



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT VE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLERDE KILLER CELL IMMUNOGLOBULIN-LIKE RESEPTÖR GENOTİP ANALİZİ

Dr. Merve ERKOÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel GÜRKAN

ADANA 2017



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT VE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLERDE KILLER CELL IMMUNOGLOBULIN-LIKE RESEPTÖR GENOTİP ANALİZİ

Dr. Merve ERKOÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel GÜRKAN

Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TTU-2017-7345 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Miyeloid Neoplaziler	2
2.1.1. Akut Miyeloid Lösemi	4
2.1.1.1. Giriş	4
2.1.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.1.3. Patogenez	4
2.1.1.4. Klinik Bulgular	4
2.1.1.5. Tanı	4
2.1.1.6. Sınıflandırma	5
2.1.1.7. Prognoz	5
2.1.1.8. Tedavi	5
2.1.2. Kronik Myeloid Lösemi	7
2.1.2.1. Giriş	7
2.1.2.2. Epidemiyoloji	8
2.1.2.3. Klinik Bulgular	8
2.1.2.4. Patolojik Özellikler	8
2.1.2.4.1. Periferik Yayma	8
2.1.2.4.2. Kemik iliği	8
2.1.2.4.3. Genetik	8
2.1.2.5. Tanı	9
2.1.2.6. Prognoz	9
2.1.2.7. Tedavi	9
2.2. İmmün Sistem	10
2.2.1. İnnate İmmün Sistem	10
2.2.1.1. NK Hücreleri (Natural Killer Hücreler, Doğal Öldürücü Hüclerler). 11	
2.2.1.1.1. KIR (Killer cell Immunglobulin-like Receptor)	13

2.2.1.1.1.1. KIR Yapısı.....	13
2.2.1.1.1.2. KIR Adlandırılması	14
2.2.2. Adaptif İmmün Sistem.....	15
2.3. KIR ve Hematolojik Maligniteler	16
2.3.1. AML'li hastalarda KIR.....	17
2.3.2. KML'li hastalarda KIR.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Hastalar	19
3.2. KIR Genotiplerinin Belirlenmesi.....	19
3.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR)	20
3.2.2. SSO Yöntemiyle KIR Tiplendirilmesi.....	20
3.2.3. A ve B Haplotiplerinin Saptanması	20
3.3.İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	37
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	43

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. WHO Miyeloid Neoplazi ve Akut Lösemi Sınıflaması	3
Tablo 2. WHO Matür Lenfoid, Histiyoitik ve Dendritik Neoplaziler Sınıflaması	3
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler	22
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda KIR genlerinin ve genotiplerinin frekansları	23
Tablo 5. Miyeloid lösemili hastalarda KIR genotip profili	25
Tablo 6. Miyeloid lösemili hastalarda genotipik özellikler	26
Tablo 7. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda KIR genlerinin ve genotiplerinin frekansları	27
Tablo 8. KML hastalarının KIR genotip profili	30
Tablo 9. AML hastalarının KIR genotip profili	31
Tablo 10. KIR ve KIR HLA-ligand miyeloid lösemi ilişkisi	35

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Eritrosit, lökosit ve trombositlerin gelişimi	2
Şekil 2. Ph kromozomu	7
Şekil 3. NK hücresi.....	12
Şekil 4. KIR'ların yapısı	14
Şekil 5. KIR Allel Adlandırılması	15
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu KIR genlerinin dağılımının karşılaştırma grafiği	24
Şekil 7. Miyeloid lösemilerde genotiplerin dağılımı.....	26
Şekil 8. KML, AML ve kontrol grubunda genotip dağılımı	28
Şekil 9. KML, AML ve kontrol grubu KIR genlerinin dağılımının karşılaştırma grafiği.....	28
Şekil 10. Lösemili hasta grubunda organomegali	29

KISALTMALAR LİSTESİ

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
APL	: Akut promiyelositik lösemi
ATRA	: All-trans retinoik asit
ATO	: Arsenik trioksit
DBBL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcıfaktör
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HM	: Hepatomegali
IL	: İnterlökin
ITIM	: İmmün tirozin-tabanlı inhibitör motif
KIR	: Killer cell immunoglobulin-like receptor
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
ML	: Miyeloid lösemi
MPN	: Miyeloproliferatif neoplazi
NK	: Natural killer
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Ph	: Philadelphia
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SM	: Splenomegali

SSO	: Sekans spesifik oligonükleotid
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
TNF	: Tümör nekroz faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

Akut ve Kronik Miyeloid Lösemilerde Killer Cell Immunoglobulin-like Reseptör Genotip Analizi

Amaç: Doğal öldürücü (NK, natural killer) hücreler antitümör aktiviteleri olduğu bilinmektedir. NK hücrelerinin bu aktivitesi KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) adı verilen aktive ve inhibe edici özellikleri olan reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Aktive edici ve inhibe edici reseptörler arasındaki oran, reseptörlerin ilgili ligandlarla bağlanma kuvveti ve oluşturulan sinyaller arasındaki denge NK hücrelerinin fonksiyonlarını düzenler. KIR genleri popülasyonlar, bireyler, hastalıklar arasında çeşitlilik gösterir. Yapılan çalışmalar bu farklılıkların tedavi yanıtını etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmada akut ve kronik miyeloid lösemi hastalarında KIR genotip frekanslarını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubumuza Mayıs 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında kliniklerimizde takip edilen 34 akut miyeloid lösemi (AML), 46 kronik miyeloid lösemi (KML) tanılı hasta dahil edildi. Ayrıca 100 yaş ve cinsiyet uygun sağlıklı birey dahil edildi. Tüm katılımcıların bilgilendirilmiş onayı ile çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Kurulu tarafından izin verilmiştir. Tüm hastalardan EDTA'lı venöz kan örneklerinden DNA çıkarıldı. KIR genlerinin genotipik analizi multipleks KIR SSO kiti ile yapıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve SSO yöntemiyle periferik kan örneklerinden KIR genleri tanımlandı. Grup A haplotipine karakteristik gen (KIR2DL1, 2DL3, 2DL4, 2DP1, 3DP1, 3DL1, 3DL2, 3DL3 and 2DS4) içeriğine sahip kişiler AA genotipi kabul edildi. KIR2DL2, 2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5 ve 3DS1 arasında herhangi bir gen mevcutsa, birey B haplotipi olarak kabul edildi (genotip Bx).

Bulgular: Çalışmamızda AML, KML ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 52 ± 2.8 , 56.5 ± 2.2 ve 53 ± 1.2 yıl idi ($P>0.05$). KML hastalarında AA genotipi % 34,8, AML ve kontrol grubu için % 38,2 ve % 30 bulundu. Bx genotipi KML, AML ve kontrollerde sırasıyla; % 65,2, % 61,8 ve % 70 olarak saptandı. Tüm lösemili (AML+KML) hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KIR2DL3 anlamlı bulundu ($P<0.05$). KML hastaları için KIR2DL3 yüksek frekanslarda anlamlı iken KIR2DS2 ve KIR2DL2 düşük frekanslarda anlamlı bulundu ($P\leq 0.05$).

Sonuç: Lösemilerde özellikle KML grubu hastalarda NK hücre fonksiyonlarının düzenleyicisi olarak kabul edilen spesifik KIR genotiplerinin bulunduğu dair güçlü veriler bulunmaktadır. Çalışmamıza ait bulgular NK hücreleri üzerindeki KIR ekspresyonundaki değişikliklerin akut ve kronik miyeloid lösemi gelişimiyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bu konuda daha geniş sayıda hastalarla yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, KIR, Miyeloid

ABSTRACT

Analysis of Killer Immunoglobulin-like Receptor Genotypes in the Acute and Chronic Myeloid Leukaemia

Objective: It is well-known that natural killer (NK, natural killer) cells have anti-tumour activities. This particular type of activity of NK cells is regulated mainly by specific receptors namely Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR) which possess both activatory and inhibitory features. The proportion between the activatory and inhibitory receptors, binding strength of receptors to the given ligands and the balance in between composite signals, regulate NK cell functions. KIR genes variations among the populations, individuals and diseases. Previous studies have shown that these differences affect treatment response. In this study, we have investigated the frequencies of KIR genotypes in patients with acute and chronic myeloid leukemias.

Material and Method: This study group consisted of 34 acute myeloid leukaemia (AML) and 46 chronic myeloid leukaemia (CML) patients who were followed in our haematology and oncology clinics between May 2016 and September 2017. In addition, 100 age and sex matched individuals were included. With the informed consent of all participants, the study was permitted by the Ethics Review Board at Çukurova University Faculty of Medicine. DNA from the venous-EDTA blood sample of all patients was extracted. Genotyping of KIR genes were performed by the multiplex KIRSSO kit. Polymerase Chain Reaction (PCR) and KIR typing through SSO method were processed out of patients' blood. Individuals having the characteristic gene content of group A haplotype (KIR2DL1, 2DL3, 2DL4, 2DP1, 3DP1, 3DL1, 3DL2, 3DL3 and 2DS4) were considered as AA genotype. If any gene among KIR2DL2, 2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, and 3DS1 were present, the individual was considered to be B haplotype (genotype Bx).

Results: In this study, the median age for the AML, CML patients and healthy controls was $52\pm 2,8$, $56.5\pm 2,2$ and $53\pm 1,2$ years, respectively ($P>0.05$). Among CML patients % 34,8 had AA genotype, which was % 38,2 and % 30 for AML patients and control group respectively. Bx genotype was detected % 65,2, % 61,8 and % 70 in CML, AML patients and controls, respectively. When all the patients were compared to the control group, KIR2DL3 was found to be significant ($P<0.05$). For CML patients, KIR2DL3 was found to be significant at the higher frequencies whilst KIR2DS2 and KIR2DL2 got significant at lower frequencies ($P\leq 0.05$).

Conclusion: Our results suggest that alterations in KIR expression on the NK cells can be related to the development of acute and chronic myeloid leukaemias. However further studies with larger number of patients are required.

Keywords: Leukaemia, KIR, Myeloid

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Miyeloid lösemiler kemik iliği eritroid, granülositik (nötrofil, bazofil ve eozinofil), monositik ve megakaryositik öncül hücrelerin gelişimi sırasındaki bozukluklar sonucunda oluşmakta; hematolojik maligniteler içinde yer almaktadır.¹ Tümör hücrelerinin immün sürveyansı büyük oranda T hücre veya doğal öldürücü (NK, natural killer) hücre reaktivitesine bağlıdır.

NK hücreleri kemik iliğinden köken alır. Doğal bağışıklık yanıtta görevlidir.² NK hücreleri virüsle enfekte olmuş hücrelerin öldürülmesi özelliğine sahip olmakla birlikte aynı zamanda lenfoid veya miyeloid hematolojik malignitelere; over, meme ve kolon kanseri gibi solid tümörlere karşı antitümör sitotoksikite gösterme yeteneğine de sahiptir.³ Virüsle enfekte hücre veya tümör hücresi ile aktifleşen NK hücreleri hedef hücrelere doğru kendi sitolitik granüllerini, perforin ve granzim içeriğini serbest bırakır. Bu sayede hedef hücrenin apoptozunu başlatmış olur.⁴

NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi yüzeylerinde bulunan KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) adı verilen aktive edici ve inhibe edici özellikleri olan reseptörler ile düzenlenir.⁵ Aktive edici ve inhibe edici reseptörler arasındaki oran, reseptörlerin ilgili ligandlarla bağlanma kuvveti ve oluşturulan sinyaller arasındaki denge NK hücrelerinin sağlık ve hastalıktaki davranışlarını belirler.² NK hücrelerinin yüzeylerindeki KIR'ları kodlayan genler 19q13.4 lokusunda bulunmaktadır.⁶ Günümüzde 2 tanesi psödogen olmak üzere toplamda 16 adet KIR geni mevcuttur.⁷ KIR genotipleri inhibitör ve aktivatör gen içeriklerine göre A ve B olarak adlandırılan iki ana haplotip de organize olur.⁸

Yapılan çalışmalar KIR genlerinin popülasyonlar, bireyler, hastalıklar arasında çeşitlilik gösterdiğini ve tedavi yanıtını etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmada Türk popülasyonunda akut miyeloid lösemi (AML) ve kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında KIR genotiplerinin dağılımını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

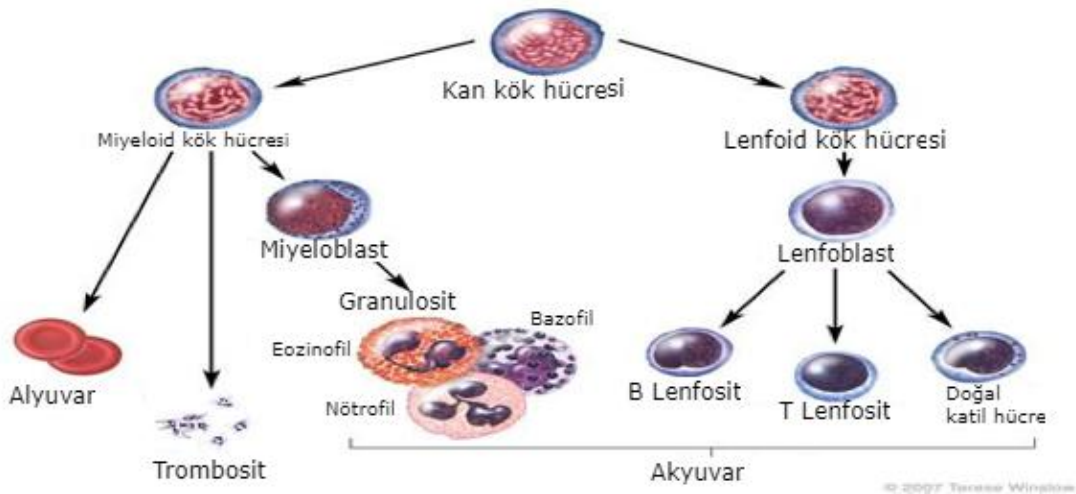
2.1. Miyeloid Neoplaziler

Hematolojik malignansiler hematopoietik ve lenfoid dokuların malign karakterdeki neoplazilerini içerir. Bu malignansiler için farklı sınıflandırma şemaları kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklerdeki farklılıklar gözetilerek hematolojik malignansiler 2001 yılında sınıflandırılmış ve bu sınıflama en son 2008 yılında güncellenmiş, 2016 yılında revize edilmiştir. Sınıflandırmada tanımlanmış bir gruba uymayan vakalar için sınırdaki kategoriler mevcuttur.

Miyeloid neoplaziler kemik iliği öncül hücrelerinin eritroid, granülositik (nötrofil, bazofil ve eozinofil), monositik ve megakaryositik gelişimi sırasında oluşan bozukluklar sonucu oluşur. Klinik ve patolojik özelliklerine göre üç ana gruba ayrılır:

- Akut miyeloid lösemiler (AML'ler)
- Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN'ler)
- Miyelodisplastik sendrom (MDS)

Bununla birlikte, bazı durumlarda MPN ve MDS'nin örtüşen özellikler gösterebildiği, tüm MPN'lerin ve MDS'nin AML'ye dönüşüm potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir.¹



Şekil 1. Eritrosit, lökosit ve trombositlerin gelişimi⁹

Tablo 1. WHO Miyeloid Neoplazi ve Akut Lösemi Sınıflaması¹⁰

Miyeloproliferatif neoplazi
Mastositoz
Eozinofili ve PDGFRA/PDGFRB veya FGFR1 veya PCM1-JAK2 mutasyonlu miyeloid/ lenfoid neoplaziler
Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif neoplazi
Miyelodisplastik sendrom
Germ line predispozisyonu ile ilişkili miyeloid neoplazi
Akut miyeloid lösemi ve ilişkili neoplaziler
Blastik plasmasitoid dendritik hücre neoplazisi
Kökeni bilinmeyen akut lösemiler
B lenfoblastik lösemi/lenfoma
T lenfoblastik lösemi/lenfoma

Tablo 2. WHO Matür Lenfoid, Histiyositik ve Dendritik Neoplaziler Sınıflaması¹¹

Matür B hücreli neoplazi
Matür T ve NK hücreli neoplazi
Hodgkin lenfoma
Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk
Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazi

2.1.1. Akut Miyeloid Lösemi

2.1.1.1. Giriş

Olgun hücresel elementlere farklılaşma için düşük kapasiteli miyeloid öncüllerin klonal çoğalması ile karakterizedir. Sonuç olarak bu miyeloid öncüllerin kemik iliği, kan ve diğer dokularda birikimi eritrositlerin, trombositlerin ve olgun miyeloid hücrelerin üretimini çeşitli şekilde azaltmaktadır.¹²

2.1.1.2. Epidemiyoloji

Birleşik Devletler ve Avrupadaki insidansı 3-5/100.000'dir.^{13,14,15} Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup, bu gruptaki vakaların yaklaşık olarak % 80'ini oluşturmaktadır.^{16,17} Ortalama tanı yaşı 65'tir.¹⁸

2.1.1.3. Patogenez

AML olgunlaşmamış progenitör hücrelerin klonal büyümesi ile karakterizedir. Artan çoğalma, apoptoz direnci ve farklılaşma inhibisyonu hastalığın patogenezinin merkezindedir.¹⁹

2.1.1.4. Klinik Bulgular

AML tanısı alan hastalar genelde pansitopeninin komplikasyonlarına ait semptomlar ve bulgularla başvurur. Bunlar anemiye bağlı güçsüzlük, çabuk yorulma, nefes darlığı ve trombositopeniye bağlı burun kanaması, dişeti kanaması, kolay morarma, peteşi, ekimozdur. Nötropeniye bağlı ise ateş, değişken şiddette enfeksiyona ait belirtiler görülür.¹²

2.1.1.5. Tanı

Akut myeloid lösemi tanısı kemik iliği aspirasyonundaki blast oranının % 20 ve üzerinde olması ile konulur.²⁰ İstisnai olarak genetik anormalliklerde özellikle t(8,21), inv(16), t(15,17) blast oranına bakılmaksızın tanı koyulabilmektedir.¹²

2.1.1.6. Sınıflandırma

WHO tarafından yapılan sınıflandırmada altı ana AML grubu yer almaktadır. Bunlar;

- Tekrarlayan genetik anomalilerle olan AML
- Miyelodisplazi ile ilgili özellikler içeren AML
- Tedavi ilişkili AML ve MDS
- Aksi belirtilmemiş AML
- Miyeloid sarkom
- Down sendromu ilişkili miyeloid çoğalma

Akut promiyelositik lösemi (APL) AML'nin tekrarlayan genetik anomalilerle olan biyolojik ve klinik bir varyantıdır. FAB sınıflamasına göre AML M3 olarak adlandırılmış şimdiki ise WHO tarafından akut promiyelositik lösemi t(15;17)(q24.1;q21.2); PML-RARA şeklinde belirtilmektedir.¹⁰ APL'nin karakteristik morfolojisi tam olarak tanımlanmıştır. İlk olarak tanımlanan form olan tipik veya hipergranüler APL yoğun granüler bir sitoplazma, auer çubukları veya fagot hücreleri (auer çubukları demetleri bulunan hücreler) ve çoğunlukla böbrek şeklinde veya biloblu bir nükleer membran bulundurmaktadır.²¹ Yüksek lökosit sayısı ve ağırlıklı olarak biloblu çekirdeklerle ilişkili bir mikrogranüler varyant daha sonra tanımlanmıştır.²²

2.1.1.7. Prognoz

AML tanısı alan hastaların tedaviye yanıtı ve genel sağ kalımı heterojendir. AML için yaş, performans durumu, karyotip gibi hasta ve tümör özellikleriyle ilgili birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. İlerlemiş yaş, kötü performans durumu, tümör hücrelerinde sitogenetik ve/veya moleküler genetik bulgular, sitotoksik ajanlara veya radyasyona maruziyet, öyküde miyelodisplazi olması kötü prognostik faktörlerdendir.²³

2.1.1.8. Tedavi

AML tedavisinde performansı iyi hastalara ($\leq 60-65$ yaş hastalar, seçilmiş 75 yaşına kadar olanlar) yoğun kemoterapi önerilmektedir. Tedavi indüksiyon ve postremisyon (konsolidasyon) tedavisini içermektedir. Düşük riskli olmayan hastaların ilk remisyonda kök hücre nakli değerlendirilmelidir. Performans skoru

düşük hastalar (70-75 yaşında ya da genç olup önemli komorbitesi olanlar) düşük yoğunlukta kemoterapi adaydırlar. Yüksek proliferatif hastalığı olan performans skoru düşük hastalar için yoğun tedavi düşünülebilir. İndüksiyon tedavisinde sitarabin ile daunorubisin ya da idarubisin kombinasyon rejimi kullanılmaktadır.²⁴ Postremisyon tedavisi için iki genel kabul görmüş seçenek mevcuttur; bunlar konsolidasyon kemoterapisi ve allojenik hematopoietik hücre transplantasyonudur.²⁵ AML lehine düşük riskli genç yetişkinler için standart konsolidasyon kemoterapisi yüksek doz sitarabindir. Ancak standart doz üzeri sitarabinin etkinliği herhangi bir iyileşmenin önüne geçmek için kabul edilemeyecek derecede yüksek toksisite ve yaşlı erişkinlerde erken ölümle ilişkilidir. Bunun yerine, yaşlı erişkinlerde iki siklus daunorubisin ve sitarabin ile konsolidasyon terapisi tercih edilir, bir alternatif de orta düzey dozda sitarabin kullanılmasıdır.²⁶

APL kanser tedavisi için önemli bir modeldir, çünkü moleküler olarak hedeflenmiş bir ilaçla etkin şekilde tedavi edilen ilk neoplazidir. Uzun yıllardır kemoterapi sırasında sıklıkla kötüleşen pıhtılaşma bozukluğundan kaynaklanan kanamaya bağlı olarak erken ölüm oranının yüksek olduğu kötü prognozlu bir akut lösemi varyantı olarak bilinmekteydi. Özellikle PML-RARA onkogenini hedef alan, ilk başarılı ajan olan all-trans retinoik asit (ATRA) APL yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. Arsenik trioksidin (ATO) klinik keşfi APL tedavisinde ikinci kilometre taşı olarak görülmektedir.²⁷

AML'de tam remisyon, Uluslararası Çalışma Grubu tarafından geliştirilen aşağıdaki kriterler kullanılarak tanımlanmıştır:

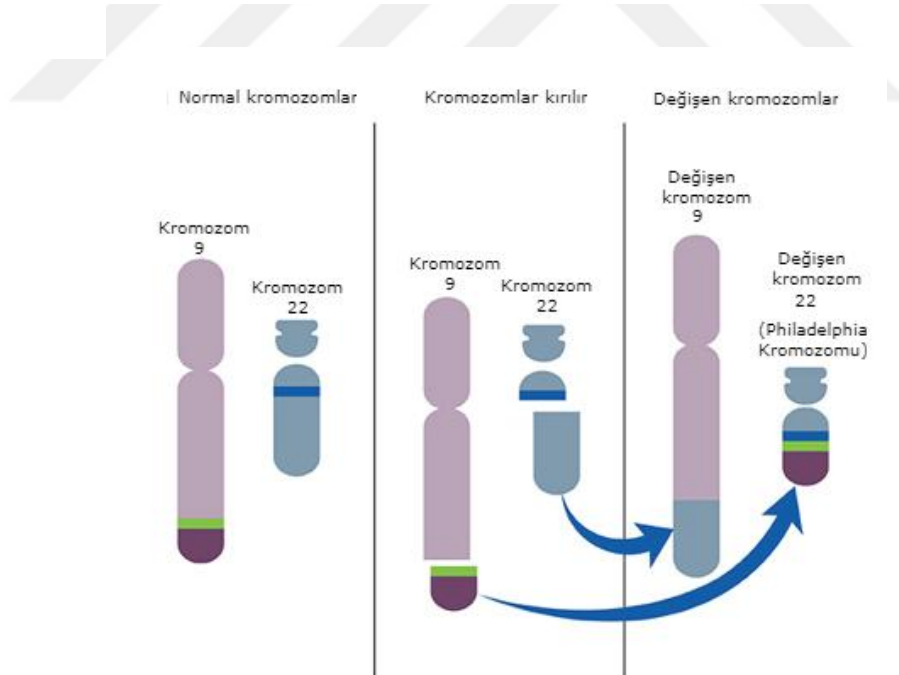
- Mutlak nötrofil sayısı (>1000/mL) ve trombosit sayısı (>100.000/mL) için normal değerler ile birlikte kırmızı hücre transfüzyonundan bağımsız olunması
- Kemik iliği biyopsisinde blastik hücrelerin olmaması
- Ekstramedüller lösemisinin (örneğin merkezi sinir sistemi veya yumuşak doku tutulumu) olmaması
- Kemik iliği aspirasyonunda tüm hücresel bileşenlerin normal olgunlaşmasını tamamlamış olması
- Kemik iliğinde % 5'ten az blast hücresi bulunması ve hiçbirinin lösemik fenotipe sahip olmaması (örn: auer çomakları).²⁸

2.1.2. Kronik Myeloid Lösemi

2.1.2.1. Giriş

Oldukça düzgün farklılaşmış olgun ve olgunlaşmakta olan miyeloid öncül hücrelerin düzensiz üretimi ve kontrolsüz çoğalması ile karakterize miyeloproliferatif bir neoplazidir.¹

KML 22. kromozomdaki bcr geni ile 9. kromozomdaki abl1 geninin translokasyonu sonucu 22. kromozomda oluşan bcr-abl1 füzyon geni ile ilişkilendirilmiştir. Bu anormal 22. kromozom Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılmaktadır. Bcr-abl1 füzyon geninin ürünü bcr-abl1 füzyon proteinidir. Bu proteinin enzimatik aktivitesi abl1'in tirozin kinaz aktivitesini kapsamaktadır. Ancak kinaz etkinliği sıkı regüle edilen abl1'e göre bcr füzyonuna bağlı bcr-abl1 füzyon proteininin kinaz aktivitesi artmaktadır.²⁹



Şekil 2. Ph kromozomu³⁰

2.1.2.2. Epidemiyoloji

Erkek baskınlığı ile birlikte yıllık insidans 1-2/100.000'dir.²⁹ Yetişkinlerdeki lösemilerin % 15-20'sini oluşturmaktadır.¹⁷ Ortalama yaş klinik çalışmalara katılan hastalar için 50 yaş iken kanser kayıt verilerinden elde edilen gerçek medyan yaş 10 yıl daha fazladır ve iyonize radyasyona maruziyet bilinen tek risk faktörüdür.^{31,32}

2.1.2.3. Klinik Bulgular

Hastaların % 20-50'si asemptomatik olarak başvurmakta ve bu hastalara rutin yapılan testlerden şüphelenilerek tanı konulmaktadır. Semptomatik hastalarda yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, aşırı terleme, abdominal dolgunluk ve trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama gibi semptomlar sık görülür. Splenomegali, anemi, 100.000/ mL'nin üzerinde lökosit sayısı ve 600.000-700.000/mL'nin üzerinde trombosit sayısı KML hastalarında sık görülen bulgulardır.³³

2.1.2.4. Patolojik Özellikler

2.1.2.4.1. Periferik Yayma

KML'li hastaların periferik yaymasında miyeloblasttan matür nötrofile kadar nötrofilik seriye ait neredeyse tüm hücrelerin bulunduğu lökositöz tablosu mevcuttur. Blast genellikle % 2'den azdır. KML'de klasik bir bulgu miyelositlerin, olgun metamiyelositlerden fazla olmasıdır.²⁹

2.1.2.4.2. Kemik iliği

KML hastalarında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi granülositik hiperplaziyi gösterir. Retikülin fibrozunda ve vaskülaritede artış nonspesifik kemik iliği bulgularındandır.²⁹

2.1.2.4.3. Genetik

Hastalarda KML tanısı Ph kromozomu, bcr-abl1 füzyon geni veya gen ürünü, bcr-abl1 mRNA'sından en az biriyle kanıtlanmalıdır.²⁰ Ph kromozomu, bcr-abl1 füzyon geni veya füzyon mRNA gen ürünü için genetik test geleneksel sitogenetik analiz, FISH

(fluorescence in situ hybridization) analizi veya RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) ile yapılır.²⁹

2.1.2.5. Tanı

Kronik miyeloid lösemide, bcr-abl1 pozitifliği ile ilgili olarak, kronik evredeki KML vakalarının çoğu, t(9;22)(q34.1;q11.2) saptanmasıyla birlikte periferik kan bulgularından teşhis edilebilir veya daha spesifik olarak moleküler genetik tekniklerle bcr-abl1 saptanabilir. Bununla birlikte kemik iliği aspiratı eksiksiz bir karyotip için yeterli materyalin temin edilmesi, hastalığın fazını doğrulamak ve morfolojik değerlendirme için esas teşkil etmektedir.¹¹

2.1.2.6. Prognoz

KML'li hastaların prognozu tirozin kinaz inhibitörlerinin tedaviye dahil edilmesiyle dramatik bir şekilde iyileşmiştir, öyle ki bu hastaların yaşam beklentisi genel nüfusunkine yakındır.^{34,35}

2.1.2.7. Tedavi

KML'nin bilinen üç fazı bulunmaktadır; hastaların % 85'ini içeren kronik faz, nötrofil farklılaşmasının hızlandığı lökosit değerlerinin tedavi ile zor kontrol altına alındığı akselere faz ve akut lösemiye benzeyen blastik fazdır.³²

Kronik faz KML'li hastalar için standart birinci basamak tedavi imatinib; dasatinib veya nilotinib ile yapılan tirozin kinaz inhibitör tedavisidir. Dasatinibve nilotinib tedavisi imatinibe dirençli veya intoleranslı hastalar için ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Bosutinib ve ponatinib yakın zamanda, imatinib, dasatinib veya nilotinib de dahil olmak üzere önceki TKİ tedavisine dirençli veya intoleran hastalar için onay almışlardır.³⁶ Ayrıca T315I mutasyonuna sahip hastalar ponatinib ile tedavi edilebilmektedir.³⁷

Yeni tanı tedavi almamış akselere veya blastik fazdaki hastalara imatinib veya dasatinib başlangıç tedavide önerilmektedir. Kronik fazdan akselere veya blastik faza ilerleyen daha önce tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda progresyondan önce kullanılmamış herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü kullanılmaktadır.³⁸

Tedaviye yanıt periyodik olarak yapılan kan sayımı, kemik iliğibiopsisi veperiferik kandan çalışılan PCR ile değerlendirilir. Tedaviye yanıt hematolojik,sitogenetik ve moleküler yanıt olarak tanımlanır.³⁹

2.2. İmmün Sistem

İnsan nesli patojen ve patojen olmayan organizmaların olduğu ve normal homeostazı tehdit eden toksik veya alerjen maddeleri içeren bir dünyada yaşamaktadır. Mikroorganizma topluluğu normal doku ve organ işlevini desteklemek için konakçının tahammül etmesi ve kontrol etmesi gereken hem zorunlu patojen hem de faydalı organizmaları içerir. Patojen mikroorganizmalar normal konakçıda yayılma, çoğalma ve tehdit etme gibi çeşitli mekanizmalara sahiptirler. Bağışıklık sistemi patojen mikroorganizmalardan, toksinlerden ve alerjen proteinlerden kendini korurken kendi dokularına ve yararlı mikroorganizmalara zarar vermemelidir. Çevrede bulunan birçok mikroorganizma ve toksik madde çeşitli patojenik yollarla konakçıya zarar vermektedir. Bu nedenle organizmaları ve toksinleri kontrol etmek ve ortadan kaldırmak için karmaşık bir dizi koruma mekanizması bağışıklık sistemitarafından kullanılmaktadır. Bağışıklık sisteminin genel özelliği kendi konakçı hücrelerini, patojen mikroorganizmalardan ve toksik maddelerden ayırmasıdır. Böyle bir konak patojen veya konak toksin ayırımı, konakçının kendi dokularına zarar vermeden tehdidi ortadan kaldırmasını sağlamaktadır.⁴⁰

Mikroorganizmaların nüfuz edip etmemesi ve hastalığa neden olup olmaması organizmanın hem patojenitesi hem de konak savunma mekanizmaların bağlıdır. Bağışıklık sistemi lenfoid organların, hücrelerin, humoral faktörlerin ve sitokinlerin etkileşimiyle oluşur.⁴¹

Bağışıklık sistemi doğal (innate) ve edinsel (adaptif) immün yanıt olarak ikiye ayrılmaktadır. Herbir yanıtın ayrı rolü ve işlevi bulunmaktadır.⁴²

2.2.1. İnnate İmmün Sistem

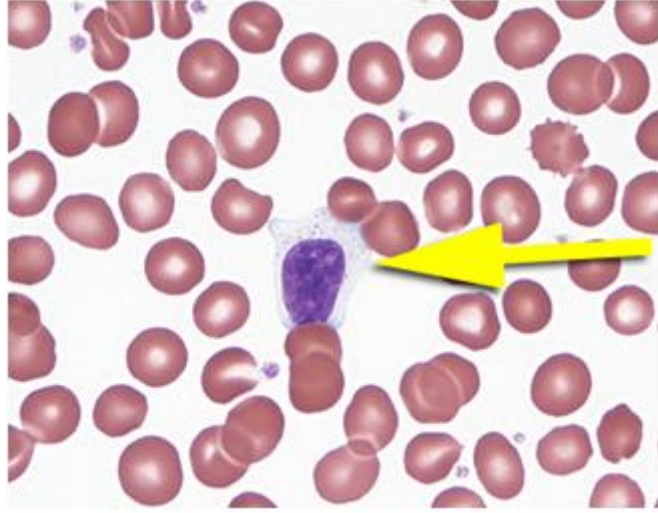
İnsanlar temas, inhalasyon gibi çeşitli yollarla hergün milyonlarca patojen mikroorganizmaya maruz kalmaktadır. Enfeksiyonlarla baş etme kabiliyetimiz kısmen belirli patojenlerle önceki karşılaşmaları hatırlayan ve tekrar saldırı düzenledikçe onları yok eden edinsel bağışıklık sistemine bağlıdır. Adaptif immün yanıt yeni bir patojene

ilk maruziyette yavaştır çünkü bu yanıtta B ve T hücrelerinin spesifik klonları aktive edilmeli ve büyümelidir. Etkili yanıt oluşabilmesi için bir hafta kadar zaman gerekebilirken buna karşın bir saatte ikiye katlanan tek bir bakteri, tek bir günde milyonlarca mikroorganizmayla enfeksiyona neden olabilmektedir. Bu nedenle ilk kritik saatler ve yeni patojenlere maruz kalma günlerinde enfeksiyondan korunmak için doğal bağışıklık sistemimiz işlevseldir. Doğal bağışıklık yanıtı, edinsel bağışıklık yanıtı gibi patojene özgü değildir.⁴³ Doğal bağışık yanıtta ilk sırada epitelyal bariyerler bulunmaktadır.⁴⁴

Konak ile epitelyal bariyeri geçen mikroorganizmalar veya bunların ürünleri arasındaki ilk temas makrofajlar ve epitel hücrelerinde TLR (toll-like reseptör)'lerin aktivasyonu ve komplemanın alternatif yolağının veya mannoz bağlayıcı lektin yolağının aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Sonuçta sitokinler (örn. IL-12, TNF- α ve IL-1), kemokinler ve kompleman kaskadının ürünleri de dahil olmak üzere ortaya çıkan aktivasyon sinyalleri hem hücresele (NK hücreleri ve fagositleri) hem de hümorele (antimikrobiyal peptidler ve membran atak kompleksi) efektörleri harekete geçirir.⁴⁵

2.2.1.1. NK Hücreleri (Natural Killer Hücreler, Doğal Öldürücü Hüclerler)

NK hücreleri kemik iliğinden kaynaklanmaktadır ve bütün lenfosit popülasyonunun %10-20'sini oluştururlar. Doğal immün yanıtta görevli olmakla birlikte insanı viral enfeksiyon ve tümör hücrelerinden korumada önemli role sahiptirler.²



Şekil 3. NK hücresi; olgun eritrositten biraz daha büyük, nükleus/sitoplazma oranı fazla, yuvarlak ve olgun nükleus, sitoplazmada bazı granüller olabilir ve nucleolus bulunmamakta⁴⁶

NK hücreleri yüzeylerinde antikor veya T hücre reseptörü bulundurmazlar. Sitotoksikite NK hücrelerinin en iyi karakterize edilmiş efektör fonksiyonudur ve hedefler arasında tümör hücreleri, viral olarak enfekte olmuş hücreler, hücre içi bakteri patojenleriyle enfekte olmuş hücreler ve daha yakın zamanda bildirilen olgunlaşmamış dendritik hücreler yer alır.⁸ NK hücreleri aynı zamanda interlökin (IL)-3 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi hematopoietik faktörler, tümör nekroz faktör (TNF)- α , düzenleyici sitokinlerden olan transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β ve interferon (IFN)- γ dahil birçok sitokini üretir.⁴⁷ Bu hücrelerin hedef hücreyi yok etme yeteneği daha önce karşılaşmış ve karşılaşmamalarından etkilenmez ve doğal öldürücü adını buradan alır. Belirli sitokinler ile temas sonrasında, virüslerle enfekte olmuş veya anormal antijen bulunduran kanser hücreleriyle karşılaştıkları zaman aktifleşirler.⁴⁸ Aktifleşen NK hücreleri hedef hücrelere doğru kendi sitolitik granüllerini, perforin ve granzim içeriğini serbest bırakır. Bu sayede hedef hücrenin apoptozunu başlatmış olur.⁴ NK hücreler, kendi üzerlerinde bulunan KIR adı verilen reseptörlerin ligandları ile etkileşimi sonucu sitotoksik aktivitelerini düzenler.⁵ NK hücrelerinin aktivitesiyle ilgili “missing-self” kavramı ortaya atılmıştır. “Missing-self” kavramı NK hücrelerinin MHC-1 ekspresyonu eksik olan tümör hücrelerini hedeflediği mekanizmayı tanımlamakta ve bu mekanizma organizmanın kendi dokularını başka dokulardan ayırt etme yeteneğinin NK kaynaklı temelini oluşturmaktadır.⁴⁹ Bu hipoteze göre kendi MHC sınıf-1 molekülü

için aynı kökenli inhibitör reseptör ifade eden NK hücreleri, kendi MHC sınıf-1 molekülü eksik veya azalmış olanları algılamaktadır.⁵⁰

HLA sınıf-1'e spesifik reseptörler KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) ailesi ve NKG2 genlerinin lektin benzeri reseptör ailesi tarafından ve ek MHC sınıf-1 reseptörleri LIR gen ailesi tarafından kodlanmaktadır.⁵¹ Kromozom 6 üzerinde bulunan MHC'nin polimorfik genlerinin ürünlerinden olan HLA sınıf I moleküllerinin spesifik motiflerini KIR'lar tanımaktadır.⁵²

2.2.1.1.1. KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptor)

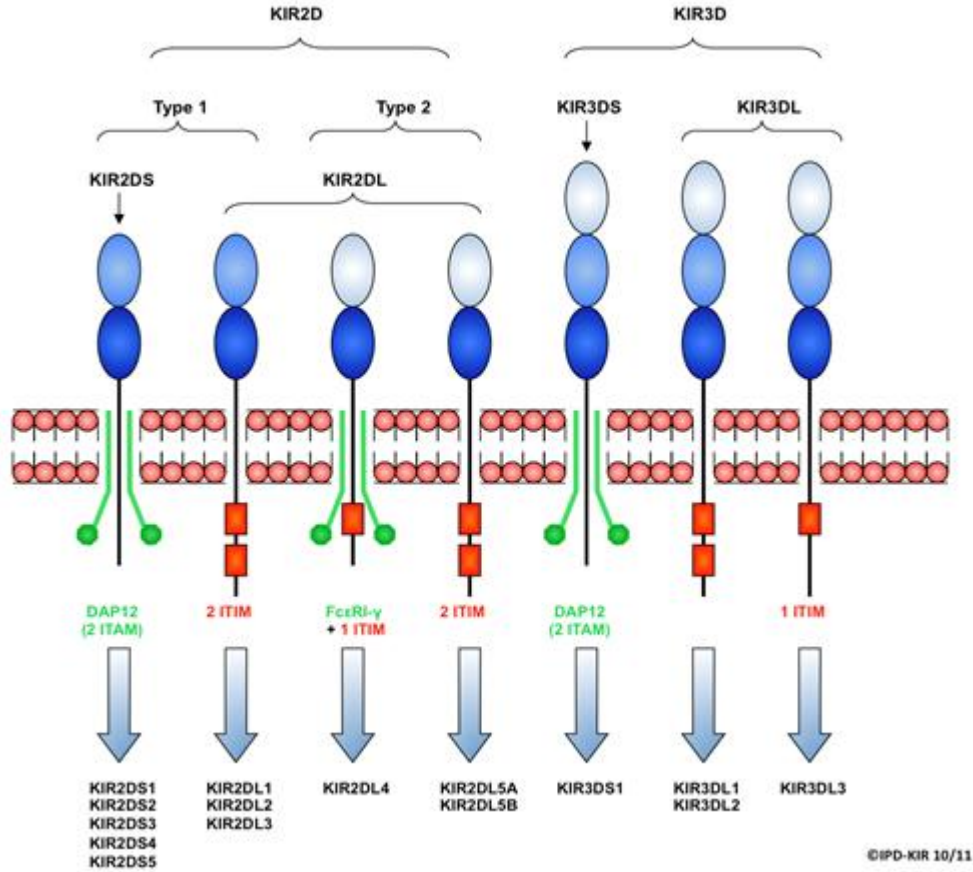
KIR'lar NK hücreleri ve CD8 lenfositleri tarafından ifade edilen düzenleyici reseptörlerdir. Bu reseptörler hücrel sitotoksiteyi sağlamak için HLA sınıf I molekülleri ile hedef hücreleri belirler. Dikkat çekici şekilde allelik polimorfizm gösterir. Bu polimorfik varyasyon HLA seçiciliğini ve ligand affinitesini değiştirerek NK hücrelerinin bağışıklık yanıtını etkileyebilir.⁵³ HLA sınıf I molekülleri ile angaje olduktan sonra, KIR'lar NK hücresi aktivasyonunu ve fonksiyonunu bloke eder. HLA sınıf I moleküllerinden yoksun hücreler, birkaç aktive edici NK reseptörünün baskın etkisinden dolayı hemen NK hücreleri tarafından imha edilir.⁵⁴

KIR'ları kodlayan genler 19q13.4 lokusunda bulunmaktadır.⁶ Günümüzde 14 adet KIR geni (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5A/KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1, KIR3DS1, KIR3DL2, KIR3DL3) ve 2 adet psödojen (KIR2DP1, KIR3DP1) mevcuttur.⁷ KIR genotipleri inhibitör ve aktivatör gen içeriklerine göre A ve B olarak adlandırılan iki ana geniş haplotip olarak düzenlenir. Dört çerçeve geninini (KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR3DP1) hem A hem de B haplotipi paylaşır. Haplotip A KIR2DL1, KIR2DL3, KIR2DS4, KIR3DL1 ile birlikte çerçeve genlerinin de olduğu 8 geni içerir. Aktive edici KIR genleri KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS5 ve KIR3DS1 ile inhibitör KIR'ları kodlayan genler olan KIR2DL5A, KIR2DL5B ve KIR2DL2 haplotip B'de temsil edilmektedir.⁸

2.2.1.1.1.1. KIR Yapısı

KIR2D iki adet, KIR3D ise üç adet immunoglobulin domainine sahiptir. KIR'ların inhibitör ve stimülatör işlevleri olan alt aileleri bulunmaktadır.⁵⁵ İnhibitör işlevi olan

KIR'lar inhibitör sinyal iletimine yol açan ITIM (immün tirozin-tabanlı inhibitör motif) taşıyan uzun sitoplazmik kuyrukları bulundurmaktadır. Bu KIR allelleri KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR3DL2'dir. Stimülatör özellikleri olan KIR allelleri KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DS1'dir ve stimülatör özellik kazandıran kısa sitoplazmik kuyruk mevcuttur.^{56,57}

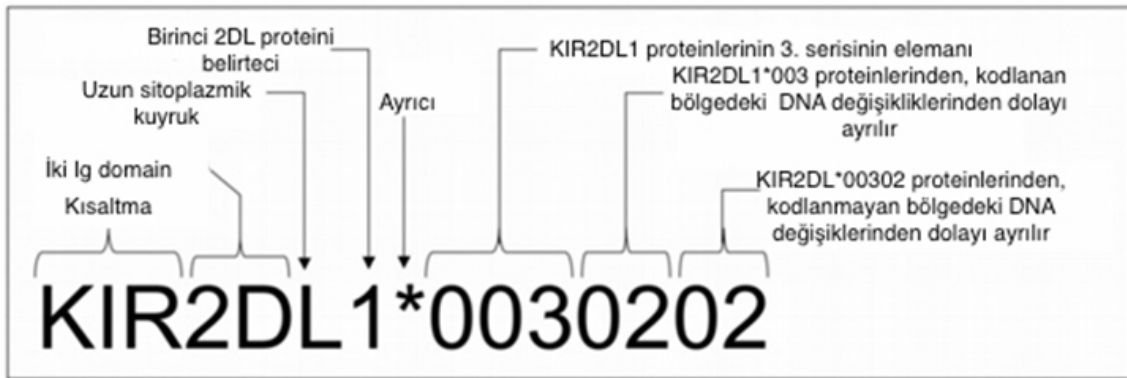


Şekil 4. KIR'ların yapısı⁵⁸

2.2.1.1.1.2. KIR Adlandırılması

İlk tanımlanan KIR'lar inhibitör olarak bilinmekte ve o nedenle KIR kısaltması başlangıçta “killer-cell inhibitory receptor” ifadesi için kullanılmaktaydı. Bu reseptörlerin hem aktive edici hem de inhibe edici özelliklerinin bilinmesiyle birlikte KIR; “killer cell immunoglobulin-like receptor” için kısaltma olarak kullanılmaya başlandı. KIR genleri, HLA genlerinden farklı olarak HUGO GenomeNomenclature Committee (HGNC) tarafından önerilen şekilde adlandırılır.⁷ Bu adlandırmaya göre KIR kısaltmasından sonraki ilk hane KIR moleküllerinin sahip olduğu immünoglobulin

domainlerinin sayısını belirtir. Örneğin iki domainli KIR'lar KIR2D, üç domainli KIR'lar ise KIR3D olarak adlandırılır. KIR'ların altgruplarının inhibitör sinyal iletimine yol açan ITIM taşıyan uzun sitoplazmik kuyrukları bulunmaktadır ve bunlar domain sayısının yanına ilave edilen "L" harfi ile gösterilir (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3). Kısa sitoplazmik kuyruk ise stimülatör fonksiyonlara sahiptir ve "S" harfi ile gösterilir (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5 ve 3DS1). KIR2DP1 ve KIR3DP1 ise yukarıda belirtilen bir gruba dahil edilmeyip, psödogen olarak kabul görmektedir. Psödogenler ise, domain sayısının yanına eklenen "P" harfi ile gösterilir.⁵⁹



Şekil 5. KIR Allel Adlandırılması⁶⁰

2.2.2. Adaptif İmmün Sistem

Adaptif immünite sırasıyla hüморal ve hücre sel yanıtlara aracılık eden B ve T lenfositlerinden oluşur.⁶¹ Hücre sel immünite de görev alan T hücreleri, B hücreleri tarafından yapılan antikor üretimine yardımcı olurlar ve antijen spesifik hücre aracılı bağışıklığın elemanıdır. Antijen spesifik hücre aracılı bağışıklık; patojen ve anormal diferansiyasyon sergileyen hücrelerle enfekte hücrelerin eliminasyonunda önemlidir; aynı zamanda allojenik hücreleri yok eder.⁶²

Hüморal immüntenin ana bileşeni olan B hücreleri kendi yüzey immüno globulinlerini üretir. B hücreleri daha sonra plazma hücrelerine farklılaşarak kanda ve sekresyonlarda immüno globulin üretir. Bu immüno globulinler hüморal bağışıklığın araçlarıdır. B hücreleri enfeksiyonlarla mücadele etmek ve gelecekteki enfeksiyonları engellemek için antikor üretmek suretiyle antijen maruziyetine tepki verirler.⁶¹

2.3. KIR ve Hematolojik Maligniteler

NK hücreleri yalnız virüsle enfekte olmuş hücrelerin öldürülmesi özelliğine sahip değil, aynı zamanda lenfoblastik veya miyeloid hematolojik malignitelere; over, meme ve kolon kanseri gibi katı tümörlere karşı antitümör sitotoksiste gösterme yeteneğine de sahiptir.³

NK hücre aktivasyonu, reseptörler tarafından alınan aktive ve inhibe edici sinyal arasındaki karmaşık dengeye bağlıdır. Çoğu inhibitör reseptörler farklı HLA-I molekülleri için spesifiktir. Normal şartlarda, normal hücreler üzerindeki HLA-I moleküllerinin tetiklediği yüksek önleyici sinyallerle dengelenen aktive edici reseptörlerin düşük bağlanması NK hücrelerinin kendiliğinden reaktifliğini önler. Tümör ilişkili NK hücre aktivasyonu hedef hücreler tarafından eksprese edilen NK hücre ligandlarına bağlıdır. Tümör hücrelerinin NK hücreleri tarafından görülebilmesi için aktivatör reseptörlere yönelik ligand eksprese etmeleri ya da HLA-I moleküllerinin düşük ekspresyonuyla inhibitör reseptörlerin tetiklenmesini zayıflatmaları gerekmektedir. Tümör hücreleri immünomodülatör moleküller salgılayarak da immün cevapsızlık oluşturmaktadır. Bunlardan dolayı tümörle ilgili parametreler NK hücre aktivasyonunu güçlü bir şekilde kontrol etmektedir.⁶³

KIR allelik polimorfizmi, KIR haplotipleri, HLA-B ve C ligand polimorfizmi ve genlerin klonal ekspresyonundaki varyasyon ile birçok farklı seviyede ligandların NK hücre reseptörleri tarafından tanınması değişebilir. Aktive edici ve inhibe edici reseptörler arasındaki oran, ilgili ligandlarla bağlanma kuvveti ve oluşturulan sinyaller arasındaki denge NK hücrelerinin sağlık ve hastalığındaki davranışlarını belirler. Diğer neoplastik hastalıklara benzer şekilde, blast proliferasyonunda normal hematopoietik hücrelerin transformasyonunu tetikleyen kesin etiyopatogenik mekanizmalar aydınlatılamamıştır. Neoplastik hücrelerin genişlemesi ve hematolojik malignansi gelişimi, bağışıklık sisteminin blastik hücrelere saldırma kabiliyetine veya başarısızlığına oldukça bağlıdır. Başlangıçta "*in vitro*" çalışmalarla belirlenen NK hücrelerinin antitümör potansiyeli, anti-lösemik bağışıklık yanıt önemli rollerini ortaya koymaktadır.⁶⁴ Lösemili hastaların periferik kanında NK hücrelerinin sitotoksitesinin azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir.⁶⁵ NK hücrelerinin sitotoksitesinin azalması çeşitli mekanizmalarla olmaktadır: lösemik blastlarda artmış MHC sınıf-1 ekspresyonu; lösemik blastlar üzerinde NKG2D, NCR ve KIR gibi çeşitli uyarıcı NK hücre

reseptörlerinin ligandlarının azalmış ekspresyonu; lösemi hastalarının NK hücreleri üzerindeki stimülatör reseptörlerin azaltılmış ekspresyonudur.⁶⁶

KIR ile HLA sınıf-1 molekülleri arasındaki etkileşim, NK hücre fonksiyonunun düzenlenmesi için önemlidir.⁶⁷ Hem KIR'ları hem de HLA ligandlarını kodlayan gen kompleksleri son derece yüksek polimorfizm göstermektedir. NK hücre inhibisyonunun derecesi eksprese edilen allelik formlara göre değiştiği için NK hücre toleransı kişiler arası farklılık göstermektedir. NK hücre toleransının bozulması lösemik blastları öldürmek için ön koşul olabilmektedir.⁶⁸ KML kronik fazdan akselere ve blastik faza ilerledikçe NK'ların litik fonksiyonları, klonojenik frekansı ve fonksiyonel kapasiteleri azalır.⁶⁹

2.3.1. AML'li hastalarda KIR

40 AML ve 38 ALL tanılı hastanın dahil olduğu İranlı kohort grubu, 200 kontrol grubuyla KIR genleri açısından karşılaştırılmış. AML tanılı hastalarda KIR2DS3 ve KIR3DS1 genleri kontrol grubuna göre düşük frekanslı saptanmıştır. Bu düşük frekans KIR2DS3 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş iken, KIR3DS1 için anlamlı bulunmamıştır. AML hastalarında inhibitör KIR HLA daha fazla, aktivatör KIR HLA daha az olma eğiliminde gözlenmiştir. Ama bu durum tüm hastalarda bulunamamıştır.⁷⁰

Sugiokave arkadaşları 39 hematolojik hastalığı olan kişiler ve 136 sağlıklı aile üyelerini çalışmaya almıştır. Kemik iliği transplantasyon endikasyonu olan AML ve KML'nin de dahil olduğu çeşitli hematolojik hastalıklara olan kişiler dahil edilmiştir. Sonuç olarak çerçeve genleri KIR3DL3, KIR3DP1, KIR2DL4 ve KIR3DL2 tüm örneklerde pozitif saptanmıştır. Hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında; inhibitör genlerden KIR2DL2 ve KIR2DL5, aktive edici genlerden KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3 sağlıklı grupta hastalarda olduğundan daha sık bulunmuştur. AML olan hastalarda, ALL olanlara kıyasla KIR2DS3 anlamlı derecede daha sık saptanmıştır. Hastalarda haplotip A'nın daha yüksek bir frekansta olduğu gözlemlenmiştir.⁷¹

2.3.2. KML'li hastalarda KIR

236 lösemi hastası ve 239 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada çerçeve genleri bütün hasta ve kontrol grubunda ifade edilmiştir. KIR2DL1, 2DL3, 3DL1 ve 2DP1 hasta ve kontrol grubunda en yaygın genler olarak bulunmuştur. Aktivatör genlerden KIR2DS4 frekansı kontrol grubuna göre KML'li hastalarda

dahayüksek, KIR2DS3 frekansı ALL grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.⁷²

Majör moleküler yanıt elde edildikten sonra tirozin kinaz inhibitörü tedavisini bırakan 36 KML hastasında KIR ve insan lökosit antijeni (HLA) genotipleri araştırılmıştır. KIR haplotip A için homozigot olan hastalarda toplam tedavisiz remisyon anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Genç yaş, Bx haplotipi ve HLA-Bw4 mevcut KIR3DS1/KIR3DL1 kombinasyonu relaps ile anlamlı derecede ilişki olarak gözlenmiştir.⁷³

Dasatinib tedavisi alan 191 hasta KIR genotipleri açısından araştırılmıştır. Birinci basamak tedavi olarak dasatinib alan hastalarda inhibitör KIR2DL5A, 2DL5B ve 2DL5all genlerinin yokluğu 12 aylık zaman noktasında moleküler yanıtın iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak iki aktivasyon KIR geni 2DS1 ve 2DS2 ile aynı eğilim görülmüştür.⁷⁴



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışma grubuna Mayıs 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalları polikliniklerinde miyeloid lösemi ile takip edilen 80 hasta dahil edildi. Bu hastaların 34'ü AML, 46'sı KML tanısı almıştı. Kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet açısından hasta grup ile uyumlu Çukurova Tıp Fakültesine kayıtlı, onay formu dolduran gönüllü sağlıklı 100 kişi mevcuttu. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan İşlemler Etik Kurulundan onay alındı. KML tanılı hastaların 15'i kadın, 31'i erkek ve yaş ortalaması $56.5 \pm 2,2$ yıl iken; AML'lilerin 16'sı kadın, 18'i erkek ve ortalama yaşı $52 \pm 2,8$ yıl idi.

3.2. KIR Genotiplerinin Belirlenmesi

Hastalardan genetik çalışma için EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüpe kan örneği alındı. Alınan bu örnekler çalışma gününe kadar 2-8 C'de saklandı.

1-1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne (kendi çözeltisi ile sulandırılmış) 20 µl proteaz enzimi, 200 µl kan örneği ve 200 µl tampon solüsyonu eklendi. Karışım vortekslenerek ve 56 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Karışıma 200 µl etanol (% 96-100) eklenip, 15sn vorteksleme sonrası karışım kısa bir süre santrifüj edildi. Santrifüj edilen karışım spin kolonu yerleştirilmiş toplama tüpüne boşaltılarak, 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolondaki karışım alınıp temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi ve kalan kısım atıldı. Üzerine 500 µl tampon solüsyonu eklenip, 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Spin kolonu yeni bir yerleştirme tüpüne yerleştirilerek ve kalan kısım atıldı. Karışıma 500 µl tampon solüsyonu ekleyip karışım 14000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. Spin kolonu 2 ml'lik toplama tüpüne yerleştirildi ve bir dakika santrifüj edildi. Spin kolon 1,5 ml'lik temiz ependorf tüpe yerleştirilerek içine 200 µl tampon solüsyonu veya distile su kondu. Oda ısısında bir dakika bekletildi ve 8000 rpm'de bir dakika santrifüj edilerek DNA izolasyon işlemi tamamlandı.

3.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu lökositlerden elde edilen DNA'nın analiz yapılacak bölgesinin belli miktarda çoğaltılması işlemidir. PCR işlemi; DNA'nın bu bölgesinin iki ucuna özgü sentetik primer (öncül)'ler, Taq polimeraz ve deoksi nükleotid trifosfatlar (dNTP) kullanılarak yapılmaktadır. DNA polimeraz görevini Taq polimeraz üstlenmektedir. PCR denatürasyon, yapışma (annealing) ve zincir uzaması (extension) olmak üzere üç aşamadan oluşur. İlk aşama olan denatürasyonda yüksek ısı etkisiyle çift sarmal DNA ikiye ayrılır. İkinci aşama olan yapışmada sıcaklık düşürülerek primerlerin kendilerini tamamlayıcı DNA dizilerine bağlanmaları sağlanır. Son aşama olan uzamada ise Taq polimeraz etkisiyle ortamda bulunan dNTP'ler primerlere eklenerek DNA zincirleri sentezlenir. Bu döngünün tekrarlanması ile istenen DNA bölgesi çoğaltılmış olur.

3.2.2. SSO Yöntemiyle KIR Tiplendirilmesi

PCR ile amplifiye edilmiş örneklerdeki KIR allellerini saptamak için sekans spesifik oligonükleotidleri (SSOs) kullanılır. KIR-SSO tiplendirme prosedürü; işaretli tek sarmallı PCR ürünlerinin SSO problemlerine hibridazyonuna dayanmaktadır. SSO tiplendirme yönteminde kullanılan farklı problemlerin herbiri amplifiye DNA'ların içindeki allel veya allel gruplarına özgül olan dizilere karşı homologtur. Başka bir şekilde ifade etmek gerekirse de problemlerin herbiri amplifiye DNA'da bulunan veya bulunmayan tamamlayıcı bölgelerle hibridize olmaları için tasarlanmıştır. SSO tiplendirilmesinden elde edilen sonuçların analizi ile amplifiye DNA'daki özel DNA dizilerinin varlığı veya yokluğu saptanabilir ve örnekteki olası alleller tanımlanabilir.

3.2.3. A ve B Haplotiplerinin Saptanması

KIR geninin yokluğu (-) resesif olduğu için bireylerde genin (-,+) ve (+,+) olduğu durumlar aynı sonucu vermektedir. Hastalarda 2DL2, 2DL5, 3DS1, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5 genlerinden herhangi biri mevcutsa hastalar genotip B olarak eğer bu genlerden hiçbiri mevcut değil ise genotip A olarak kabul edildi.⁷⁵

3.3.İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarında her KIR geninin frekansı direkt sayım ile elde edildi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki frekans dağılımları Pearson Chi-Square ile yapıldı. İstatiksel veriler IBM SPSS Statistics version 21 ile hesaplandı. *P* değerlerinin 0,05 ve altında bulunduğu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar medyan±SEM olarak verilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında takip edilen 34 AML, 46 KML hastası dahil edildi. AML tanılı hastaların ortalama yaşı $52\pm 2,8$ yıl, KML'lilerin $56,5\pm 2,2$ yıl, kontrol grubunun ise $53\pm 1,2$ yıldır. Hasta gruplar ile kontrol grubu arasında yaş bakımından anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$). Hasta grupta 31 kadın, 49 erkek mevcutken kontrol grubunda 39 kadın, 61 erkek mevcuttu. Cinsiyet bakımından da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

Hastaların demografik özellikleri Tablo3'te verilmektedir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler

	KML (n=46)	AML (n=34)	KONTROL (n=100)
Yaş (yıl)	$56,5\pm 2,2$	$52\pm 2,8$	$53\pm 1,2$
Cins (K/E)	15/31	16/18	39/61
Hemoglobin (g/dl)	$11,3\pm 1,9$	$8,2\pm 1,9$	
Beyaz küre (/ μ l)	100.000 ± 18.266	27.890 ± 11.611	
Platelet (/ μ l)	412.000 ± 30.580	69.500 ± 10.356	
Hastalık süresi* (ay)	$47\pm 8,6$	$17\pm 3,4$	

*Tanıdan itibaren son duruma kadar geçen süre

Çalışmamıza dahil edilen KML hastalarının ilk tanı anındaki fizik muayene bulgularından splenomegali % 60,9, hepatomegali % 23,9 oranında görülürken; AML hastalarında splenomegali % 17,6, hepatomegali % 14,7 oranında görüldü.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda KIR genlerinin ve genotiplerinin frekansları

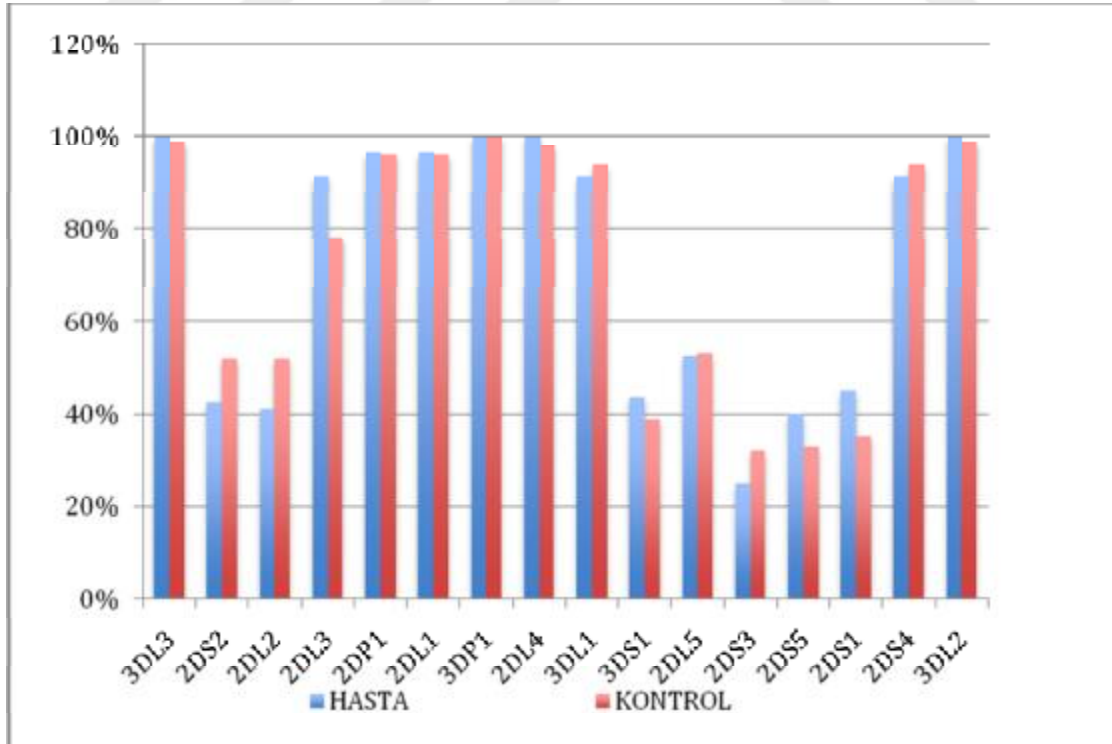
	Hasta (n=80)	Kontrol (n=100)	P Değeri
<i>KIR genleri (n, %)</i>			
2DL1	77 (96.3)	96 (96)	$P>0.05$
2DL2	33 (41.3)	52 (52)	$P>0.05$
2DL3	73 (91.3)	78 (78)	$P=0.016$
2DL4	100 (100)	98 (98)	$P>0.05$
2DL5	42 (52.5)	53 (53)	$P>0.05$
3DL1	73 (91.3)	94 (94)	$P>0.05$
3DL2	100 (100)	99 (99)	$P>0.05$
3DL3	100 (100)	99 (99)	$P>0.05$
2DS1	36 (45)	35 (35)	$P>0.05$
2DS2	34 (42.5)	52 (52)	$P>0.05$
2DS3	20 (25)	32 (32)	$P>0.05$
2DS4	73 (91.3)	95 (95)	$P>0.05$
2DS5	32 (40)	33 (33)	$P>0.05$
3DS1	35 (43.8)	39 (39)	$P>0.05$
2DP1	77 (96.3)	96 (96)	$P>0.05$
3DP1	100 (100)	100 (100)	$P>0.05$
<i>KIR genotipleri (n, %)</i>			
AA	29 (36.3)	30 (30)	$P>0.05$
Bx	51 (63.7)	70 (70)	$P>0.05$

Çerçeve genleri (KIR3DL3, KIR3DP1, KIR2DL4, KIR3DL2) bütün hastalarda mevcuttu. Kontrol grubunda ise KIR3DL3 % 99, KIR3DP1 % 100, KIR2DL4 % 98, KIR3DL2 % 99 oranında görüldü. Çerçeve genlerinden sadece KIR3DP1 hasta ve kontrol grubundaki bütün bireylerde görüldü. Kalan KIR gen frekanslarının hastalar arasında dağılımında; KIR2DL2 (% 41,3), KIR2DL5 (% 52,5), KIR2DS1 (% 42,5), KIR2DS3(%25), KIR2DS2 (% 42,5), KIR2DS5 (% 40) ve KIR3DS1 (% 43,8) gibi düşük frekanslar gösterdi. Hasta grubunda daha yüksek frekans gösteren KIR genleri ise: KIR2DL1 (% 96,3), KIR2DL3 (% 91,3), KIR2DP1 (% 96,3), KIR2DS4(% 91,3) ve KIR3DL1 (% 91,3) idi.

KIR2DL2, 2DS2, 2DS3 genleri hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

KIR2DL3, 2DS1, 2DS5 frekansları hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek saptandı. KIR2DS1 ve 2DS5 anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Sadece KIR2DL3 anlamlı bulundu ($P<0,05$).

Hastaların % 36,3'ü AA, % 63,7'si Bx genotipindeydi. AA ve Bx genotipi açısından hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($P=0,375$).



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu KIR genlerinin dağılımının karşılaştırma grafiği

Tablo 5. Miyeloid lösemili hastalarda KIR genotip profili

	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	3DL2	Haplotip grubu	Genotip ID	Sayı	%	
1	100%	%42.5	%41.3	%91.3	%96.3	%96.3	100%	100%	%91.3	%43.8	%52.5	25%	40%	%42.5	%91.3	100%	AA	1	29	%36.3	
2																	Bx	2	9	%11.3	
3																	Bx	3	9	%11.3	
4																	Bx	4	4	5%	
5																	Bx	5	5	%6.3	
6																	Bx	6	3	%3.8	
7																	Bx	7	2	%2.5	
8																	Bx	8	1	%1.3	
9																	Bx	9	1	%1.3	
10																	Bx	10	1	%1.3	
11																	Bx	14	1	%1.3	
12																	Bx	15	1	%1.3	
13																	Bx	27	1	%1.3	
14																	Bx	69	2	%2.5	
15																	Bx	70	2	%2.5	
16																	Bx	71	1	%1.3	
17																	Bx	72	2	%2.5	
18																	Bx	73	2	%2.5	
19																	Bx	75	2	%2.5	
20																	Bx	81	1	%1.3	
21																	Bx	106	1	%1.3	
																		Toplam	80		

Çerçeve genleri gri, aktive edici genler kırmızı, inhibe edici genler yeşil ve psödogenler sarı renkle gösterilmiştir.

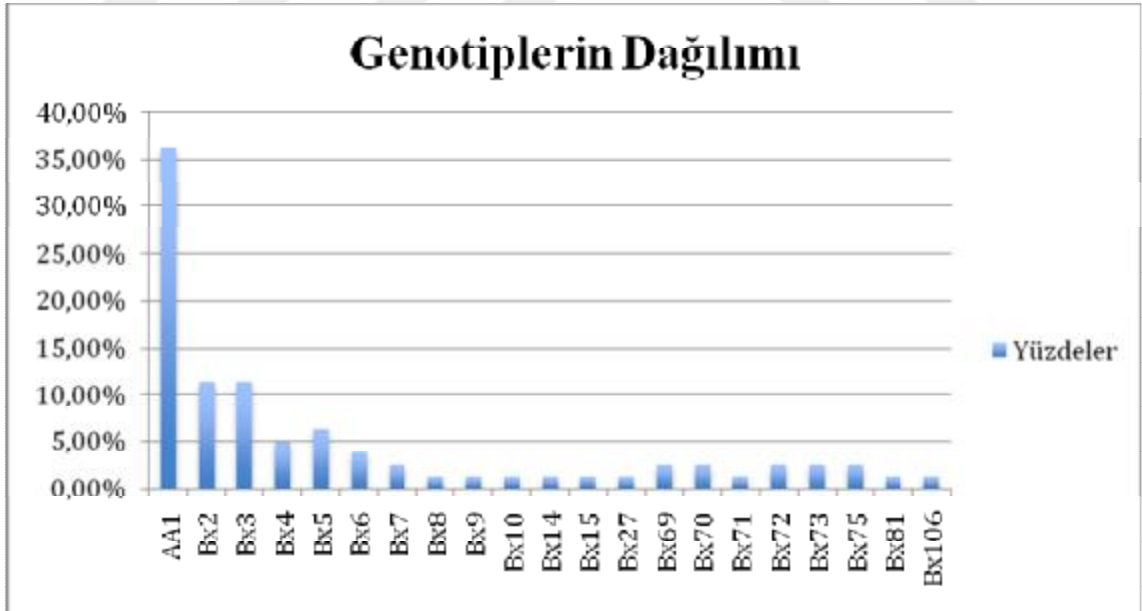
80 hastadan oluşan grupta 21 farklı genotip bulundu. AA haplotipinde bir genotip saptandı bu genotip AA1 idi. Bx haplotipinde ise; Bx 2-3-4-5-6-7-8-9-10-14-15-27-69-70-71-72-73-75-81-106 olmak üzere 20 farklı genotip gözlemlendi.

Hastaların % 36,3'ünde AA1 genotipi görüldü. Bx2 (% 11,3) ve Bx3 (% 11,3) diğer Bx genotiplerine göre daha sık görüldü.

Bizim hasta grubunda üç (% 3,8) hastada 16 KIR geninin hepsi bulunmaktaydı. 16 KIR genini de içerenler genotip Bx6 olarak adlandırılmaktadır. Bx6 genotipli hastaların iki tanesi AML, bir tanesi KML idi.

Tablo 6. Miyeloid lösemili hastalarda genotipik özellikler

Genotip	Genotip sayısı	Kişi sayısı	%
AA	1	29	36.3
BX	20	51	63.7
Toplam	21	80	100

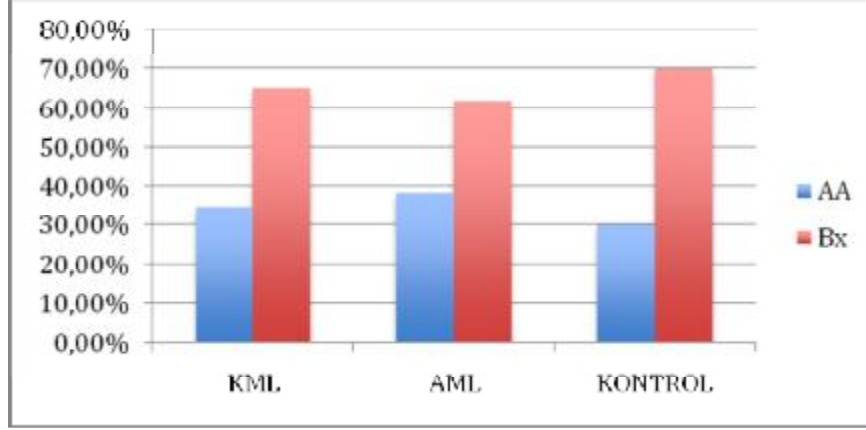


Şekil 7. Miyeloid lösemilerde genotiplerin dağılımı

Tablo 7. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda KIR genlerinin ve genotiplerinin frekansları

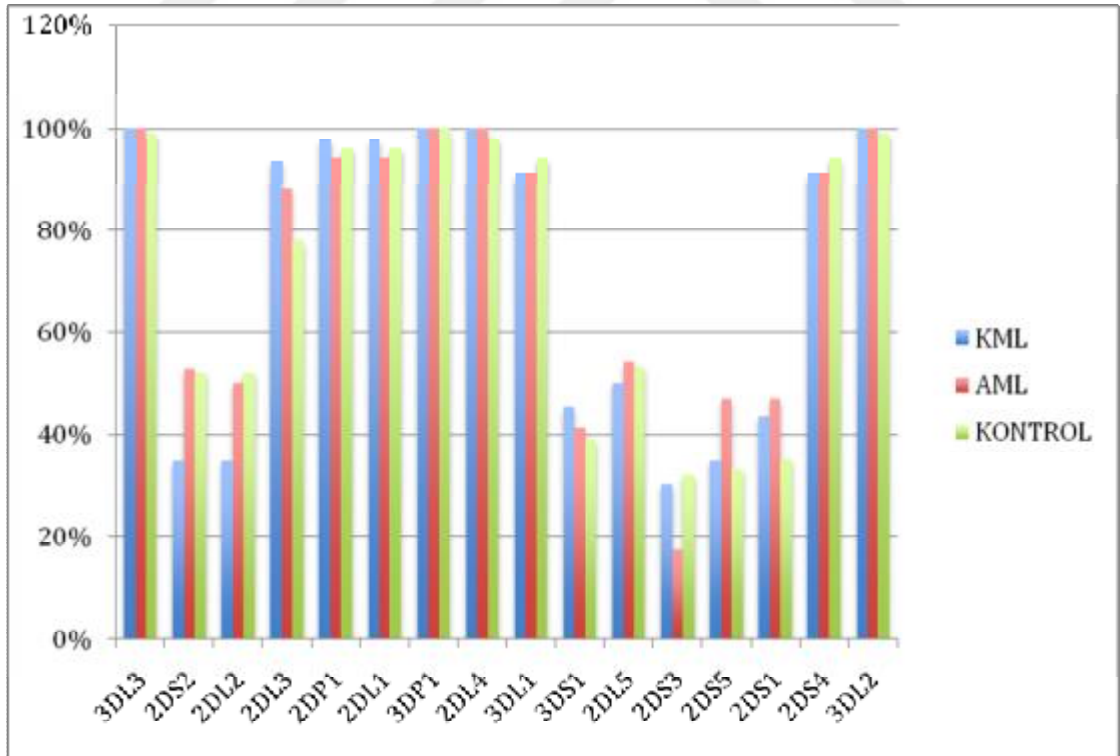
	KML (n=46)	AML (n=34)	Kontrol (n=100)	P Değeri
<i>KIR genleri (n, %)</i>				
2DL1	45 (97.8)	32 (94.1)	96 (96)	$P>0.05$
2DL2	16 (34.8)	17 (50)	52 (52)	$P=0.053^a$
2DL3	43 (93.5)	30 (88.2)	78 (78)	$P=0.021^a$
2DL4	46 (100)	34 (100)	98 (98)	$P>0.05$
2DL5	25 (54.3)	17 (50)	53 (53)	$P>0.05$
3DL1	42 (91.3)	31 (91.2)	94 (94)	$P>0.05$
3DL2	46 (100)	34 (100)	99 (99)	$P>0.05$
3DL3	46 (100)	34 (100)	99 (99)	$P>0.05$
2DS1	20 (43.5)	16 (47.1)	35 (35)	$P>0.05$
2DS2	16 (34.8)	18 (52.9)	52 (52)	$P=0.053^a$
2DS3	14 (30.4)	6 (17.6)	32 (32)	$P>0.05$
2DS4	42 (91.3)	31 (91.2)	95 (95)	$P>0.05$
2DS5	16 (34.8)	16 (47.1)	33 (33)	$P>0.05$
3DS1	21 (45.7)	14 (41.2)	39 (39)	$P>0.05$
2DP1	45 (97.8)	32 (94.1)	96 (96)	$P>0.05$
3DP1	46 (100)	34 (100)	100 (100)	$P>0.05$
<i>KIR genotipleri (n, %)</i>				
AA	16 (34.8)	13 (38.2)	30 (30)	$P>0.05$
Bx	30 (65.2)	21 (61.8)	70 (70)	$P>0.05$

^aKML ile kontrol grup karşılaştırıldığında



Şekil 8. KML, AML ve kontrol grubunda genotip dağılımı

KML ve AML grubunda çerçeve genleri hastaların hepsinde mevcuttu. Çerçeve genlerinden sadece KIR3DP1 üç grupta da bütün bireylerde saptandı. AA genotipi; KML’de % 34,8, AML’de % 38,3, kontrol grubunda % 30 oranında görüldü. Bx genotipleri ise; KML’de % 65,2, AML’de % 61,8, kontrol grupta ise % 70 oranında bulundu. Tüm gruplarda Bx genotipleri AA’ya göre yüksek oranda saptandı.

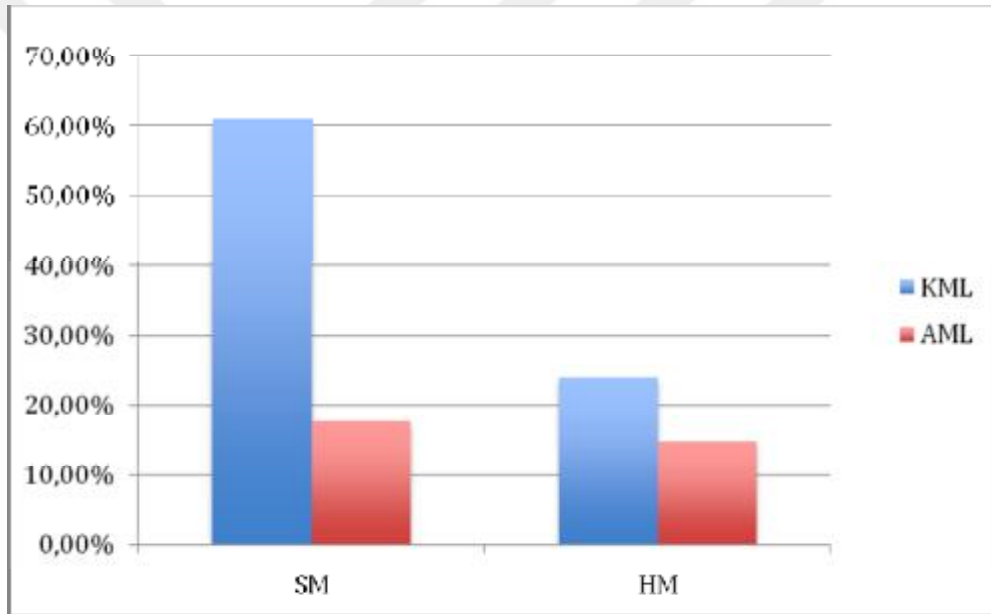


Şekil 9. KML, AML ve kontrol grubu KIR genlerinin dağılımının karşılaştırma grafiği

KML hastalarında kontrollere göre KIR2DL2, KIR2DS2 düşük; KIR2DL3, KIR2DS1 ve KIR3DS1 ise yüksek oranda saptandı. KML’de KIR2DL3 ($P=0,021$) yüksekliği; KIR2DL2 ($P=0,053$) ve KIR2DS2 ($P=0,053$) düşüklüğü anlamlı bulundu. KIR2DS1 ($P=0,326$) ve KIR3DS1 ($P=0,448$) ise anlamlı bulunmadı.

AML’de kontrol gruba göre KIR2DS3 frekansı düşük saptanırken; KIR2DL3, KIR2DS1 ve KIR2DS5 ise yüksek saptandı. İki grup arasında KIR genlerinin frekanslarında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$)

KML’de AML’ye göre KIR2DL2, KIR2DS2 ve KIR2DS5 düşük; KIR2DS3 ise yüksek oranda saptandı. İki grup arasında KIR genlerinin frekansları arasında fark anlamlı bulunmadı ($P>0,05$).



Şekil 10.Lösemili hasta grubunda organomegali

KML ile AML karşılaştırıldığında KML’de splenomegali ($P<0,05$) AML’ye göre anlamlı bulunurken; iki grup arasında hepatomegalide ($P>0,05$) anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8. KML hastalarının KIR genotip profili

	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	3DL2	Haplotip	Genotip	Sayı	%	
	100%	%34.8	%34.8	%93.5	%97.8	%97.8	100%	100%	%91.3	%45.7	%54.3	%30.4	%34.8	%43.5	%91.3	100%	grubu	ID			
1																	AA	1	16	%34.8	
2																	Bx	2	8	%17.4	
3																	Bx	3	3	%6.5	
4																	Bx	4	2	%4.3	
5																	Bx	5	4	%8.7	
6																	Bx	6	1	%2.2	
7																	Bx	7	2	%4.3	
8																	Bx	8	1	%2.2	
9																	Bx	14	1	%2.2	
10																	Bx	15	1	%2.2	
11																	Bx	27	1	%2.2	
12																	Bx	70	1	%2.2	
13																	Bx	71	1	%2.2	
14																	Bx	72	1	%2.2	
15																	Bx	75	2	%4.3	
16																	Bx	81	1	%2.2	
																		Toplam	46		

Çerçeve genleri gri, aktive edici genler kırmızı, inhibe edici genler yeşil ve psödogenler sarı rankle gösterilmiştir.

Tablo 9. AML hastalarının KIR genotip profili

	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	3DL2	Haplotip	Genotip	Sayı	%
	100%	%52.9	50%	%88.2	%94.1	%94.1	100%	100%	91.2%	%41.2	50%	%17.6	%47.1	%47.1	%91.2	100%	grubu	ID		
1																	AA	1	13	%38.2
2																	Bx	2	1	%2.9
3																	Bx	3	6	%17.7
4																	Bx	4	2	%5.9
5																	Bx	5	1	%2.9
6																	Bx	6	2	%5.9
7																	Bx	9	1	%2.9
8																	Bx	10	1	%2.9
9																	Bx	69	2	%5.9
10																	Bx	70	1	%2.9
11																	Bx	72	1	%2.9
12																	Bx	73	2	%5.9
13																	Bx	106	1	%2.9
																	Toplam	34		

Çerçeve genleri gri, aktive edici genler kırmızı, inhibe edici genler yeşil ve psödogenler sarı rankle gösterilmiştir.

Hasta grupta KIR genleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında kadınlarda inhibitor genlerden 2DL2 ($P=0,015$), 2DL5 ($P=0,030$) ve aktivatör genlerden 3DS1 ($P=0,012$), 2DS1 ($P=0,005$), 2DS2 ($P=0,025$), 2DS5 ($P=0,009$) erkeklere göre anlamlı bulunurken; erkeklerde inhibitor genlerden 2DL3 ($P=0,008$) kadınlara göre anlamlı bulundu ($P<0,05$). Hasta grupta diğer KIR genlerinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). Kontrol grubu KIR genleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadın ile erkek cinsiyet arasında gen frekanslarında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

Haplotipler hasta grupta kadın ve erkek cinsiyetleri arasında karşılaştırıldığında, B kadınlarda erkeklere göre anlamlı bulundu ($P=0,012$). Kontrol grup haplotiplerinde ise cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

KML'li hasta grubunda KIR genleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında kadınlarda inhibitörlerden 2DL5 ($P=0,015$) ve aktivatörlerden 3DS1 ($P=0,009$), 2DS1 ($P=0,004$), 2DS5 ($P=0,012$) mevcudiyeti erkeklere göre anlamlı bulunurken; erkeklerde 2DL3 geni ($P=0,010$) varlığı kadınlara göre anlamlı bulundu ($P<0,05$). KML grubunda kalan diğer KIR genlerinde cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$). AML tanılı hasta grubunda KIR genleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadın ile erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

KML'li hasta grubunda B haplotipi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında mevcudiyeti kadınlarda erkeklere göre anlamlı bulundu ($P=0,005$). AML grubunda ise haplotiplerde cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

KML tanılı kan alındığı zamanda majör moleküler yanıtı olan hastalar ile olmayanlar KIR genleri frekansları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

AML grubundaki hastalar tedaviye yanıtlarında KIR genleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

5. TARTIŞMA

İkisi psödogen olmak üzere toplam 16 KIR geni kromozom 19q13.4 üzerindeki lökosit reseptör kompleksinde (LCR) birleştirilir. KIR genleri içerik ve allelik polimorfizm üzerine yüksek derecede genetik çeşitlilik gösterir.⁷⁶ KIR genlerinde bireyler ve populasyonlar arasında genetik farklılıklar oluşur.⁶⁴

Yapılan çalışmalarda farklı popülasyonlarda ve çeşitli hematolojik malignite tanısı alan hastalarda KIR gen çeşitliliği araştırılmış. Bu çalışmalara örnek olarak Sugioka ve arkadaşları Brezilya'da kemik iliği transplantasyonu endikasyonu olan 39 hematolojik hastalık tanısı olan kişileri ve 136 sağlıklı aile üyelerini değerlendirmiştir. Hastalar ve sağlıklı aile üyeleri arasındaki KIR repertuar karşılaştırıldığında; inhibitor genlerden KIR2DL2 ve KIR2DL5, aktive edici genlerden de KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3 sağlıklı grupta hastalar göre daha sık bulunmuştur ($P<0,05$). Haplotip A sıklığı hasta grupta fazla gözlemlenmiştir.⁷¹

Biz de çalışmamızda miyeloid lösemi tanısı alan hastaların KIR repertuarını inceledik. Çalışmamızda çerçeve genleri olan KIR3DL3, KIR3DP1, KIR2DL4 ve KIR3DL2 tüm hastalarda gözlenmiştir. Geri kalan inhibitör ve aktivatörler KIR genleri bireyler arasında değişen frekanslarda saptanmıştır. KIR gen frekanslarının hastalar arasında dağılımında; KIR2DL2 (% 41,3), KIR2DL5 (% 52,5), KIR2DS1 (% 42,5), KIR2DS3 (%25), KIR2DS2 (% 42,5), KIR2DS5 (% 40) ve KIR3DS1 (% 43,8) düşük frekansta görüldü. Hasta grubunda yüksek frekans gösteren KIR genleri ise KIR2DL1 (% 96,3), KIR2DL3 (% 91,3), KIR2DP1 (% 96,3), KIR2DS4 (% 91,3) ve KIR3DL1 (% 91,3) idi. Hastalarımızda 21 farklı KIR genotipi bulundu. A haplotipine ait sadece AA1 genotipine rastlandı ve hasta grupta B haplotipi kontrol grupla benzer şekilde yüksek oranda saptandı.

Zhang ve arkadaşlarının 236 lösemi hastası ve 239 sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada çerçeve genleri bütün hasta ve kontrol grubunda ifade edilmiştir. KIR2DL1, 2DL3, 3DL1 ve 2DP1 genleri tüm hastalarda ve kontrollerde oranları % 95'in üzerinde olmakla birlikte yaygın bulunmuştur. Aktivatör genlerden KIR2DS4 oranı kontrol grubuna göre KML'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($P<0,001$).⁷² Çalışmamızda ise KML'de kontrol gruba göre KIR2DL2, KIR2DS2 düşük; KIR2DL3, KIR2DS1 ve KIR3DS1 ise yüksek oranda saptandı. KIR2DS1 ve KIR3DS1 ise anlamlı

bulunmazken ($P>0,05$); bu KIR'lerden KIR2DL3 ($P=0,021$) yüksekliği; KIR2DL2 ($P=0,053$) ve KIR2DS2 ($P=0,053$) düşüklüğü anlamlı bulundu.

Varbanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AML hastalarında aktivatör KIR3DS1 kontrol grup ile karşılaştırıldığında düşük frekansta olması anlamlı bulunmuştur.⁷⁷ İranlı kohort ile yapılan çalışmada ise AML tanılı hastalarda KIR2DS3 ve KIR3DS1 genleri kontrol grubuna göre düşük frekanslı saptanmış. Bu düşük frekans KIR2DS3 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş iken, KIR3DS1 için anlamlı bulunmamıştır.⁷⁰ Bizim çalışmamızda ise AML'de kontrol gruba göre KIR2DS3 frekansı düşük saptanırken; KIR2DL3, KIR2DS1 ve KIR2DS5 ise yüksek saptandı. Ancak iki grup arasında KIR genlerinin frekanslarında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Verheyden ve ark'larının Belçika'da yaşayan Kafkaslarda yaptığı 96 lösemi hastası ve 148 sağlıklı kişinin dahil edildiği çalışmada; lösemi grubu sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında inhibitör genlerden KIR2DL2 lösemik grupta anlamlı olarak yüksek frekansta bulunmuştur.⁷⁸ Taylandlı AML, KML, ALL veya DBBL tanılarını alan 235 hasta ile 150 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada DBBL hastalarda KIR3DL1/HLABw4 düşüklüğü anlamlı bulunmuş iken lösemi hastalarında KIR gen frekanslarında kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış.⁷⁹ Bizim çalışmamızda KIR2DL2 frekansında anlamlı bir fark saptanmaz ($P>0,05$) iken inhibitör genlerden KIR2DL3 ($P<0,05$) miyeloid lösemili hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Miyeloid lösemili hastalarda inhibitör özelliği olan KIR2DL3 geninin yüksek frekansta saptanması, bu genin NK hücre aktivitesinin azaltarak lösemi gelişim riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Karabon ve arkadaşlarının 197 B hücreli KLL hastası ile 200 kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada hasta grupta KIR2DS3 ve KIR2DL5 düşük frekansta saptanmış ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aktivatör genlerden KIR2DS3 hasta kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P=0,05$).⁸⁰ Yapılan bu çalışmada kadınlarda anlamlı farklılık saptanması bizi de cinsiyet açısından KIR gen frekans dağılımını incelemeye yöneltmiştir. Bizim çalışmamızda ise miyeloid lösemi hastalarında inhibitor genlerden 2DL2, 2DL5 ve aktivatör genlerden 3DS1, 2DS1, 2DS2, 2DS5 anlamlı bulunurken; erkeklerde inhibitor genlerden 2DL3 varlığı anlamlı bulundu. KML tanılı hasta grubunda ise kadınlarda inhibitörlerden 2DL5 ve

aktivatörlerden 3DS1, 2DS1, 2DS5 anlamlı bulunurken; erkeklerde inhibitörlerden 2DL3 geninin varlığı anlamlı bulundu ($P<0,05$). Bulgularımız göstermiştir ki KML’li hastalarda KIR gen frekans dağılımı cinsiyetler arası farklılık göstermektedir.

KML’li hasta grubunda B haplotipi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında kadınlarda anlamlı bulundu ($P<0,05$). Bulgularımız göstermektedir ki KML tanılı hastaların KIR haplotipleri cinsiyetler arası farklılık gösterebilmektedir.

Sugioka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut miyeloid lösemi olan hastalarda, akut lenfoblastik lösemi olanlara kıyasla KIR2DS3 anlamlı derecede daha sık saptanmıştır.⁷¹ Biz de çalışmamızda akut miyeloid lösemi ve kronik miyeloid lösemiği birbiriyle karşılaştırdık. KML’de AML’ye göre KIR2DL2, KIR2DS2 ve KIR2DS5 düşük; KIR2DS3 ise yüksek oranda saptandı. Ama iki grup arasında KIR genlerinin frekansları arasında anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

Tablo 10. KIR ve KIR HLA-ligand miyeloid lösemi ilişkisi²

Hastalık	İlişkili genetik bulgu	Gözlemlenen	Potansiyel NK hücre etkisi
ML*	2DL2/2DL3 and HLA-C1	Risk	İnhibisyon artmakta
	2DL3/2DL3 and HLA-C1	Koruma	İnhibisyon azalmakta
	2DL2/HLA-C1	Risk	İnhibisyon artmakta
	2DS2/HLA-C1	Risk	Bilinmiyor
KML	AB9 fenotipi	Risk	İnhibisyon artmakta
	2DS4del+/2DS4norm-	Risk	İnhibisyon artmakta
	2DS4	Risk	Bilinmiyor
	Homozigot HLA-Bw4	Risk	İnhibisyon artmakta
	2DL2/HLA-C1	Koruma	Bilinmiyor
	2DS2/HLA-C1	Koruma	Aktivasyon artmakta
AML	AB1 fenotipi	Risk	İnhibisyon artmakta
	2DS3	Koruma	Aktivasyon artmakta
	3DS1	Koruma	Aktivasyon artmakta
	KIR2DL5A	Koruma	Bilinmiyor

*ML: miyeloid lösemi

Kreutzman ve arkadaşları dasatinib tedavisi alan 191 hasta KIR genotipleri açısından araştırılmıştır. Birinci basamak tedavi olarak dasatinib alan hastalarda inhibitör KIR2DL5A, 2DL5B ve 2DL5all genlerinin yokluğu 12 aylık zaman noktasında moleküler yanıtın iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak iki aktivasyon KIR geni 2DS1 ve 2DS2 ile aynı eğilim görülmüştür.⁷⁴ Biz de çalışmamızda KML grubunda kan alındığı dönemdeki majör moleküler yanıtı olan hastalar ile olmayan hastaların KIR genlerini inceledik. İki hasta grubunda KIR genlerinin frekansları arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

AML grubundaki hastalar tedaviye yanıtlarında KIR genleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). Hasta sayımızın az olması tedaviye yanıt açısından KIR genlerini değerlendirmemizde anlamlı sonuç bulamamıza neden olmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Hasta sayısı artırılarak yapılacak daha geniş ve uzun süreli çalışmalar miyeloid lösemilerde NK hücrelerinin işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmaların KIR genleri ile ilişkisini göstermede yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

- Çalışmamızda miyeloid lösemili kişilerin hepsinde çerçeve genleri mevcuttu. Haplotip B, haplotip A'ya göre yüksek oranda görüldü ancak anlamlı bulunmadı.
- Miyeloid lösemili hastalarda inhibitör genlerden KIR2DL3 anlamlı bulundu. Yine miyeloid lösemili hastalarda cinsiyetler arasında KIR gen frekans dağılımında anlamlı farklılıklar saptandı.
- Kronik miyeloid lösemili hastalarda KIR2DL3 yüksek frekansta; KIR2DS2 ve KIR2DL2 düşük frekansta anlamlı bulundu.
- Kronik miyeloid lösemili hastalarda KIR gen frekansları cinsiyetler arasında farklı bulundu.
- Bulduğumuz veriler doğrultusunda miyeloid lösemilerde NK hücrelerinin işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmaları anlamak için KIR genlerinin araştırılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. **Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg, Jon C Aster.** Classification of the hematopoietic neoplasms. www.uptodate.com/Topic/4716 Version 16.0/ Kasım 2016
2. **Varbanova V, Naumova E, Mihaylova A.** Killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and ligands and their role in hematologic malignancies. *Cancer Immunol Immunother* **2016** Apr;65(4):427-40.
3. **Pende D, Spaggiari G M, Marcenaro S, Martini S, Rivera P, Capobianco A, et al.** Analysis of the receptor-ligand interactions in the natural killer-mediated lysis of freshly isolated myeloid or lymphoblastic leukemias: evidence for the involvement of the Poliovirus receptor (CD155) and Nectin-2 (CD112). *Blood* **2005**;105:2066–2073
4. **Purdy A K & Campbell K S.** Naturalkiller cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biology & Therapy* **2009**, 8(23), 13–22
5. **Bicalho, M D, Gonçalves, C E, & Sugioka, D K. (2016).** KIR repertory in patients with hematopoietic diseases and healthy family members. *BMC hematology*.
6. **Trowsdale J.** Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity* **2001**;15: 363-374
7. IPD-KIR: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/genes> ; Release 2.6.1, 17 February 2015.
8. **O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM.** Putting the natural killer cell in its place. *Immunology* **2006**;117(Suppl):1-10.
9. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-all-treatment-pdq> 2017.
10. **Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M J, Le Beau M M, Bloomfield C D, Cazzola M & Vardiman J W.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, **2016**. 127(20), 2391-2405.
11. **Swerdlow S H, Campo E, Pileri S A, Harris N L, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles G A, Zelenetz A D & Jaffe E S.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. **2016**. 127(20), 2375-2390.
12. **Charles A Schiffer, John Anastasi.** Clinical manifestations, pathologic features and diagnosis of acute myeloid leukemia. www.uptodate.com/Topic/4497 Version 31.0/ Kasım 2016
13. **Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al.** Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* **2010**; 116:3724.
14. **Smith A, Howell D, Patmore R, et al.** Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* **2011**; 105:1684.
15. **Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al.** Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* **2012**; 119:34.
16. **Yamamoto JF, Goodman MT.** Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* **2008**; 19:379.
17. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* **2016**; 66:7.

18. **Siegel R, Naishadham D, Jemal A.** Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **2012**; 62:10.
19. **Steffen B. et al.** The molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* **2005**; Volume 56 , Issue 2 , 195 - 221
20. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds).** World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Pres, Lyon 2008.
21. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al.** Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* **1976**;33(4):451–458
22. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *Br J Haematol* **1980**;44(1):169–170.
23. **Charles A Schiffer.** Prognosis of acute myeloid leukemia. [www.uptodate.com/Topic 4516 Version 62.0/Ekim 2017](http://www.uptodate.com/Topic/4516/Version/62.0/Ekim/2017)
24. **Selter K.** Acute Myeloid Leukemia Treatment Protocols <http://emedicine.medscape.com/article/2004793-overview>. 2017
25. **Richard A Larson.** Treatment of acute myeloid leukemia older adults. [www.uptodate.com/Topic 4530 Version 46.0/ Haziran 2017](http://www.uptodate.com/Topic/4530/Version/46.0/Haziran/2017)
26. **Löwenberg B, et al.** High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1235-1248
27. **Chen Y, Kantarjian H, Wang H, Cortes J & Ravandi F.** Acute Promyelocytic Leukemia: A Population-Based Study on Incidence and Survival in the United States, 1975 – 2008. *Cancer* **2012**. 118(23), 5811–5818.
28. **Richard A Larson.** Remission criteria in acute myeloid leukemia and monitoring for residual disease. [www.uptodate.com/Topic 4485 Version 26.0 /Nisan 2017](http://www.uptodate.com/Topic/4485/Version/26.0/Nisan/2017)
29. **Richard A Van.** Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. [www.uptodate.com/Topic 4543 Version 40.0/Kasım 2016](http://www.uptodate.com/Topic/4543/Version/40.0/Kasim/2016)
30. Philadelphia chromosome. http://www.mayoclinic.org/-/media/kcms/gbs/patient-consumer/images/2013/08/26/10/34/ds00564_im03579_c7_philadelphia_chromosomethu_jpg.ashx. 2017
31. **Moloney WC.** Radiogenic leukemia revisited. *Blood* **1987**; 70:905.
32. **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al.** The biology of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* **1999**; 342:164
33. **Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM.** Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* **1997**; 96:111
34. **Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H.** Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2013; 119:2620
35. **Bower H, Björkholm M, Dickman PW.** Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* **2016**; 34:2851

36. **O'Brien S, Radich J P, Abboud C N, Akhtari M, Altman J. K, Berman E, Sundar H.** Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN, **2013**;11(11), 1327–1340.
37. **Cortes J E, et al.** A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *The New England Journal of Medicine* **2013**. 369(19), 10.1056/NEJMoa1306494.
38. **Baccarani M, Deininger M W, Rosti G, Hochhaus A, et al.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* **2013**.122(6), 872-884
39. **Robert S Negrin, Charles A Schiffer.** Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. [www.uptodate.com/Topic 4496](http://www.uptodate.com/Topic/4496) Version 28.0/ Kasım 2016
40. **Chaplin D D.** Overview of the Immune Response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* **2010**. 125(2 Suppl 2), S3-23
41. **Parkin J, Cohen B.** An overview of the immune system. *Lancet* **2001** Jun 2;357(9270):1777-89.
42. **Medzhitov R, Janeway C Jr.** Innate Immunity. *N Engl J Med* **2000**;343:338-344
43. **Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al.** *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Innate Immunity. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>
44. **Dinan T G.** Inflammatory Markers In Depression. *Curr Opin Psychiatry* **2009**;22(1):32-36.
45. **Tosi MF.** Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* **2005** Aug;116(2):241-9
46. **Rashidi H H, Nguyen J C.** NK cell. http://hematologyoutlines.com/atlas_topics/78.html.2017
47. **Perussia B.** The cytokine profile of resting and activated NK cells. *Methods*. **1996**;9:370–8.
48. **Scadden D, Aster JC.** Hematopoez. (Çeviri Ed. Soysal T, Ören H, Demir M, Haznedaroğlu İC, Özkalemkaş F, Bolaman Z ve ark.) *LangeKan hastalıkları patofizyolojisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi. 1. baskı; 14-27.
49. **Kärre K, Ljunggren H. G, Piontek G, Kiessling R.** Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* **1986**;319 675–678
50. **Ljunggren H G, Karre K. (1990).** In search of the “missing self”: MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol. Today* 11237–244
51. **Colonna M, Navarro F, Bellon T, Llano M, Garcia P, Samaridis J, et al.** A common inhibitory receptor for major histocompatibility complex class I molecules on human lymphoid and myelomonocytic cells. *J. Exp. Med* 1997;186 1809–1818
52. **Klein J, Sato A.** The HLA system. First of two parts. *N. Engl. J. Med* **2000**;343 702–709
53. **Erken E, Ozturk O G, Kudas O, Tas D A, Demirtas A, et al.** Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genotype Distribution in Familial Mediterranean Fever (FMF) Patients. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* **2015**;21, 3547–3554.
54. **Moretta L, Moretta A.** Killer immunoglobulin like reseptör. *Current Opinion in Immunology* **2004**, 16:626–633

55. **Warren HS, Campbell AJ, Waldron JC, Lanier LL.** Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors. *Int Immunol.* **2001**;13(8):1043-1052.
56. **L Keaney, F Williams, A Meenagh, et al.** Investigation of killer cell immunoglobulin like receptor gene diversity 3, KIR2DL3 Tissue Antigens **2004**; 64(2), 188-194
57. **Williams F, Meenagh A, Sleator C, Middleton D.** Investigation of killer cell immunoglobulinlike receptor gene diversity: I. KIR2DL4. *Hum Immunol.* **2004** Jan;65(1):31-8.
58. IPD-KIR <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir>; Release 2.6.1, 17 February 2015.
59. **Middleton D, Williams F, Halfpenny IA.** KIR genes. *Transplant Immunology* **2005**; 14:135–42.
60. IPD-KIR www.ebi.ac.uk/ipd/kir/alleles; Release 2.6.1, 17 February 2015.
61. **61. Antoine Azar, Zuhair K Ballas.** Immune function in older adults. [www.uptodate.com/ Topic 13568](http://www.uptodate.com/Topic/13568) Version 11.0/ Eylül 2017
62. **Francisco A Bonilla.** The adaptive cellular immune response. [www.uptodate.com/ Topic 3980](http://www.uptodate.com/Topic/3980) Version 9.0/ Eylül 2017
63. **Fregni G, Perier A, et al.** NK cells sense tumors, course of disease and treatments: Consequences for NK-based therapies. *Oncoimmunology* **2012**, 1(1), 38–47
64. **de Smith AJ, Walsh KM, Ladner MB, Zhang S, Xiao C, Cohen F, et al.** The role of KIR genes and their cognate HLA class I ligands in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* **2014**;123(16):2497–503
65. **Costello R T, Sivori S, Marcenaro E, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci M J, Reviron D, et al.** Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **2002**;99 3661–3667
66. **Babor F, Fischer JC, Uhrberg M.** The role of KIR genes and ligands in leukemia surveillance. *Front Immunol.* **2013** Feb 7;4:27
67. **Kannan G S, Lopez A A, Lee D A.** Natural killer cells in malignant hematology: A primer for the non-immunologist. *Blood* 2016. Volume 31, Issue 2 , 1 - 10
68. **Passweg JR, Huard B, Tiercy JM, Roosnek E.** HLA and KIR polymorphisms affect NK-cell anti-tumor activity. *Trends Immunol* **2007** Oct;28(10):437-41
69. **Pierson BA, Miller JS.** The Role of Autologous Natural Killer Cells in Chronic Myelogenous Leukemia. *Leukemia & Lymphoma* **1997**; Vol. 2 , Iss. 5-6
70. **Shahsavari F, Tajik N, Entezima K, Fallah Radjabzadeh M, Asadifar B, Alimoghaddam K, Ostadali Dahaghi M, Jelali A, Ghashghaie A and Ghavamzadeh A. (2010).** KIR2DS3 is associated with protection against acute myeloid leukemia. *Iran J Immunol*, 7(1), 8-17.
71. **Sugioka D, Gonçalves C and Bicalho M.** KIR repertory in patients with hematopoietic diseases and healthy family members. *BMC Hematology* **2016**, 16(1)
72. **Zhang Y, Wang B, Ye S, Liu S, Shen T, Teng Y, Qi J.** Killer cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms in patients with leukemia: possible association with susceptibility to the disease. *Leuk Res* **2010**;34:55–58

73. **Caocci G, Martino B, Greco M, Abruzzese E, Trawinska M, Lai S, Ragatzu P, Galimberti S, Baratè C, Mulas O, Labate C, Littera R, Carcassi C, Passerini C and La Nasa G.** Killer immunoglobulin-like receptors can predict TKI treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients. *Experimental Hematology* **2015**, 43(12), 1015-1018.
74. **Kreutzman A, Jaatinen T, Greco D., et al.** Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene profile predicts good molecular response to dasatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Experimental Hematology* **2012**, 40(11), 906-913.
75. KIR Genotypes. <http://www.allelefrequencies.net/kir6001a.asp>
76. **Moretta L, Montaldo E, Vacca P, Zotto GD, Moretta F, Merli P, Locatelli F, Mingari MC.** Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol.* **2014**;164(4):253–64
77. **Varbanova V. (2013).** NK cells receptors (KIRs) and HLA ligands-role of gene polymorphism for malignancies. Dissertation, Medical University, Sofia, Bulgaria
78. **Verheyden S, Bernier M, Damanet C.** Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukemia. *Leukemia* **2004**;18:2002–2007
79. **Vejbaesya S, Sae-Tam P, Khuhapinant A, Srinak D.** Killer cell immunoglobulin-like receptors in Thai patients with leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Immunol* **2014**;75:673–676
80. **Karabon L, Jedynek A, Giebel S, Wolowiec D, Kielbinski M, Woszczyk D, Kapelko-Slowik K, Kuliczkowski K, Frydecka I.** KIR/HLA gene combinations influence susceptibility to B-cell chronic lymphocytic leukemia and the clinical course of disease. *Tissue Antigens* **2011**;78:129–138

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve ERKOÇ
Doğum Tarih ve Yeri : 01.01.1991, Adana
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Yeni baraj mah. 68068 sk. Adalife apt. Kat:6 No:17
Seyhan/Adana
Telefon : 05065863984
E.posta : m_erkoc01@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (2013)
Görev Yerleri : Çaldıran Devlet Hastanesi, Çaldıran/Van
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı
Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sarıçam/ADANA
Yabancı Dil(ler) : İngilizce