardaki belirli anormal değişiklikleri tespit etmek için FISH kullanır. Laboratuvarda özel floresan boyalar içeren DNA parçaları oluşturulur ve bir cam lam üzerinde lösemi hücrelerine eklenir. DNA parçaları, slayt üzerindeki belirli genlere veya kromozom bölgelerine bağlandığında, bir floresan mikroskobu altında görüntülendiğinde aydınlanırlar. Standart bir mikroskopla birçok anormal değişiklik görülebilir, ancak FISH testi, daha temel sitogenetik testlerde görülemeyecek kadar küçük değişiklikleri de tespit edebilir (34).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): Bu, mikroskopla görülemeyecek kadar küçük olan belirli genetik mutasyonları ve kromozomal değişiklikleri tespit etmek ve ölçmek için kullanılan çok hassas bir laboratuvar testidir. PCR, tespit edilmesini ve ölçülmesini kolaylaştırmak için RNA'nın (ribonükleik asit) veya DNA'nın (deoksiribonükleik asit) küçük miktarlardaki spesifik parçalarını esasen artırır veya "büyütür". Bu test, 500.000 ila 1.000.000 normal hücre arasında tek bir lösemi hücresi bulabilir. PCR testi, tedaviden sonra vücutta kalabilecek az miktarda kanser hücresi anlamına gelen hastalarda minimal kalıntı hastalık (MRD) miktarını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu test, bir kemik iliği örneği veya bir kan örneği ile yapılabilir (32).

-Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Akut löseminin semptom ve bulguları, kemik iliğine veya ekstramedüllere sızan blast hücrelerinden kaynaklanır. Belirtileri anemi, splenomegali ve trombositopenidir. Diğer yaygın belirti ve bulgular arasında ateş, yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, soğuğa duyarlılık, solgunluk, kanama ve kolay morarma, boğaz ağrısı, görme sorunları, eklemlerde ağrı, mide bulantısı, gece terlemeleri, karında rahatsızlık hissi, karında dolgunluk hissi bulunur (35).

Akut lenfoblastik lösemi en yaygın lösemik kanserdir; tüm lösemi vakalarının %75'ini oluşturur. Çok çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları ile şüphelenilebilir. Neticede tam hücre sayımı ve histopatoloji ile teşhis konur. Lösemi çocukluk çağı kanserleri arasında en sık görülenidir ve 15 yaş altı çocukluk çağı malignitelerinin %31'ini, 20 yaş altı çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini oluşturmaktadır (35). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 3250 yeni vaka teşhis edilmektedir (28). Akut Lenfoblastik lösemi (ALL) vakaların %75'ini, akut ve kronik miyeloid lösemi (AML ve KML) sırasıyla tüm vakaların %20'sini ve %5'ini oluşturur (29). Löseminin tüm formlarının prevalansı 5 yaş altı çocuklarda daha fazla olup, yaş ilerledikçe belirgin olarak azalmaktadır. Erkek-kadın oranı 1,3-1,4:1 olan hastalık erkeklerde kızlara göre biraz daha sık görülmektedir (29).

Tüm prognostik faktörler, hastanın tanı yaşı, WBC sayısı, sitogenetik bulgular, tedaviye yanıt ve immün fenotipleri içerir. Lösemik hücreler, hücre yüzeylerinde ve sitoplazmalarında CD belirteçleri adı verilen spesifik antijenleri eksprese eder. Flowsitometri yöntemi ile tespit edilebilmekte ve hastalar B-hücre ve T-hücre grupları ve 6 alt grup olarak kategorize edilebilmektedir (35). Olguların yaklaşık %40'ının kemik ağrısı ve topallama ile başvurduğu bildirilmiştir (29). En sık laboratuvar bulguları düşük trombosit sayısı, yüksek WBC sayısı ve anemi olarak bildirilmiştir (35).

-Tedavi

ALL'li her 4 yetişkin hastadan yaklaşık 1'inde lösemi hücreleri Philadelphia kromozomuna sahiptir. Bu, BCR-ABL adı verilen yeni bir gen oluşturan 9 ve 22. kromozomlar arasındaki genetik materyalin yer değiştirmesiyle oluşan anormal bir kromozomdur. BCR-ABL genine sahip hücreler, hücrelerin büyümesine yardımcı olan

anormal bir protein yapar. Bu proteine saldırmak için tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) adı verilen ilaçlar geliştirilmiştir. Örnekler şunları içerir:

- Imatinib (Gleevec®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Nilotinib (Tasigna®)
- Ponatinib (Iclusig®)
- Bosutinib (Bosulif®)

ALL hastalarında, kemoterapiye TKI eklenmesi, lösemi remisyona girecek ve bu ilaçlardan birini kullanmaya devam etmek de löseminin geri gelmesini önlemeye yardımcı olacaktır (29).

2.2. İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen-HLA)

İnsanda MHC'ler, HLA olarak tanımlanır (37). HLA, insanlarda MHC gen bölgelerinden ekpres edilen glikoprotein yapı molekülleridir (33). İnsan lökosit antijeni (HLA) sistemi, immünolojinin özel bir dalıdır. Başlıca rolü, peptitlerin bağışıklık sistemine sunulması ve hücrel ve humoral bağışıklığın koordine edilmesidir. HLA sisteminin hem hematopoietik kök hücre hem de böbrek nakli dahil katı organ nakillerinde nakillerde büyük rolü vardır. Ayrıca trombosit refrakterliği, ateşli hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (FNHTR'ler), transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve transplant ve transfüzyonlarla ilişkili graft versus host hastalığı (GvHD) gibi transfüzyonla ilişkili problemlerde de önemlidir. İnsan kromozomu 6 üzerindeki genetik sistemi ve beyaz hücre yüzey zarlarında bulunan protein ürünlerini içerir (36).

HLA lokusları, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) olarak bilinen genetik bölgenin bir parçasıdır. MHC, bağışıklık tepkisinin normal işlevinin ayrılmaz bir parçası olan genlere (HLA dahil) sahiptir. HLA antijenleri, yalnızca kırmızı hücreler yerine vücudun dokularının çoğunda mevcut olduğundan, HLA tiplmesi aynı zamanda "Doku tiplmesi" olarak da tanımlanır. Erik Thorsby tarafından belirtildiği gibi, doku uyumluluğu HLA antijenlerinin tek işlevi değildir, bu kompleks daha iyi majör immün yanıt kompleksi olarak adlandırılabilir (36).

2.2.1. HLA'nin Sınıflandırılması ve Fonksiyonları

HLA antijenleri hücre yüzeyi glikoproteinleridir. Yapılarına ve işlevlerine göre Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III olmak üzere 3 sınıf vardır.

-Sınıf I Antijenler ve Fonksiyonları

HLA-A, HLA-B ve HLA-C serisinin hücre yüzeyi glikopeptid antijenlerine HLA Sınıf I antijenleri denir. Vücudun çoğu çekirdekli hücrelerinin yüzeyinde ifade edilirler. Plazmada çözünür halde bulunurlar ve trombositlerin yüzeyinde adsorbe edilirler. Bennett-Goodspeed (Bg) antijenleri olarak adlandırılan olgun kırmızı hücrede yalnızca körelmiş miktarlar kalır (37). Çalışmalar, (en polimorfik olan) HLA-B'nin en önemli HLA Sınıf I lokusu olduğunu ve bunu HLA-A ve HLA-C'nin izlediğini göstermektedir (38). Sınıf I antijenlerin değişen hücreleri (örn. viral enfeksiyon) tanımlamadaki bu rolü, tüm hücrelerde bulunmaları gerekmesinin nedenidir.

-Sınıf II Antijenler ve Fonksiyonları

Sınıf II antijeni yalnızca bazı hücrenin yüzeylerinde bulunmaktadır. Kısaca antijen sunan hücre sınıf II molekülünü yüzeylerinde taşımaktadır (39).

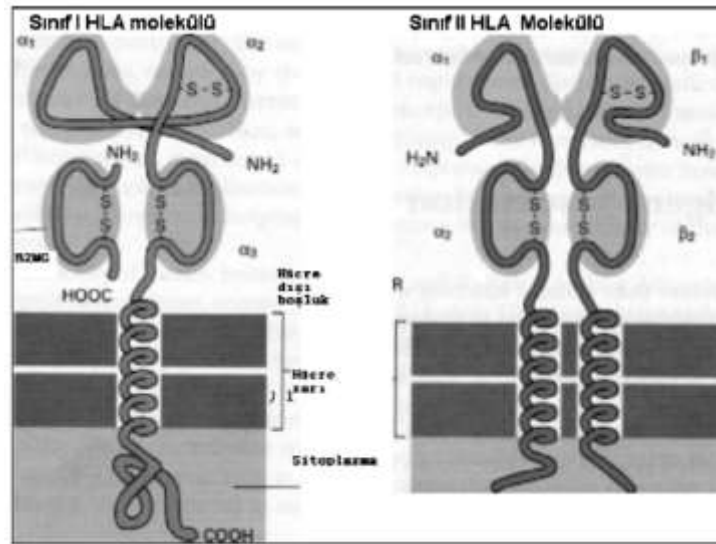
Hücre yüzeyi glikopeptid antijenleri HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP, HLA Sınıf II antijenleri olarak adlandırılır. Yaklaşık 63.000 dalton moleküler ağırlığa sahiptirler ve her ikisi de transmembran olan yapısal olarak benzer iki α - ve β -glikoprotein zincirinden oluşurlar. Her zincir, en dıştaki alanı Sınıf II alellerin değişken bölgesini içeren iki amino asit alanına sahiptir. Sınıf II antijenin doku dağılımı, B-lenfositler, makrofajlar, endotelyal hücreler ve aktive edilmiş T-lenfositler gibi immünokompetan hücrelerle sınırlıdır (39).

Farede MHC gen bölgesi tablo 2.3'de gösterilmiştir;

Tablo 2.4. Farede H-2 doku antijenlerini kodlayan (MHC) genlerin 17. Kromozomun kısa kolu üzerindeki organizasyonu (40)

Kompleks					H-2				Tla		
MHC class	I		II		III		I	I	I		
Bölge	K	IA	AE		S		D	Qa		Tla	
Gen ürünleri	H-2K	IA αβ	IE αβ	Kompleman proteinleri	Tumor nekroz faktör TNF-α TNF-β		H-2D	H-2L	Qa	Tla	Qa

MHC'nin iki özelliği, patojenlerin bağışıklık sisteminden kaçmasını zorlaştırır. İlk olarak, MHC poligeniktir: birkaç farklı MHC sınıf I ve sınıf II geni içerir, böylece her insan farklı peptit bağlama özelliklerine sahip bir dizi MHC molekülüne sahiptir. İkincisi, MHC oldukça polimorfiktir, yani bir bütün olarak popülasyondaki her bir genin çoklu varyantları (alelleri) vardır (41). MHC sınıf II moleküllerinin α ve β zincirlerini kodlayan genler, MHC içinde bitişiktir. HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ olarak adlandırılan üç çift klasik MHC sınıf II α - ve β -zinciri geni vardır. Her ne kadar her iki zincir de peptit bağlama oluşunun oluşumuna katkıda bulunsun ve her ikisi de polimorfik olabilse de, β zincirleri α zincirlerinden çok daha fazla polimorfiktir. DR α -zinciri, HLA-DRA lokusu tarafından kodlanır ve temelde hiçbir polimorfizm göstermez (40). Sınıf-I ve Sınıf-II HLA molekülünün şematik yapısı Şekil 2.4.'de gösterilmiştir (41).



Şekil 2.3. Sınıf I ve Sınıf II HLA moleküllerinin şematik görüntüsü (41)

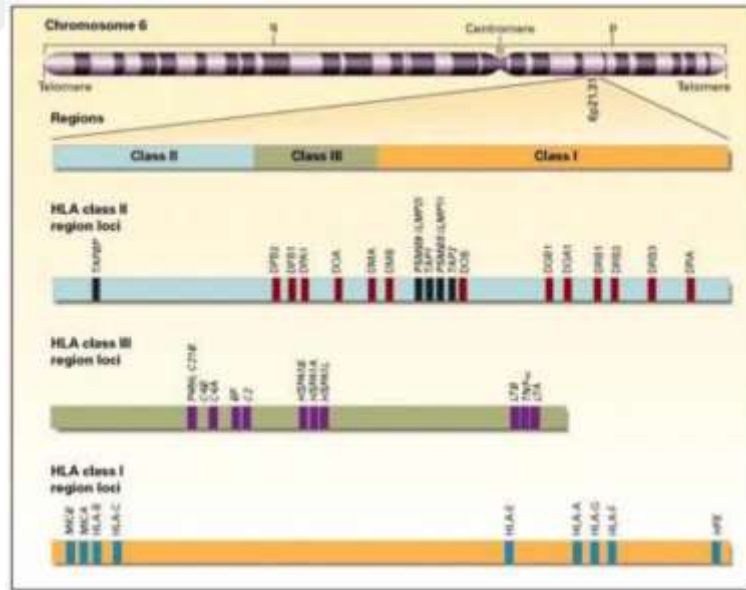
-Sınıf III Antijenler ve Fonksiyonları

HLA sınıf III bölgesi, değişen işlevlere sahip birçok gen içerir. Sınıf I ve sınıf II genleri arasında yer alır ve 21 α - ve 21 β -hidroksilaz genlerini, tamamlayıcı proteinler

C4A, C4B, C2 ve faktör B için genleri ve ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) ve ısı şoku proteini 70 için genleri içerir (HSP70) (44).

2.2.2. HLA Genleri

On yılı aşkın süredir, ilk kez lösemi alt sınıflarının bölge gen ekspresyon modellerine göre sınıflandırılabilirliğini gösteren ufuk açıcı çalışmalar yayınlanmıştır (45). O zamandan beri birkaç mikroarray tabanlı ifade çalışması, ALL'nin sitogenetik alt tiplerinin benzersiz gen ifade imzalarına sahip olduğunu [120-122] ortaya koydu ve ayrıca ALL'nin yeni alt tiplerini keşfedilmiştir (46). Ek olarak, birkaç rapor, tanı anında alınan ALL örneklerinin gen ekspresyon profillerinin prognostik öneme sahip olabileceğini ileri sürülmüştür (45). Sonuç olarak, gen ekspresyon profillemesi, ALL'de teşhis ve prognoz için potansiyel bir araç olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte, az miktarda saf lösemik hücrenin toplanması, RNA depolanması ve verilerin yorumlanabilirliği ile ilgili sınırlamalar nedeniyle, geniş çaplı uygulaması engellenmiştir. Bununla birlikte, bu tür ekspresyon analizleri, ALL alt tiplerinin önemli ölçüde daha iyi moleküler olarak anlaşılmasına yol açmıştır (46, 47).



Şekil 2.4. HLA gen bölgesinin 6. kromozom üzerinde yerleşimi ve Sınıf I, II, III bölgeleri (45)

2.2.3. HLA Antijenlerinin Özellikleri

-HLA Toplum ve Özel Antijenler

İnsan lökosit antijenleri, fonksiyonel polipeptitleri kodlayan birkaç bin alel ile insanlardaki en polimorfik genlerden biridir (49). Bu yüksek düzeydeki polimorfizm ve heterozigotluk, bağışıklık sisteminin konakçının karşılaştığı mikroorganizma ve antijen çeşitliliğine karşı seçici bir avantaj sağlamasına olanak tanır (44).

Bununla birlikte, aşırı polimorfizm ve MHC'deki olası mutasyonlar, otoimmün hastalık olasılığını artırır (49). Bu nedenle, bu moleküller, tolerans ve sitotoksik T hücresi (CTL) veya yardımcı T hücresi tepkisini başlatmak için kendi kendine ve/veya yabancı peptitlerin/antijenlerin T hücresi reseptörlerine (TCR'ler) sunucuları olarak konakçının bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

-Dengesiz Bağlantı (Linkage Disequilibrium)

Lokuslar arasındaki haplotiplerin sıklığı ve bağlantı dengesizliğinin (LD) derecesi, genler üzerinde etkili olan evrimsel güçler ve insan popülasyonlarının tarihi hakkında bilgi sağlar. Bu popülasyon dernekleri, hastalık lokuslarının haritalanmasında da yararlıdır. Seçim kanıtını tespit etmek için LD modellerinin anlaşılması gereklidir (50).

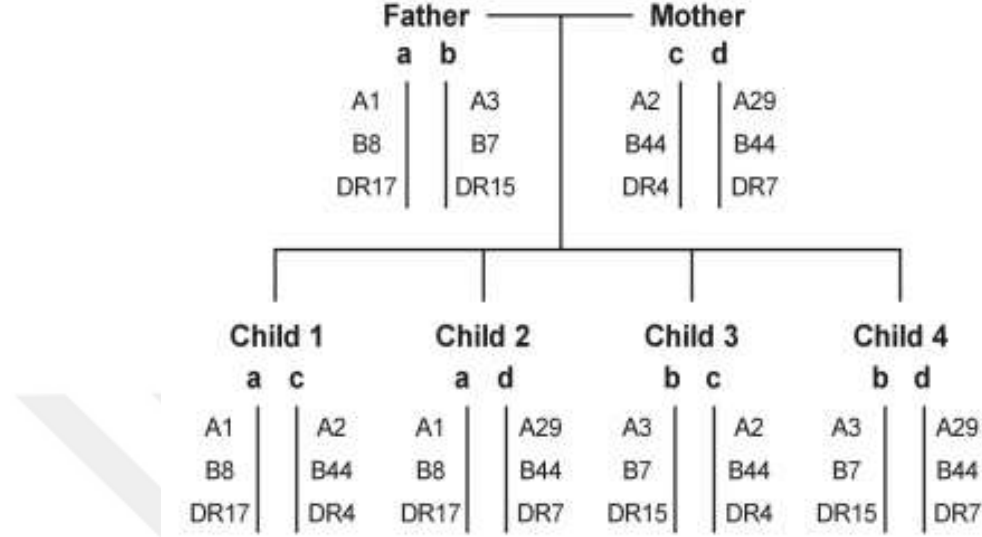
-İmmün Cevap Genleri

Kromozom 6 üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II veya sınıf III bölgelerindeki spesifik immün yanıt genleri, SLE ile ilişkilidir. Genetik ilişkiler, kurucu olan diğer lokusları içerir. Genetik MHC II alelleri, belirli otoantikor grupları ile ilişkilidir ve kalıtsal kompleman eksiklikleri, spesifik klinik özelliklere sahip lupus varyantları geliştirir. Diğer hastalıklarla da sınıf II antijenleri ve HLA-D lokus ilişkileri vardır. Bunlar romatoid artrit, multipl skleroz, idiyopatik trombositopenik purpura ve romatizmal ateşi içerir (50).

2.2.4. HLA Genlerinin Kalıtımı

HLA genleri yakından bağlantılıdır ve tüm MHC, her ebeveynden Mendel tarzında bir HLA haplotipi olarak miras alınır. Bir aile içindeki HLA haplotiplerinin ayrılması, aile HLA çalışmaları ile belirlenebilir (Şekil 2.6). Bir HLA haplotipi üzerindeki farklı HLA lokuslarından antijenlerin olası rastgele kombinasyonları çok

büyüktür, ancak bazı HLA haplotipleri bazı popülasyonlarda şans eseri beklenenden daha sık bulunur. Bu fenomene bağlantı dengesizliği denir (49). Örneğin, HLA-A1, B8, DR17, %5 sıklık ile Kafkasyalılar arasında en yaygın HLA haplotipidir.



Şekil 2.5. HLA Genlerinin Kalıtımı (49).

Şekil 2.6'da Bir aile çalışmasında gösterilen HLA haplotiplerinin Mendel kalıtımı. HLA haplotipleri ve genotipleri, gösterildiği gibi bilgilendirici bir aile çalışmasında fenotip verilerinden çıkarılabilir. Örneğin, babanın HLA fenotipi HLA-A1, 3'tür; B7, 8; DR15, 17. Aile çalışmasından onun genotipi A1, B8, DR17/A3, B7, DR15'tir. Baba HLA haplotipleri A1, B8, DR17 ("a") ve A3, B7, DR15 ("b")'dir; ve anne HLA haplotipleri A2, B44, DR4 ("c") ve A29, B44, DR7 ("d")'dir (49).

2.2.5. HLA Antijenlerinin Diğer Kullanım Alanları

HLA antijenlerinin diğer kullanım alanları aşağıda gösterilmiştir:

1. HLA antijeni tayini, kan grup antijenleriyle birlikte organ-doku transplantasyonun da kullanılır.
2. Babalık tayinlerinde öncelikle kan grup antijeni tayini yapılır. Sonrasında HLA tiplendirmesi yapılır.
3. Antropolojik çalışmalarda HLA tiplendirmesi kullanılır. Toplum kökleri ve göçleriyle ilgili araştırmalarda faydalı olmaktadır.
4. Bazı hastalık tanısında yardımcı olur. Bazı hastalıkta yüksek seviyede belirli HLA tipi görülür (40,49)

2.2.6. HLA ve Hastalık İlişkisi

HLA, birçok hastalığın immünopatogenezinde önemli bir role sahiptir. En güçlü ilişki HLA-B27 ve ankilozan spondilittir. HLA ile ilişkili uzun bir hastalık listesi vardır. Bullöz pemfigoid en yaygın otoimmün bül hastalığıdır ve iki hemidesmozomal antijenin, yani BP230 (BP antijen 1) ve BP180'in (BP antijen 2, kollajen XVII) IgG tarafından tanınmasından kaynaklanır. BP180'in immünojenik kısmına bağlanan HLA-DQB1*03:01'in rolü, nöronal kollajen BP180'e maruz kalmanın kutanöz hastalığa yol açabileceği potansiyel bir mekanizma sağlar. HLA-DQB1*03:01 alleli olan hastalarda, BP180-NC16a alanı gibi birçok epitopa karşı artan bir T hücreli alevitesi vardır. Th1/Th2 dengesizliği olan hastalarda, anerji yoktur ve T-hücreleri daha sonra BP180-NC16a alanına karşı otoimmünite ve hastalık gelişimine karşı hazırlanır (49). Tip 1 diyabet hastaları çölyak hastalığı geliştirmeye daha yatkındır çünkü bu iki hastalık DQB1 *02:01 ve DQB1 *03:02 ile ilişkilidir ve T1 diyabet ve çölyak hastalığı birlikte bulunan hastaların HLA profili T1D hastalarına CeD'den daha benzerdir (51).

2.2.7. HLA Tiplendirimi

Her bir serolojik HLA tiplendirme reaktif veya HLA tiplendirme seti için aşağıdaki bilgiler sağlanmalıdır (52):

- Reaktifin iddia edilen HLA özgüllüğü/özgüllükleri, %80 ila %100 hücre ölümü sitotoksikite skoru veren spesifik reaksiyonların yüzdesi, değerleri reaktifin iyi karakterize edilmiş bir hücre paneline karşı ön testle elde edilen korelasyon katsayısı r ve reaksiyon skoru. Üretici prospektüste şüpheli sitotoksikite skorlarının insidansı hakkında bilgi vermelidir.
- HLA tiplendirme setleri, her bir kuyuda bulunan HLA tiplendirme reaktifinin konumunu, HLA özgüllüğünü(lerini) ve parti (veya alt parti) referansını gösteren çok kuyulu tepsi veya rezervuar düzeninin bir temsilini içermelidir.
- Monoklonal antikorlar bu şekilde tanımlanmalıdır (49).
- HLA tiplendirme reaktiflerinin eritilmesi ve yeniden dondurulmasının üretim tarihinden kullanım tarihine kadar mutlak minimumda tutulması gerektiğine dair bir talimat. Mikro kuyucuklu tepsiyelerde dondurulan HLA tipli serumlar, çözöldükten sonra 1 saat içinde kullanılmalıdır. Mikro kuyulu tepsiyelerde

dondurularak kurutulmuş olarak temin edilen serumlar sulandırıldıktan sonra 1 saat içinde kullanılmalıdır; kullanılmayan tepsiler daha sonra kullanılmak üzere yeniden dondurulmamalıdır (52).

- Reaktifler, tek bir antijenin saptanması için bir HLA tipleme seti olarak sağlandığında, kullanım talimatları, özgüllüğü ve çapraz reaktiviteyi göstermek için hangi kontrollerin uygun olduğunu belirtmelidir.
- HLA tipleme setleri için, belirtilen diğer özelliklerin varlığında yeterince tanımlanamayan özelliklerin bir listesi sağlanmalıdır.
- Sınıf I veya Sınıf II fenotipleme için her bir HLA tipleme seti, daha önce tüm hedef hücrelerle reaksiyona girdiği gösterilen en az bir pozitif kontrol antikor preparasyonu içermelidir ve daha önce antikor aktivitesi olmadığı veya başka bir kaynaktan olduğu gösterilen en az bir negatif kontrol preparasyonu içermelidir (52).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Modeli

ALL tanısı konmuş hastalara nakil için donörü ile HLA uyumlarına bakılır. Bunun için HLA sınıf I ve II polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu ile sekansa özgü primerler (SSP) ve sekansa spesifik oligonükleotidler (SSO) kullanılarak dokuları belirlendi. Aynı zamanda (Next Generation Sequencing) NGS yöntemi de kullanılarak doku uyum çalışmaları yapıldı.

3.2. Çalışma Gurubu

Çalışma gurubunu 1 Ocak 2018 - aralık 2020 tarihleri arasında Malatya Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi'nin hematoloji bölümünün poliklinik ve servisine gelen allojenik akraba içi nakil olan hasta sayısı 129, Türköke başvuru, yani allojenik akraba dışı nakil olan hasta sayısı 69, HLA anlamında tam uyumlu olmayan haploidentik hasta nakil sayısı 8. Otolog nakil olan hasta sayısı 334 olmak kaydı ile toplamda 530 hasta oluşturmaktadır.

3.3. Verilerin Toplanması

ALL tanısı konmuş hastalara nakil için donörü ile HLA uyumlarına bakılmıştır. Bunun için HLA sınıf I ve II polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu ile sekansa özgü primerler (SSP) ve sekansa spesifik oligonükleotidler (SSO) kullanılarak dokuları belirlendi ve Next Generation Sequencing (NGS) yöntemi de kullanılarak doku uyum çalışmaları yapılmıştır.

Tiplendirilmesi yapılacak DNA örnekleri HLA-A, B, C, DQ, DR killeri ile (Tepnel Lifecodes) amplifikasyon için hazırlandı. Her bir HLA tiplendirmesi için mastermix, dİst ile su ve Taq polimeraz enzimi hazırlanarak 8'li PCR tüplerinin içerisine konuldu(Thermo) ve üzerine DNA eklendi. Bu işlemten sonra amplifikasyon işlemi (Corbett research marka Palmcycler cihazında) yapıldı. (95°C de 5 dakika 1 döngü ardından 95°C de 30 saniye. 60°C de 45 saniye. 72°C de 45 saniye 8 döngü ardından 95°C de 30 saniye, 63°C de 45 saniye. 72°C de 45 saniye 32 döngü ardından 72°C de 15 dakika 1 döngü ve son olarak 4 °C de 5 dakika 1 döngü) Bu 2 saat 43 dakikalık bir süreye eşdeğerdir. Amplifikasyon işleminden sonra eğer örnekler hemen çalışamayacaksa +2 - +8 °C de 24 saat saklanabilir. Çalışma esnasında amplifiye

ürünlerden Costar Platelere 5ml konuldu. Daha sonra 55 °C de 7 dakika ısıtılıp (Ultrasonic cleaner marka sonicator cihazında) 15 saniye bekletildikten sonra 15 saniye de HLA-A, B, C, DQ, DR killeri içerisinde çıkan beadler vortexlendikten (Biosan marka Biovortex VI marka vortex cihazında) sonra costar plate içerisindeki 5 ml'lik DNA örnekleri üzerine 15 µl eklendi. Bu işlemten sonra tekrar Palmcycler (Corbett research marka) cihazına yüklendi ve bu kez hidribizasyon programı seçilerek hidribizasyon işlemi başlatıldı. (97°C de 5 dakika, 47°C de 30 dakika, 56°C de 10 dakika. 56°C de 10 dakika) Sürenin bitimine yakın kitler içerisinde çıkan Dilution solüsyonları (her bir costar plate kuyucuğu için hesaplandı) ve streptavidin hazırlanarak süre bitiminde kuyucuklara 170 µl dilution + streptavidin karışımı konuldu ve plate Luminex (Tepnel Lifecodes Lifematch fluoroanalyzer) cihazına konularak değerlendirme işlemi sistem tarafından otomatik olarak yapıldı.

3.4. Verilerin Analizi

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma, n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin analizinde ise SPSS ver 15.0 istatistik programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Toplamda hastanemize belirtilen tarihlerde bu kemik iliği hastalıkları ile ilgili başvuran 530 hastadan otolog nakil, allojenik akraba içi nakil, allojenik akraba dışı nakil ve haploidentik nakil olmak üzere farklı nakiller yapılmıştır. Bu nailler arasında en çok nakil olan hastalar grubu otolog nakil olan hastalardır. Yine bu nakil çeşitlerinden en az oranda nakil olan hasta grubu ise haploidentik nakil grubudur.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Olguların Genel Özellikleri

Çalışmaya Katılan	530			
Toplam Olgu Sayısı				
Tanı	Allojenik Akraba İç Nakil	Allojenik Akraba Dış Nakil	Haploidentik Hasta Nakil Sayısı	Otolog Nakil
Ortalama Yaş	Kadın:37.9	Kadın:38.7	Kadın:52	K:53
	Erkek:40.2	Erkek:39.8	Erkek:51.3	E:51.2
Hasta Sayıları	129	69	8	334
Cinsiyet	Erkek:72	Erkek:39	Erkek:6	Erkek:204
	Kadın:57	Kadın:30	Kadın:2	Kadın:130

Tablo 4.1'e göre ALL tanısı ile Allojenik akraba içi nakil 129 hastadan 57 kadın, 72'si erkektir. Kadın hastaların yaş ortalaması 37.9±53 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması 39.8±51.3 yıl olarak saptanmıştır. Demografik bilgiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Toplamda hastanemize belirtilen tarihlerde bu kemik iliği hastalıkları ile ilgili başvuran 530 hastadan otolog nakil, allojenik akraba içi nakil, allojenik akraba dışı nakil ve haploidentik nakil olmak üzere farklı nakiller yapılmıştır. Bu nailler arasında en çok nakil olan hastalar grubu otolog nakil olan hastalardır. Yine bu nakil çeşitlerinden en az oranda nakil olan hasta grubu ise haploidentik nakil grubudur.

Hasta ve donör grubunda tespit edilen allel listeleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.1; Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta Grubunda Tespit Edilen Allel Listesi

HLA-A lokusunun ürünleri	HLA-A AG1; HLA-A-A1, -A2, -A3, -A11, -A23, -A24, -A25, -A26, -A29, -30, -A31, -A32, -A36, -A66, -A68, -A80
	HLA-A AG2; HLA-A-A1, -A2, -A3, -A11, -A23, -A24, -A25, -A26, -A29, -A30, -A31, -A32, -A33, -A34, -A36, -A66, -A68, -A69, -A74, -A80
HLA-B lokusunun ürünleri	HLA-B AG1; HLA-B7, -B8, -B13, -B14, -B15, -B18, -B27, -B35, -B37, -B38, -B39, -B40, -B41, -B42, -B44, -B45, -B47, -B48, -B49, -B50, -B51, -B52, -B53, -B57, -B58, HLA-B AG2;
	HLA-B7, -B8, -B13, -B14, -B15, -B18, -B27, -B35, -B37, -B38, -B39, -B40, -B41, -B42, -B44, -B46, -B47, -B49, -B50, -B51, -B52, -B53, -B55, -B56, -B57, -B58, -B73, -B78
HLA-Cw lokusunun ürünleri	HLA-Cw AG1; HLA-Cw1, -Cw2, -Cw3, -Cw4, -Cw5, -Cw6, -Cw7, -Cw8, -Cw12, -CW14, -CW15, -CW16, -CW17
	HLA-Cw AG2; HLA-Cw3, -Cw4, -Cw5, -Cw6, -Cw7, -Cw8, -Cw12, -Cw14, -CW15, -Cw16, -Cw17, -Cw18
HLA-DQ lokusunun ürünleri	HLA-DQ AG1; HLA-DQ2, -DQ3, -DQ4, -DQ5, -DQ6
	HLA-DQ AG2; HLA-DQ2, -DQ3, -DQ4, -DQ5, -DQ6, -DQ7, -DQ15
HLA-DR lokusunun ürünleri	HLA-DR1 AG1; HLA-DR1, -DR3, -DR4, -DR7, -DR8, -DR9, -DR10, -DR11, -DR13, -DR14, -DR15
	HLA-DR1 AG2; HLA-DR1, -DR3, -DR4, -DR6, -DR7, -DR8, -DR9, -DR10, -DR11, -DR12, -DR13, -DR14, -DR15, -DR16
	HLA-DR3 AG1; HLA-DR1, -DR2, -DR3
	HLA-DR3 AG2; HLA-DR1, -DR2, -DR3
	HLA-DR4 AG1; HLA-DR1
	HLA-DR4 AG2; HLA-DR1
	HLA-DR5 AG1; HLA-DR1, -DR2
	HLA-DR5 AG2; HLA-DR1, -DR2

Tablo 4.3. Donör Grubunda Tespit Edilen Allel Listesi

HLA-A lokusunun ürünleri	HLA-A AG1; HLA-A-A1, -A2, -A3, -A11, -A23, -A24, -A26, -A29, -A30, -A32, -A33, -A68, -A80
	HLA-A AG2; HLA-A-A1, -A2, -A3, -A11, -A15, -A23, -A24, -A25, -A26, -A29, -A30, -A31, -A32, -A33, -A66, -A68, -A69, -A74, -A80
HLA-B lokusunun ürünleri	HLA-B AG1; HLA-B7, -B8, -B13, -B14, -B15, -B18, -B27, -B35, -B37, -B38, -B39, -B40, -B41, -B42, -B44, -B45, -B47, -B49, -B50, -B51, -B52, -B53, -B54, -B56, -B57, -B58
	HLA-B AG2; HLA-B7, -B8, -B13, -B14, -B15, -B18, -B27, -B35, -B37, -B38, -B39, -B40, -B41, -B42, -B44, -B47, -B48, -B49, -B50, -B51, -B52, -B53, -B55, -B56, -B57, -B58, -B73, -B78
HLA-Cw lokusunun ürünleri	HLA-Cw AG1; HLA-Cw1, -Cw2, -Cw3, -Cw4, -Cw5, -Cw6, -Cw7, -Cw8, -Cw12, -CW14, -CW15, -CW16, -CW17
	HLA-Cw AG2; HLA-Cw1, -Cw3, -Cw4, -Cw5, -Cw6, -Cw7, -Cw8, -Cw12, -CW14, -Cw15, -Cw16, -Cw17
HLA-DQ lokusunun ürünleri	HLA-DQ AG1; HLA-DQ2, -DQ3, -DQ4, -DQ5, -DQ6, -DQ7
	HLA-DQ AG2; HLA-DQ2, -DQ3, -DQ4, -DQ5, -DQ6, -DQ7, -DQ15
HLA-DR lokusunun ürünleri	HLA-DR1 AG1; HLA-DR1, -DR3, -DR4, -DR7, -DR8, -DR9, -DR10, -DR11, -DR12, -DR13, -DR14, -DR15
	HLA-DR1 AG2; HLA-DR1, -DR3, -DR4, -DR7, -DR8, -DR10, -DR11, -DR12, -DR13, -DR14, -DR15, -DR16
	HLA-DR3 AG1; HLA-DR1, -DR2, -DR3
	HLA-DR3 AG2; HLA-DR1, -DR2, -DR3
	HLA-DR4 AG1; HLA-DR1
	HLA-DR4 AG2; HLA-DR1
	HLA-DR5 AG1; HLA-DR1, -DR2
	HLA-DR5 AG2; HLA-DR1, -DR2

5. TARTIŞMA

Çalışmanın bu bölümünde, elde ettiğimiz bulgular ile u konuyla ilgili literatürde tespit edilmiş çalışmalar kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda ALL tanılı hastaların büyük bir kısmı erkek cinsiyete sahip hastalar olmakla birlikte aynı zamanda orta yaş hasta popülasyonundan oluşmuştur. Her ne kadar erişkinlerde gözlenen ALL'de özellikle de erkek cinsiyette olmak kötü prognostik faktör olsa da; bizim hasta grubumuzun aynı zamanda hastaların kısmen genç denilecek yaşta hasta popülasyonunda olması mortalitenin beklediğimiz gibi düşük olmasında katkıda bulunmuş olabilir. Malard ve Mohty (53) çalışmasında 40 yaş üzeri ve relaps veya refrakter ALL, kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması 40 yaş üstü olduğu için mortalite oranı bu çalışmadakine benzer olarak düşük bulunmuştur. Yine yaşın, cinsiyete göre daha önemli bir prognostik faktör olduğunu düşündürmüştür.

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi son yıllarda Türkiye'de kamu hastaneleri arasında en çok kemik iliği nakli yapan hastanelerin başında gelmektedir. Toplamda hastanemize belirtilen tarihlerde bu kemik iliği hastalıkları ile ilgili başvuran 530 hastadan otolog nakil, allojenik akraba içi nakil, allojenik akraba dışı nakil ve haploidentik nakil olmak üzere farklı nakiller yapılmıştır. Bu nailler arasında en çok nakil olan hastalar grubu otolog nakil olan hastalardır. Yine bu nakil çeşitlerinden en az oranda nakil olan hasta grubu ise haploidentik nakil grubudur. Patiroğlu ve ark. (54) Kayseri yöresinde HLA antijenlerinin dağılımını incelemişlerdir. 185 HLA sınıf I ve 125 HLA sınıf II antijenlerini mikrositotoksitesite yöntemi ile belirlemişlerdir. Bu bölgede en sık HLA-A2, -A9, -A3, HLA-B5, -B35, - B12, HLA-Cw4, HLA-DR5, -DR2 ve HLA-DQ3 antijenlerinin bulunduğu belirlenmiştir. Bu çalışmayı kendi çalışmamızla kıyasladığımızda bizim yöremizde en sık görülen antijen HLA-Cw4 iken Kayseri yöresinde bu antijen 7. sıradadır

2018-2020 tarihleri arasında HLA anlamında tam uyumlu olmayan haploidentik hasta nakil sayısı 8, allojenik akraba dışı nakil olan hasta sayısı 69, Otolog nakil olan hasta sayısı ise 334 olarak belirlenmiştir. Bu nakillerin tümü başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir.

Ayrıca ALL'de olası ve yüksek olasılıklı fungal enfeksiyon durumlarında intravenöz olarak vorikonazol, posakonazol ve lipozomal amfoterisin-B seçilebilecek en

etkin antifungal ajanlardır. Ve alışmamızda da bunların etkin birer antifungal ajanlar olduğu gözlenmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Sonuç olarak, Çalışmamızda ALL tanılı hastaların büyük bir kısmı erkek cinsiyete sahip hastalar olmakla birlikte aynı zamanda orta yaş hasta popülasyonundan oluşmuştur.

Bu nakiller arasında en çok nakil olan hastalar grubu otolog nakil olan hastalardır. Yine bu nakil çeşitlerinden en az oranda nakil olan hasta grubu ise haploidentik nakil grubudur.

2018-2020 tarihleri arasında HLA anlamında tam uyumlu olmayan haploidentik hasta nakil sayısı 8, allojenik akraba dışı nakil olan hasta sayısı 69, Otolog nakil olan hasta sayısı ise 334 olarak belirlenmiştir.

Ayrıca ALL’de olası ve yüksek olasılıklı fungal enfeksiyon durumlarında intravenöz olarak vorikonazol, posakonazol ve lipozomal amfoterisin-B seçilebilecek en etkin antifungal ajanlar olduğu gözlenmiştir.

6.2. Öneriler

- HLA allellerinde bu kadar çok çeşitlilik olması, başta otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık ya da direnç oluşturmada ve doku transplantasyonlarının başarısını engellemede en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Bu yüzden; HLA gen bölgelerinin, HLA moleküllerin yapısının ve işlevinin daha iyi bilinmesi; hastalığa yatkınlık, direnç oluşturma, transplantasyon ve tıp dünyasındaki çalışmalara ışık tutacaktır.
- ALL de, standart riskli hastalarda, uzun süreli konsolidasyon ve idame tedavisinin süresini kısaltmak için OKİT uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2009,59:225- 49.
2. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. *Acute lymphoblastic leukemia. In Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed. (Eds PA Pizzo, DG Poplack). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 518-65
3. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, Ho M, Viehmann S, Harbott J. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004,103:1043-62.
4. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH Jr. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998, 16:2854-63.
5. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-arguelles GJ, Marin-Lopez A. Leukemia and nutrition. I:Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standart- risk acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 1999,13: 899-906.
6. Bayram I, Erbey F, Çelik N, L. Nelson J, Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic asid containing suplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009,52:571-4.
7. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H., Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010,24:265-84.
8. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003,101:3835-9
9. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., Kröger, N., The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5> Erişim Tarihi: 15.08.2022

10. Özbolat, Ö., Yenilmez, E.D., Tuli, A., İnsan Lökosit Antijenleri Yapı ve İşlevleri, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2014;23(3):387-397
11. Uçar F, Ovalı E, Değer O, Önder E, Kartı S. MHC Gen Kompleksi ve HLA Doku Tipleme Testlerinin önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001,6:117-24.
12. Margulies DH. *Major tissue compatibility complex in Basic Immunology*. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 1999
13. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010,28:4755-61.
14. Sant M, visser O, Marcos-Gragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010,116: 3724-34
15. Gordon-Dseagu VL. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *International journal of epidemiology* 2018,47(2): 427-39
16. Cassaday RD. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults, New treatments may have been approved since this book was printed. Check www.LLS.org/DrugUpdates or call Erişim Tarihi: 24.08.2022
17. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015,121: 2517–28.
18. Inaba H., Greaves, M., Mullighan, CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 2013,381(9881):1943-55.
19. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2016,91(11):1645-66
20. Shah A, John BM, Sondhi V. Acute lymphoblastic leukemia with treatment--naive Fanconi anemia. *Indian Pediatr* 2013,50:508–10.
21. German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 1997, Jan; 93 (1):100-116

22. Spector LG., Robison, RJ. Bhatia, LL., *Epidemiology and etiology in childhood leukemia*, 2nd edition. Cambridge University Press, 2011.
23. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol* 2010,53:63–7.
24. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin ML, Liu W, Zhang J. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor and down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009,41:1243–56.
25. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012,22:153–66.
26. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014,371:1005–15.
27. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013,45:242–52.
28. Appelbaum FR. The acute leukemias. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th. Vol. 1. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; 1992. 1161–86
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976,33:451–68.
30. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009,114:937–95
31. Berry DA, Zhous S, Higley H. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *JAMA Oncology* 2017,3(7):170-80.
32. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood* 2015,125(26):3977-87.

33. Jabbour E, Kantarjian HM. How we treat patients with acute lymphoblastic leukemia. *Oncology Times* (online journal) 2016,38(1):19-21.
34. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. *Acute lymphoblastic leukemia in Adults*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 11th. Ed: 2004: 2097-142
35. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens* 2009,74:101-16.
36. Brecher M. *Chapter 17 - The HLA system*. AABB technical Manual, 15th ed.; AABB 2005: 385-405.
37. Orr HT, López de Castro JA, Lancet D, Strominger JL. Complete amino acid sequence of a papain-solubilized human histocompatibility antigen, HLA-B7. 2. Sequence determination and search for homologies. *Biochemistry* 1979,18:5711-20
38. Bektaş M, *HLA ve Doku tiplendirmesi*, THD Kan ve Kemik iliği Transplantasyonu Kurs Kitabı, 2004.
39. Ekici N. *Atopik Dermatitli Olgularda HLA Antijenlerinin Dağılımı*, Trakya Üniversitesi. 2000. Yüksek Lisans Tezi.
40. Davla K. *Her Yerde Karşımda; Nedir Bu HLA Tiplendirmesi*. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu Antalya. 2004.
41. Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Günes Kitapevi 1999.
42. Stites DP. Terr Al. "Basic Human Immunology," 1st Edition, Prentice-Hall International Inc., Upper Saddle River, 1991, pp. 34-44. [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55.\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=958307](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55.))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=958307) E.T: 15.08.2022
43. Özcan R. *Kröröziv madde içimine bağlı özafagus darlığı gelişimi ve HLA ilişkisinin incelenmesi*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2007. Uzmanlık Tezi.
44. Çevirgen T. *Multipl Myelomlu Hastalarda HLA sınıf I ve sınıf II Allel Sıklığının Araştırılması*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005. Yüksek Lisans Tezi.
45. Temiz N. *Akdeniz Bölgesinde HLA (Human Leucocyte Antigens) Tipleri ve Sıklığının Saptanması*. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005. Yüksek Lisans Tezi.

46. Turner D. The human leucocyte antijen (HLA) system, *Vox Sanguinis* 87, 2000: 87-99.
47. Klein J, Sato A. The HLA System. *New England Journal of Medicine* 2000,343(10):702-9.
48. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLA-DQB1*03:01, a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading? *HLA*. 2017,89:127-34.
49. Davla K. *Nedir Bu HLA Tiplendirimi Ulusal Hematoloji Kongresi*, 2009.
50. Viken MK, Flåm ST, Skrivarhaug T, Amundsen SS. HLA class II alleles in Norwegian patients with coexisting type 1 diabetes and celiac disease. *HLA*. 2017,89:278-84
51. Pirim İ. I. *Ulusal Transplantasyon İmmünolojisi ve Genetiği Kurs Kitabı*. 2008:10-22.
52. Malard F., Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 2020, 395(10230):1146-62.
53. Patıroğlu T, Işık N, Öter H. Kayseri Yöresinde Doku Antijenleri (HLA). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Tramsplantasyon Dergisi /Official Journal of the Turkish Nephrology Assosiation* 1993,3:137-58.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Kurum İzni



EK-3. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Raporu



