

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE SİTOGENETİK VE
MOLEKÜLER SİTOGENETİK BULGULARIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÜNER ACAR ÖZCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Ayşe Gül ZAMANI

KONYA
2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE SİTOGENETİK VE
MOLEKÜLER SİTOGENETİK BULGULARIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÜNER ACAR ÖZCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Ayşe Gül ZAMANI

KONYA
2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi ‘Güner ACAR ÖZCAN’ nın “Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya, Türkiye / 29 Mayıs 2019

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Ayşe Gül ZAMANI

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

İmzası

Jüri Üyesi

Prof.Dr.M.Selman YILDIRIM

N.E.Ü Meram Tıp Fak.Tıbbi Genetik AD

İmzası

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN

KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi

İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 12/06/2019 tarih ve 11/14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Retrospective Evaluation of Cytogenetic and Molecular Cytogenetic Findings in Childhood Leukemia**” by “**Güner ACAR ÖZCAN**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Medical Genetics**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey / 29 Mayıs 2019

Principal Advisor

Assoc Prof.Dr.Ayşe Gül ZAMANI

Department of Medical Genetics

Signature

Examination Committee Member

Prof.Dr.M.Selman YILDIRIM

N.E.U.Meram Medicine Faculty

Department of Medical Genetics

Signature

Examination Committee Member

Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN

KTO Karatay University Medicine Faculty

Signature

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

Date and Signature

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 09.05.2019

Öğrencinin Adı Soyadı: Güner ACAR ÖZCAN

İmzası:



Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE SİTOGENETİK VE MOLEKÜL...

GELEN KUTUSU | GÖRÜNTÜLENİYOR: YENİ ÖDEVLER 7

Dosyayı Gönder

Çevrimiçi Deracelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyen

<input type="checkbox"/>	YAZAR	BASLIK	BENZERLİK	PUANLA	CEVAP	DO İYA	ÖDEV NUMARASI	TARİH
<input type="checkbox"/>	Güner Acar Özcan	yüksek lisans tezi	41/ 100	-	-	<input type="checkbox"/>	1127635471	09-May-2019

Doç. Dr. Ayşe ZAMANI
N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D. Öğretim Üyesi
Diy. Mes. No: 61508

ÖNSÖZ

Tez dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr. Ayşe Gül Zamani'ye ve bölüm başkanımız Sayın Prof.Dr. M.Selman YILDIRIM'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Bu sürede, destek ve yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör.M.Nihan Somuncu'ya teşekkür ederim. Ayrıca, eğitim ve çalışma hayatımda sabır ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim eşime ve aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
APPROVAL	iii
BEYANAT	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tanım	3
2.2.Tarihçe	3
2.3.Sınıflandırma.....	4
2.3.1.Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	10
2.3.1.1.Epidemiyoloji	10
2.3.1.2.Etyopatogenez	11
2.3.1.3.Genetik Değişiklikler.....	12
2.3.2.Akut Miyeloid Lösemi (AML).....	15
2.3.2.1.Epidemiyoloji	15
2.3.2.2.Etyopatogenez	15
2.3.2.3.Genetik Değişiklikler.....	16
2.3.2.4.AML' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular	16
2.3.3.Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	18
2.3.3.1.Epidemiyoloji	18

2.3.3.2. Etyopatogenez	19
2.3.3.3. Genetik Değişiklikler.....	19
2.3.3.4. KLL' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular	19
2.3.4. Kronik Miyeloid Lösemi (KML).....	20
2.3.4.1. Epidemiyoloji	21
2.3.4.2. Etyopatogenez	21
2.3.4.3. Genetik Değişiklikler.....	21
2.3.4.4. KML' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda rutin hasta değerlendirmesinde kullanılan yöntemler	22
3.1.1. Sitogenetik Analiz.....	23
3.1.2. Moleküler Sitogenetik Analiz/ FISH analizi.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABL: Abelson

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Miyeloid Lösemi

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

BCR: Breakpoint cluster region

DNA: desoksitribonükleik asit

EBV: Epstein-Barr Virüsünün

FAB (French American British)

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

KCl: Potasyum klorür

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

Myc: Miyelocytomatosis oncogene

NaCl: Sodyum klorür

PBS: Phosphate Buffered Saline

PCR: polimeraz zincir reaksiyonu

Ph: Philadelphia

PML: Prromiyolostik lösemi

RAR: Retinoik asit reseptör

RPMI: Roswell Park Memorial Institute

SSC: Saline-sodium citrate

WHO: World Health Organization

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1. NORMAL HEMATOPOEZ (HTTPS://WWW.DROZDOGAN.COM).....	5
ŞEKİL 2. HEMATOPOEZ VE LÖSEMİ GELİŞİM BASAMAKLARI (RIETHER VE ARK.2015)	5
ŞEKİL 3. T (15;17) (BENNOUR VE ARK.2013)	17
ŞEKİL 4. KML DE T(9;22) TRANSLOKASYONU (PHAM VE SCHWART 2015)	22
ŞEKİL 5. ÇALIŞMA POPULASYONUNUN LÖSEMİ TİPLERİNE GÖRE DAĞILIMI.....	26
ŞEKİL 6. ÇALIŞMA POPULASYONUNUN CİNSİYETLERE GÖRE DAĞILIMI	26
ŞEKİL 7. SİTOGENETİK ANALİZ SONUÇLARI	26
ŞEKİL 8. FISH ANALİZ SONUÇLARI.....	27
ŞEKİL 9. ALL HASTALARININ FISH ANALİZ SONUÇLARI	33
ŞEKİL 10. ALL HASTALARININ FISH PANELİNDE GÖZLENEN ANOMALİLERİN YÜZDE DEĞERLERİ.....	33
ŞEKİL 11. AML HASTALARININ FISH ANALİZ SONUÇLARI	36
ŞEKİL 12. AML HASTALARININ FISH PANELİNDE GÖZLENEN ANOMALİLERİN YÜZDE DEĞERLERİ.....	36

TABLÖLAR LİSTESİ

TABLO 1.ALL'DE SAYISAL VE YAPISAL ANOMALİLER VE PROGNOSTİK ÖNEMLERİ (FERHANOĞLU 2005).....	13
TABLO 2.AML DE SAYISAL VE YAPISAL ANOMALİLER VE PROGNOSTİK ÖNEMLERİ (FERHANOĞLU 2005).....	17
TABLO 3.KLL DE SAYISAL VE YAPISAL ANOMALİLER VE PROGNOSTİK ÖNEMLERİ (DOHNER VE ARK.2000).....	19
TABLO 4 ALL HASTALARININ SİTOGENETİK SONUÇLARI.....	32
TABLO 5 AML HASTALARININ SİTOGENETİK SONUÇLARI.....	35
TABLO 6KML HASTALARININ SİTOGENETİK VE FISH SONUÇLARI.....	37



ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Güner ACAR ÖZCAN

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi /KONYA-2019

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına gelen lösemi tanısı almış çocuk hastaların, sitogenetik ve moleküler sitogenetik bulgularının retrospektif değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına 2013(Ocak)-2018(Ağustos) yılları arasında Çocuk Hastalıkları Hematoloji Bilim dalı tarafından lösemi ön tanısı alarak gönderilen ve daha sonra tanısı kesinleşip sitogenetik ve moleküler takibi yapılan 0-18 yaş çocuk hastaların verileri hastane kayıt sistemi ve bölüm kapalı kayıt sistemi üzerinden tarandı. Veriler bölüm arşivinden kontrol edildi Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak design edildi. Hastaların demografik ve hastalıklarıyla ilgili verileri kaydedildi. Elde edilen genetik analiz sonuçları ekzel programında dökümü gerçekleştirildi tanımsal istatistikler yapılarak analiz edildi.

Bulgular: Bu çalışmada, 491 hasta verisi üzerinden gerçekleştirilmiştir. Hasta popülasyonu; 364 ALL,116 AML, 11 KML hastasından oluşmaktadır. İncelenen 491 çocuk hastanın 296'sı erkek (%60); 195'i (%40) kızdır. Ayrıca hastaların sitogenetik ve moleküler sitogenetik bulguları tablolar halinde elde edilmiştir.

Sonuç: Çocukluk çağı lösemilerinde genetik tanının önemi, son beş yıla ait laboratuvar verilerimizle desteklenerek vurgulanmıştır. Ayrıca çocuk lösemi hastalarında ortaya çıkan genetik anomalilerin tanı ve tedavideki prognostik değeri çalışmamızda yer alan geniş hasta popülasyonu ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı lösemi; moleküler sitogenetik; sitogenetik

ABSTRACT

TR

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Retrospective Evaluation of Cytogenetic and Molecular Cytogenetic Findings in Childhood Leukemia

Güner ACAR ÖZCAN

Department of Medical Genetics

Master Thesis / KONYA-2019

Objective: The aim of this study was to analyze the cytogenetic and molecular cytogenetic findings and to evaluate the results retrospectively of pediatric patients with leukemia who were consulted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Medical Genetics Department.

Materials and methods: Genetic and molecular genetic data of 0-18 year old children who were consulted with the preliminary diagnosis of leukemia by the Department of Pediatric Hematology to Medical Genetics Department in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty at the time of 2013(January)-2018 (August) were screened through the hospital registry system. Data were checked from the departmental archive. The study was planned as a retrospective case control study. Demographic features and genetic results of the patients were recorded. The data of the genetic analysis were recorded in excel and also were analyzed by descriptive statistics and percentage ratio analysis

Results: This study was performed on 491 patient data. Study population are 364 ALL, 116 AML, 11 CML. Of the 491 pediatric patients, 296 were boys (60%) and 195(40%) were girls. In addition, cytogenetic and molecular cytogenetic findings of the patients were obtained as tables.

Conclusion: The importance of genetic diagnosis has been emphasized by laboratory results of childhood leukemia in the last 5 years. In addition, the prognostic value of genetic anomalies for diagnosis and treatment was demonstrated by the broad patient population in our study.

Keywords: Childhood leukemia; cytogenetics; molecular cytogenetics.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri içinde dünyada ve ülkemizde ilk sırada lösemiler yer almaktadır. Lösemi gelişiminde çevresel ve genetik etmenler birlikte rol oynamaktadır. Sitogenetik bozuklukların sonucunda ortaya çıkan hücresel değişimlerin, lösemilerin patogenezinde ve prognozunda belirleyici olduğu bilinen bir gerçektir. Dolayısıyla karyotip ve FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) analizi, lösemi tanısı, prognozu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde klinik tanıya büyük destek sağlar.

Lösemiler kan hücrelerinin aşırı çoğalması ve neoplastik değişimi ile ortaya çıkar. Sitogenetik analizlerle bu süreçte etkilenen kromozomal değişiklikler ortaya konur, olguların tanı, tedavi, prognoz takipleri ile ilgili önemli bulgulara ulaşılır. Lösemilerde ilk kromozomal anomali 1960' lı yıllarda Nowell ve Hungerford tarafından kronik myeloid lösemi (KML) olgularında tanımlanmış ve tanımlanan kromozoma Philadelphia (Ph) kromozomu adı verilmiştir. Daha sonraları lösemilerde tanımlanan sitogenetik anomali sayısı giderek artmıştır. Ayırıcı tanıda sitogenetik anomalinin diğer klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak bazı anomaliler belli bir lösemi tipi veya altgrubunda fazla gözleendiği için ayırıcı tanıda önemlidir. KML'de (9;22), akut myeloid lösemi-M3'de (15;17) translokasyonları gibi. Bu nedenle her olguda rutin sitogenetik analiz yapılmalı, elde edilen bulgulara göre moleküler analizler sürdürülmelidir.

Lösemilerde görülen genetik anomalileri tespit etmede kullandığımız yöntemler arasında, kemik iliği veya periferik kan örneklerinden karyotip analizi, moleküler sitogenetik yöntemlerden FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) ve kantitatif PCR metodları sayılabilir. Günümüzde malign hematolojik hastalıklarda spesifik kromozom anomalilerinin saptanmasında sitogenetik analizler vazgeçilmez bir öneme sahiptirler. Bu nedenle, lösemi düşünülen her olguda veya lösemiye dönüşme riski olan her olguda ilk tanı, tedavi takibi ve prognoz belirlenmesinde rutin sitogenetik analiz mutlaka yapılmalıdır. FISH, nükleik asit problemleri aracılığı ile preparat üzerinde bulunan hücresel ya da kromozomal DNA'nın incelenmesi temeline dayanan bir tekniktir. Sitogenetik analizde metafaz elde edilemediğinde ne yapısal ne de sayısal bir değerlendirme yapılamamaktadır. FISH analizi interfaz

nükleusunda analizi olanaklı kılması nedeniyle kanser genetiğinde kullanılan en önemli tekniklerden biridir. Karyotip analizi ve FISH analizi lösemi hastalarında birbirini bütünleyici şekilde değerlendirme yapılmasını olanaklı kılmaktadır.

N.E.Ü.Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda çok uzun yıllardan beri lösemilerde sitogenetik analizler ve FISH analizleri yapılmaktadır. Yalnız elde edilen verilerin günümüze kadar bir dökümü yapılmamıştır. Bu nedenle, çocukluk çağı lösemilerinin beş yıllık bir dönem içindeki dökümlerini yapmak amaçlanmış ve retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışma ile yola çıkılmıştır. Lösemi tipine göre anomali gözlenme oranları hesaplanarak verimlilik ve literatürle uyum gözden geçirilecektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünerek çoğalması ile ortaya çıkan çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile oluşan hücresel seviyede genetik bir hastalıktır. Kanserler tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da metastaz yaparak etkisini gösterebilirler (Baykara 2016). Günümüzde, köken aldıkları hücre türüne ve buldukları organa göre çeşitli isimler alan 100'den fazla kanser türünün insan vücudunu etkilediği bilinmektedir (Fitzmaurice ve ark.2015; Pavlopoulou ve ark.2015). Kanser, popülasyonlardan bireylere ve genetik materyaldeki değişikliklere kadar birçok seviyede farklılıklar gösteren kompleks bir grup hastalıktır. Son yıllarda kanserle ilgili genomik araştırmalar da kanserin farklı genetik değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı hipotezini doğrulamıştır ve 2000'li yıllarda mikroarray ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin geliştirilmesi ile bu tezi daha da güçlendirmiştir (Arnedos ve ark.2014).

2.2.Tarihçe

Kanser teriminin ilk defa Hipokrat tarafından (M.Ö. 460-377) kullanıldığı bildirilmektedir. Vücut yüzeyinde, kırmızı, ağrılı ve yavaş büyüyen şişliklere Hipokrat, "karkinos" ya da "karkinoma", Galen (M.S. 2. yy) ise yengece benzettiği için "kanser" olarak adlandırmıştır (Sigerist 1960). Türk tıp tarihinde ise kanser "seretan" olarak adlandırılmakta ve Tarsuslu Osman Hayri Efendi'nin "Kenzüshhatül Ebdaniye" (1298) eserinde seretan, fındık büyüklüğünde, ağrılı bir oluşum olarak tanımlanmaktadır (Ünver 1938).

Malign tümörlerle ilgili bilgilere ilk olarak Babil çivi yazısı, Mısır papirüsleri tabletleri ve eski Hint yazmalarında rastlanılmaktadır. Ebers Papirüsünde (M.Ö. 15.yy), tümörün öldürücü olabileceği belirtilmektedir. Yunan tıbbi kayıtlarında ve Galen'in çalışmalarında ise farklı kanser olgusuna rastlanmaktadır ve bunların ne tür tümörler olduğuna karar vermek olanaksızdır (Sigerist 1960).

Rönesans ile birlikte Avrupa'da kanser ile ilgili yeni gelişmeler oldu. Bu dönemin cerrahlarından olan Ambroise Paré (1510*-1590), malign tümörleri tanımlayarak kadınlarda kanserin daha fazla olduğunu bildirmiştir (Yener 1973). Kanser ile ilgili ilk mikroskopik inceleme Marcello Malpighi (1628-1694) tarafından

kayıtlara geçmiştir (Bettmann 1956).Günümüzde bilinen birçok kanser türünü ise Morgagni (1682-1771) tanımlamaktadır (Yener 1973).

On dokuzuncu yüzyılınbaşlamasıyla kanserin tanı ve tedavisinde de büyük adımlar atıldı ve İngiltere’de 1802 yılında, Kanserin Doğası ve Tedavisini Araştırma Derneği (Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer) “Kanserin tanı koyucu bulguları nedir?”, “Kanserin nedenleri nelerdir?”, “Kanser diğer hastalıklardan mı gelişmektedir?”, “Kanser kalıtsal mıdır?” gibi soruları ortaya çıkardı (Sigerist 1960).

2.3.Sınıflandırma

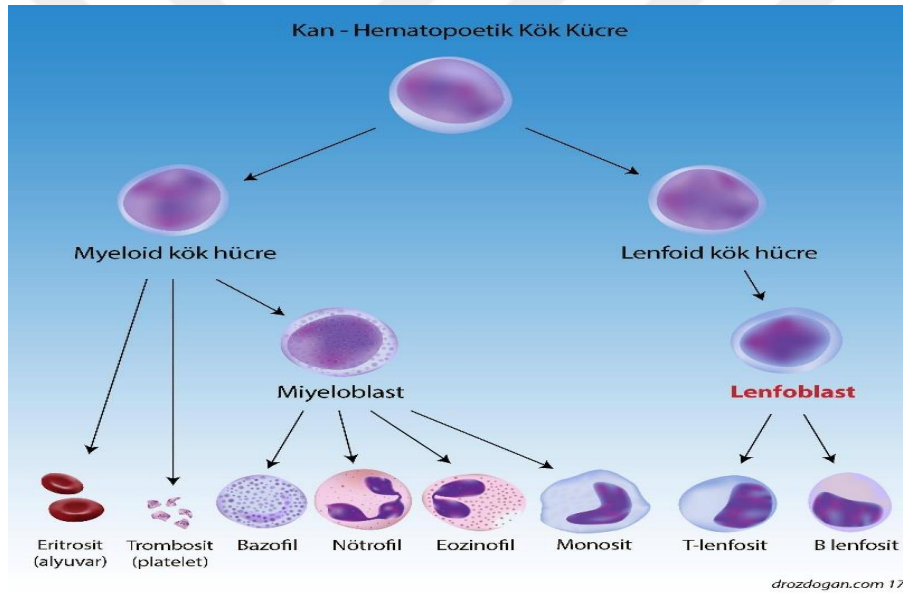
Kanser, çevresel ve genetik faktörlerin etkisi altında oluşan bir hastalıktır. Yaşa bağlı kanser insidansının artışı, mutasyon kümülasyonu ile paralellik göstermektedir. Literatür verilerine göre, 60 yaşın üzerindeki insanlarda kanser olma riski daha fazla ikençocuklarda daha nadir görülmektedir.0 - 18 yaş arasında gözlenen kanser türlerine çocukluk çağı kanserleri denir. 0-14 yaş grubunda yılda yaklaşık olarak her 100 bin çocuktan 10 ya da 15’i kanser tanısı almaktadır (Stiller ve ark.2006;Kilburn ve ark.2011)

Çocukluk çağı kanserleri, erişkinlerde görülen kanserlerle karşılaştırıldığında özellikle doku spesifitesi ve tümör agresyonu açısından farklılık göstermektedir. Erişkinlerde akciğer, kalın barsak, meme, mide, karaciğer ya da prostat kanserlerine daha sık rastlanırken, çocuklarda akut lösemiler, lenfomalar, merkezi sinir sistemi tümörleri, kemik ve yumuşak doku sarkomları daha sık bildirilmektedir(Gurney ve Bondy 2004).Çocukluk çağında en sık görülen kanser türü lösemilerdir. Lösemilerden sonra ise lenfomalar, sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, böbrek tümörleri (Wilms tümörü) ,yumuşak doku ve kemik tümörleri gelmektedir.Akut lösemiler özellikle 2-5 yaş arasında daha sık görülmektedir (Smith ve Ries 2002; Gurney ve Bondy 2004; Stiller 2004).

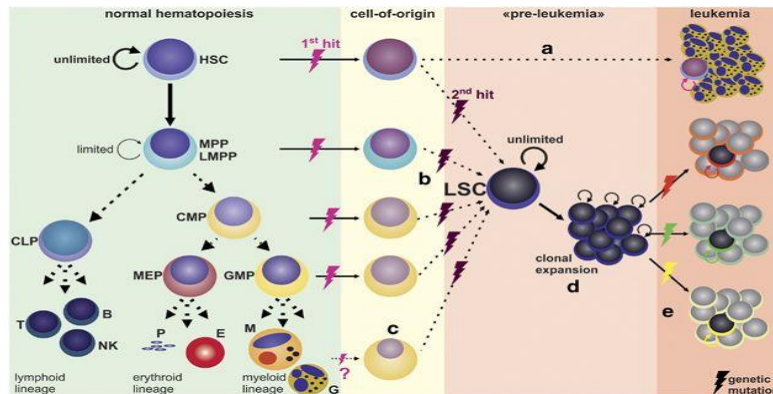
Lösemiler, kaynağını kemik iliğinden alan ve kan üreten kök hücrelerinde gelişiminin herhangi bir basamağında meydana gelen genetik değişiklikler ile karakterize olan hastalıklardır. Lösemilerde hastalığın seyrindeki süreyi yansıtmak için akut ve kronik sınıflandırması kullanılmaktadır. Daha çabuk kendini belli

eden ve hızlı seyreden lösemiler “akut” yavaş ilerleyip uzun yıllar süren lösemiler ise “kronik” olarak tanımlanır.

Hematopoez mekanizmasında, tüm kan hücreleri pluripotent kök hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşur. Bu kök hücreler kemik iliğinde miyeloid veya lenfoid seri hücrelerine dönüşürler. Miyeloid kök hücreler eritrosit, granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil), monosit ve plateletleri oluştururken, lenfoid kök hücreler lenfoid hücrelerini (B ve T lenfositlerini) oluştururlar. Akut lösemiler, olgunlaşmamış kan hücrelerinin artışı sonucu oluşmaktadır. Akut lösemilerde kontrolsüz bir şekilde çoğalan hücreler lenfoid hücreler ise “akut lenfoblastik (lenfoid) lösemi (ALL)”, miyeloid hücreler ise “akut miyelositik (miyeloid) lösemi (AML)” olarak tanımlanmaktadır (Terwilliger ve Abdul-Hay 2017). (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Normal Hematopoez (<https://www.drozdogan.com>)



Şekil 2. Hematopoez ve lösemi gelişim basamakları (Riether ve ark.2015)

Kronik lösemiler ise olgunlaşmış kemik iliği hücrelerinin artışı sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Kronik lösemiler, kontrolsüz çoğalan hücreler lenfoid öncü hücreler ise “kronik lenfositik (lenfoid) lösemi (KLL)”, miyeloid hücreler ise “kronik miyelositik (myeloid) lösemi (KML)” olarak tanımlanmaktadır (Whitehead ve ark., 2016).

Akut lenfoblastik lösemiler(ALL), kemik iliğindeki lenfoid hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalarak normal kemik iliği hücrelerinin yerini almasıyla karakterize olan bir hastalıktır. ALL, çocukluk çağında en sık gözlenen lösemi türüdür ve 15 yaş altındaki çocuklarda gözlenen lösemilerin %80’ini oluşturur. ALL yetişkinlerde de gözlenebilmekle birlikte 50 yaşın üzerinde nadirdir. ALL beyaz ırkta siyah ırka göre ve erkek çocuklarında da kızlara göre daha sık görülmektedir (Ağaoğlu 2010; Carroll ve ark.2016).

Akut Miyeloblastik Lösemi (AML), Miyeloblast adı verilen ve normal kan hücrelerine dönüşmesi gereken hücrelerin kontrolsüz çoğalarak birikmesi sonucu oluşan lösemilerdir.AML lösemilerin yaklaşık % 20’sini oluşturur. Çocukluk çağında ALL, AML’den çok daha fazladır, ancak yenidoğan döneminde ise AML daha sıktır. Adolesanda AML oranı artmaya başlar ve vakaların %50 si AML dir. ALL erkeklerde daha sık gözlenmekteyken, AML’de cinsiyet arasında bir fark yoktur(Anak ve Uysalol 2012).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, karaciğer ve dalakta olgun B lenfositlerin aşırı artışı ile karakterizedir. KLL, çocuklarda nadir görülmekle birlikte erişkinlerde en sık gözlenen lösemi türüdür. İnsidansıyaşla birlikte artar ve en sık 60-70 yaş arasındagörülmektedir. Tüm erişkin lösemilerin %20-30’unu oluşturur. (Cheson ve ark.1996;Hallekve ark.2008).

Kronik Miyeloid Lösemi (KML),olgun görünümlü fakat fonksiyon kaybı olan miyeloid hücrelerin aşırı üretimi ile ortaya çıkan lösemilerdir. Çocukluk çağı lösemilerininin %1-3’ünü oluşturmaktadır. KML, yetişkinlerdeki lösemilerin %15-20 sini oluşturur ve insidansı 1-2/100.000’dir. 25-60 yaşları arasında daha sık görülür (Goldman ve Melo 2003; Jemal ve ark.2010).

Akut lösemilerin tanımında kullanılan iki farklı sınıflama vardır:

- a) WHO (World Health Organization) sınıflaması
- b) FAB (French American British) sınıflaması

İki sınıflandırma arasındaki fark, çoğunlukla kemik iliğindeki blastların sayısı ile ilişkilidir. WHO sınıflamasına göre kemik iliğindeki blast sayısı %20 iken, FAB sınıflamasına göre blast sayısı %30'dan fazla olmalıdır. Diğer yandan FAB sınıflaması morfoloji ve sitokimyayadayanmaktayken, WHO sınıflaması klinik, sitogenetik ve moleküler anormalliklere dayanmaktadır. WHO sınıflaması en yeni sınıflandırmadır ve özellikle ALL olmak üzere lösemi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Einungbrekke ve Plank 2016).

a) WHO (World Health Organization) sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü tarafından başta akut lösemiler olmak üzere hematopoetik ve lenfoid doku tümörlerini içeren WHO sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamada özellikle sitogenetik ve moleküler genetik özellikler göz önüne alınmıştır. Akut lösemiler, akut miyeloid ve akut lenfoblastik lösemi olmak üzere ayrılmıştır.

A-Akut miyeloid lösemi (AML)

1-Tekrarlayan genetik anomalilerle seyreden AML

- t(8;21)(q22;q22.1) pozitif AML; RUNX1-RUNX1T1
- inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) pozitif AML; CBFβ-MYH11
- PML-RARA pozitif APL (AML-M3)
- t(9;11)(p21.3;q23.3) pozitif AML; MLLT3-KMT2A
- t(6;9)(p23;q34.1) pozitif AML; DEK-NUP214
- inv(3)(q21.3q26.2 veya t(3;3)(q21.3; q26.2) pozitif AML; GATA2, MECOM
- t(1;22)(p13.3;q13.3) pozitif AML (megakaryoblastik); RBM15-MKL1

2-MDS ilişkili değişikliklerle seyreden AML

3-Tedavi ilişkili miyeloid neoplazmlar

4-Tanımlanan gruplara girmeyen AML

- Minimal farklılaşma gösteren AML
- Olgunlaşma göstermeyen AML
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik/monositik lösemi
- Akut eritroid lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Akut miyelofibrozis ile panmiyeloz

5- Miyeloid Sarkom

6- Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyonlar

- Geçici anormal miyelopoez
- Down sendromu ilişkili miyeloid lösemi

7- Belirsiz seri akut lösemiler

- Akut farklılaşmamış lösemi
- t(9;22)(q34.1;q11.2) pozitif miks fenotip akut lösemi; BCR-ABL1
- t(v;11q23.3) pozitif miks fenotip akut lösemi; MLL yeniden düzenlenme
- Miks fenotip akut lösemi, B/miyeloid
- Miks fenotip akut lösemi, T/miyeloid

B-Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

1. B lenfoblastik lösemi/lenfoma

- B lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Tekrarlayan genetik anormalliklerle seyreden B lenfoblastik lösemi/lenfoma
- t(9;22)(q34.1;q11.2) pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma; BCR-ABL1

- t(v;11q23.3) pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma; KMT2A yeniden düzenlenme
- t(12;21)(p13.2;q22.1) pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma; ETV6-RUNX1
- Hiperdiploidi pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Hipodiploidi pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma
- t(5;14)(q31.1;q32.3) pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma; IL3-IGH
- t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1 pozitif B lenfoblastik lösemi/lenfoma; TCF3-PBX1

2. T lenfoblastik lösemi/lenfoma(Einungbrekke ve Plank 2016).

Kronik lösemilerden ise KLL, WHO sınıflamasında B hücreli neoplaziler arasında yer alırken (Sosyal ve Salihoğlu 2015); Ph kromozomu taşıyan KML ise WHO tarafından yapılan sınıflamalarda miyeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanır (Tefferi ve Vardiman 2008).

b) FAB (French American British) sınıflaması

FAB sınıflaması 1976 yılında Fransız, İngiliz ve Amerika'lı bilim adamları tarafından morfoloji temel alınarak yapılan sınıflamadır.FAB (French American British)sınıflandırması,daha eski bir sınıflandırma olduğu halde günümüzde hala yaygın olarak kullanılmaktadır (Lilleyman ve ark.1986).Ayrıca daha kolay bir sınıflandırma olup çoğunlukla AML tanısında kullanılmaktadır.

Bu sınıflandırma, akut miyeloid lösemileri (AML), M0'dan M7'ye kadar olmak üzere sekiz alt gruba ayırmıştır:

M0 - Minimum düzeyde farklılaşmış AML;

M1 - olgunlaşmamış AML;

M2 - olgunlaşmış AML;

M3 - Akut promyelositik lösemi;

M4 - Akut miyelomonositik lösemi;

M5 - Akut monositik lösemi;

M6 - Akut eritrolösemi;

M7 - Akut megakaryositik lösemi.

FAB sınıflandırması akut lenfoblastik lösemi (ALL)'yi ise L1, L2, L3 olmak üzere üç alt gruba ayırmıştır:

L1 - Çocukluk ALL (B-ALL ve T-ALL);

L2 - Yetişkin ALL (çoğunlukla T-ALL);

L3 - Burkitt tipi ALL (B-ALL).

2.3.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

ALL, lenfoblastların olgunlaşması sırasında çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelen duraklama sonucu vücutta oluşan ve normal fonksiyonunu yerini getiremeyen malign özellikteki hücrelerin çoğalması ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Bu duraklama sonucu oluşan lösemik hücreler başta kemik iliği ve periferik dolaşım olmak üzere diğer vücut bölgelerinde birikmesi sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişir. Bunlara bağlı olarak da solukluk, halsizlik, ateş, döküntü ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkar. Lenfoblastların karaciğer ve dalakta birikmesi sonucunda ise bu organlarda büyüme saptanabilir (Brenner ve ark.2001; Pui ve ark.2004).

2.3.1.1. Epidemiyoloji

ALL çocukluk çağında en sık görülen kanser türü olup, tüm çocukluk kanserlerinin yaklaşık %30'unu ve çocukluk çağı lösemilerinin ise %80'ini oluşturur (Chessels ve ark. 1997). Çocuklarda ALL'nin en sık rastlanıldığı yaş aralığı ise 2-5'tir. ALL'nin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 0-14 yaş arası çocuklarda insidansı 3-4/100000 iken 15 yaş üstü için bu oran 1/100000'dir (NCI 2006). Akut lenfoblastik lösemilerin ülkemizde ise 0-14 yaş arasındaki insidansı 41,4/1000000 olarak bildirilmektedir (Kutluk 2007). Çocukluk çağı ALL insidansı, erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Puberte döneminde ve T hücreli ALL'lerde yükseklik daha belirgindir (Margolin ve ark.2002). Ayrıca ALL beyaz ırkta siyahlara göre daha fazla görülmektedir (Ağaoğlu 2010). Çift yumurta ikizlerinde ve ALL olan çocuğun kardeşlerinde ALL gelişme riski genel popülasyona göre 2-4 kat artmıştır. Tek yumurta ikizlerinden birinde ALL varsa, diğerinde 5 yıl içinde ALL gelişme riski ise %20'dir (Niemeyer ve Sallan

1993). Ayrıca konjenital immünyetmezlik sendromları, Bloom sendromu, ataksi-telanjiektazi ve trizomi 21 gibi farklı genetik hastalığı olan çocuklarda ALL gelişme riskinde artış görüldüğü bildirilmiştir (Greaves ve ark.1993).

2.3.1.2.Etyopatogenez

Normal lenfoid hücre topluluğu, B ve T hücrelerine prolifer olma ve farklılaşma sürecini tamamlar. Tamamlama sürecinin herhangi bir safhasında meydana gelen genetik değişiklik proliferasyonun bozulmasına, hücre popülasyonunda artışa ve lösemiye neden olur (Carroll ve ark.2016; Tubergen ve ark.2016). ALL'lerin etiolojisi tam olarak bilinmemekle beraber patogenezine sebep olabilecek birçok faktörün olduğu düşünülmektedir. Kimyasallar, ilaçlar, radyasyon, genetik ve çevresel faktörler ALL' nin oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Ayrıca viral enfeksiyonlar üzerinde de durulmaktadır. Epstein-Barr Virüsünün (EBV) çocuklarda L3 tipi ALL ve Burkitt lenfomadan sorumlu tutulduğu bildirilmektedir (Ağaoğlu 2010; Carroll ve ark.2016).

Lösemilerin patogenezinde etkili olduğu bilinen bir diğer faktör iyonize radyasyondur. Çift sarmal DNA' da kırılmalar meydana getirerek veya onkojen virus replikasyonunu artırarak lösemi oluşumuna neden olabileceği bildirilmektedir (Tunalı 1992; Lankowsy 1999). En iyi örneği, Japonya'da II. Dünya Savaşı sırasında atom bombasına maruz kalan çocuklarda görülen yüksek lösemi insidansdır (Preston ve ark.1994). Lösemi riskinin ise radyasyon dozu ile doğru orantılı olduğu ve radyasyona maruz kalan çocuklarda ALL'ye daha sık rastlanıldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Chaplin ve Golde 1991). ABD ve gelişmiş ülkelerde çocukların, enfeksiyon etmenleri ile geç karşılaşmasının ALL patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Sık enfeksiyon geçiren çocuklarda, enfeksiyon sırasında B hücre farklılaşmasının uyarılması sebebiyle B hücre orjinli lösemilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir (Ünal ve Tuncer 2004).

Lösemi insidansının bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerinde de arttığı bilinmektedir. Özellikle Down sendromu ile lösemi arasında bir ilişki olup Down sendromu olan kişilerde lösemi olma riski ilk 5 yılda 50 kat artmaktadır. Görülen bu lösemilerin %60' ı ise ALL dir (Beral ve ark. 2001).). Klinefelter sendromu olan çocuklarda lösemi riski yüksek bulunmuştur. Shaw ve arkadaşları,

47,XXY karyotipine sahip iki farklı hastada ALL saptamaları üzerine Klinefelter sendromu ile çocukluk çağı ALL ile ilişkisi olabileceğini bildirmişlerdir (Hecht ve ark. 1988;Shaw ve ark. 1992).

Bu etiyolojik faktörler apoptozisi sağlayan genlerde ve tümör süpresör genlerde fonksiyon kaybına; protoonkogenlerin ise onkogenlere dönüşmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak lenfoblastların farklılaşmaları durur ve lösemiye neden olur (Artan ve ark.2004; Apak 2005).

2.3.1.3.Genetik Değişiklikler

Vücudumuzdaki hücrelerin büyüme ve farklılaşması genlerin kontrolü altında olduğu için tüm kanser türlerinde genetik faktörler etkilidir.ALL'de de birçok genetik bozukluğa rastlanmaktadır. Ve bu genetik bozukluklar prognoz açısından önemlidir.Ayrıca genetik anomalileri belirlemek lösemik hücrelerin davranışlarını ve tedaviye verdikleri cevap açısından da önemlidir. Kromozomlardaki sayısal ve yapısal anomaliler, günümüzde sitogenetik ve moleküler genetik tekniklerin gelişmesi ile daha kolay saptanmaktadır. ALL'li çocukların yaklaşık %80' inde genetik anomaliler görülmektedir (Chen ve Sandberg 2002). Çocuklardaki genetik anomaliler ile lösemi arasındaki bu ilişki, bu yönde yapılan çalışmalara da hız kazandırmıştır. 20. yüzyılın başlarında Bover, tümör gelişiminden kromozom anomalilerini sorumlu tutmuştur (Goodman 1998). 1980'li yıllarda, sitogenetiğin devreye girmesi ile genetik ile lösemi arasındaki ilişki daha fazla netlik kazanmıştır (Schiffer 1989). 1990'lı yıllarda ise moleküler yöntemler kullanılmış ve ALL'li çocuklarda t(12;21) ve t(9;22) gibi translokasyon bozukluğu saptanmıştır. Moleküler genetik çalışmaların da lösemilerde tanı, takip ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli role sahip oldukları gösterilmiştir (van Dongen 1998).

2.3.1.4.ALL' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular

Çocukluk çağı ALL'sinde yaklaşık olarak %80 oranında sayısal ve yapısal kromozomal anomalilerigörülmektedir. Bu anomalilerin sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerle saptanması, ALL'de hastalığın tanısı, prognozunun belirlenmesi ve doğru bir tedavinin uygulanması açısından büyük önem taşımaktadır (Spathas ve ark. 1999;Hru ák ve MacDonald 2002). (Tablo 1)

Hiperdiploidi	(51-65 kromozom); en sık rastlanılan sayısal kromozomal anomalidir ve iyi prognoz göstergesidir
Tetraploidi	(82-94 kromozom); kötü prognoza işaret eder.
Hipodiploidi	(<46 kromozom); kötü prognoza işaret eder.
t(12;21)	B-ALL'lerin %25'i, TEL/AML1 gen değişimi, iyi prognoz, genellikle standart sitogenetik analiz ile yakalanmaz, moleküler yöntemlerle bakılmalıdır.
t(9;22) Ph kromozomu	Pediyatrik ALL'lerin %5'i, erişkin ALL'lerin %30'u, BCR/ABL gen değişimini taşır. Kötü prognoz; sıklıkla miyeloid antijen ekspresyonu ile birlikte.
t(1;19)	Pediyatrik ALL'lerin %5'i; B-öncül hücre fenotipi, E2A/PBX1 kötü prognoza işaret
t(v;11q23)	Pediyatrik ALL'lerin %4-8'i, MLL gen değişimi; 1 yaş kötü prognoz.
T(8;14), t(2;8), t(8;22)	pediyatrik ALL'lerin <% 5'i, c-MYC onkogeni; immünoglobulin, Burkitt hücreli lösemi ile ilişkilidir ve kötü prognoz.

Tablo 1.ALL'de Sayısal ve Yapısal Anomaliler ve Prognostik Önemleri (Ferhanoğlu 2005).

a.Hiperdiploidiler: Kromozom sayısının 46'nın üzerinde olması durumudur. Hiperdiploidi 3-5 yaş aralığında çocukluk dönemi ALL'de %20 oranında görülmektedir (Pekçelen 2003; Tommerup ve Schaffer 2005).Kromozom sayısı 47-50 arasında olan hiperdiploidiler %7-16 oranında görülmekte ve genellikle 8, 13 ve 21.kromozomların sayısal artışı izlenmektedir. Bu grupta olan hastaların 5 yıllık yaşam süresinin %80-90 arasında olduğu bildirilmiştir (Spathas ve ark. 1999; Fıratlı 2006). Kromozom sayısının 50'nin üzerinde görüldüğü hasta grupları da vardır. Bunlardan en sık görüleni kromozom sayısının 55 olması durumudur ve fazla kromozomlar 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21 ve X kromozomlarıdır. Sıklığı %14-27 oranında olup yaşam beklentileri yüksektir (Puı 1995; Kale ve ark.2009).

b. Hipodiploidiler: Kromozom sayısının 45 ve altında olması durumudur. Kromozomal bozuklukların %1'ini, sayısal anomalilerin %8'ini oluşturur ve en sık 20. kromozomun kaybı izlenir ve prognozu kötüdür. Ayrıca normal ve blastik hücrelerin DNA'larının akım sitometresi ile ölçülüp birbirlerine oranlanması ile oluşturulan DNA indeksi de değerlendirilebilir. Eğer bu oran >1.16 ise hiperdiploidi; <1.16 ise hipodiploidi lehine yorumlanır. Hipodiploidi kötü prognostik marker olarak değerlendirilir (Poplack ve Margolin 1997; Elmas ve ark.2004; Lanzkowsky ve Leukemias 2005).

c. *TEL-AML1(ETV6/RunX1) füzyon geni t(12;21)(p13;q22)*: Bu translokasyon 12p13'te bulunan TEL geni ile 21q22'te bulunan AML1 geninin birleşip TEL/AML1 füzyon geninin meydana gelmesi ile oluşmaktadır. Füzyon proteini progenitör B hücre farklılaşmasını yani lökogenезini bozar. Çocukluk çağı pre-B ALL'sinde %25-30 oranında görüldüğü bildirilmektedir Bu translokasyonun genellikle 1 ile 10 yaş arasındaki çocukluk dönemi ALL'sinde en çok ortaya çıkan yapısal kromozomal anomalidir(Harbott ve ark.1997; Spathas ve ark.1999; Özbek 2003).

d. *BCR-ABL füzyon geni t(9;22)(q34;q11)*: 9.kromozomun q34.1 bölgesi ile 22. kromozomun q11.2 bölgelerinin translokasyonu sonucu ortaya çıkar, transloke 22. kromozoma Philadelphia (Ph) kromozomu adı verilir. KML' de %95, yetişkin ALL de %15-30, çocukluk dönemi ALL hastalarında ise yaklaşık olarak %5 oranında görülmektedir (Rooney ve ark.2001). Oluşan translokasyon sonucunda gendeki kırık bölgelerine bağlı olarak farklı füzyon genleri oluşmaktadır. KML de en sık p210 BCRABL füzyon proteini, çocukluk dönemi ALL olgularında ise, p190 BCR-ABL füzyon proteini oluşmaktadır (Laurent ve ark.2001). Çocukluk dönemi ALL'sinde Philadelphia kromozomu saptanan hastaların %90'ında p190 BCR-ABL füzyon proteini görülmektedir (Spathas ve ark.1999). Çocukluk dönemi ALL hastalarında kötü prognostik markerdir (Heerema ve ark. 2004; Dave ve ark.2005).

e. *E2A-PBX1 füzyon geni t(1;19)(q23;p13.3)*: 1q23'te bulunan ve transkripsiyon faktörü olan E2A ile 19p13'te bulunan PBX1 geninin füzyonu ile oluşur. Çocukluk dönemi ALL'li hastalarda %5-6 oranında görülmekte iken, pre-B ALL'li hastalarda %25 oranında görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (Sallan ve ark. 1997).

f. *MLL geni yeniden düzenlenmeleri (11q23)*: MLL gen yeniden düzenlenmelerinin1 yaş altındaki ALL olgularında görülme sıklığı %60-80 arasında değişmektedir, bir yaş üzerinde olan ALL'li hastalarında görülme sıklığı ise %4.5-%7.5 ' dur. (Ciminove ark. 2000; Kowarz ve ark.2007). Yenidoğanlarda görülen 11q23 anomalileri kötü prognoz markeridir (Felix ve Lange 1999). MLL geninin çok sayıda translokasyonu bulunmaktadır. Bunların arasında en sık görüleni t(4;11)(q21q23) ve t(11;19)(q23;p13.3)'dur (Behm 1996).

g. *MYC geni yeniden düzenlenmeleri*: MYC geni 8q24 kromozomu üzerinde yer almaktadır. B ALL hastalarının yaklaşık % 80' inde t(8;14)(q24;q32) translokasyonu,

geri kalanlarda ise t(8;22)(q24;q11) veya t(2;8)(p12;q24) translokasyonu izlenir. Bu translokasyonlar MYC geninin ekspresyonunu arttırarak onkogenik transformasyonuna neden olurlar (Lanzkowsky 2005). B hücreli ALL'lerde ve Burkitt lenfomada sıklıkla izlenen anomalilerdir (Rooney ve ark.2001).

2.3.2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

Lökositleri meydana getiren hücreler olan granülosit ve monositler kemik iliğinde blast olarak adlandırılan hücrelerin olgunlaşması sonucu oluşurlar. Meydana gelen bu olgun hücreler enfeksiyöz ajanlarla mücadele eder ve bağışıklık sisteminde görev alırlar. AML de, normal olgunlaşma süreci bozulur ve blast adı verilen genç hücreler olgunlaşamaz dolayısıyla kemik iliği ve kanda birikmeye başlarlar. Sonuç olarak, nötrofil, monosit gibi olgun hücreler olgunlaşmadığı için enfeksiyonlara karşı vücut savunmasız kalır. Miyeloblastların anormal çoğalması, kemik iliğinde eritrosit ve trombosit yapımını da bozar. Buna bağlı olarak anemi ve trombositopeni meydana gelir. Anemiye bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma; trombosit sayısındaki azalmaya bağlı olarak ise vücutta ekimoz, peteşiler ve ateş meydana gelir. İştahsızlık ve kilo kaybı da görülebilir (Swerdlow ve ark.2008; Hoffman ve ark.2009).

2.3.2.1. Epidemiyoloji

AML, erişkinlerde yaklaşık %80 oranıyla en sık görülen akut lösemi olmasına rağmen, çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %15-25'ni oluşturmaktadır (Golub ve Arceci 2002). İnsidansı 5-7/1000000'dır. AML, 0-2 yaş arasındaki çocuklarda daha sık görülür. 9 yaşına doğru insidansı düşer fakat adölesan ve erişkin yaşlarda tekrar yükselir (Poplack ve Morgolin 1997). ALL erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmekteyken, AML'de görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. Irksal farklılıklar açısından ise sırasıyla en fazla sarı ırk, beyaz ırk ve siyah ırkta gözlenmektedir (Anak ve Uysalol 2012).

2.3.2.2. Etyopatogenez

AML'nin etyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörler, kimyasal ajanlar ve predispozan hastalıklar önemli rol oynamaktadır. İyonize radyasyona maruz kalan insanlarda AML insidansının 10-20 kat arttığı bildirilmektedir. II. Dünya Savaşı sırasında Nagazaki ve Hiroşima'da atom bombasına maruz kalan insanlarda AML insidansında artış görülmüştür. İntrauterin dönemde annenin sigara kullanımı da

AML gelişme riskini arttırmaktadır. Benzen, insektisitler ve pestisit gibi bazı kimyasal ajanlara maruz kalan insanlarda da AML insidansında artış olduğu gösterilmiştir (Golub ve Arceci 2002).

AML gelişiminde kesin bir genetik predispozan faktör bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde AML görülme sıklığının normal populusyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca AML ile genetik hastalık arasındaki ilişki Down sendromu ile gösterilmiştir. Down sendromu olan hastalarda AML gelişme riski ilk üç yılda en fazladır. Bunun yanında Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Bloom sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Ataksi Telenjektazi, nörofibromatozis, gibi hastalıklarda da AML oluşma riski normal çocuklara oranla daha yüksektir (Auerbach ve Allen 1991; Golub ve Arceci 2002).

2.3.2.3.Genetik Değişiklikler

AML, genotipik olarak heterojenite gösteren kompleks bir hastalık olup çeşitli genlerde mutasyonlar ve sitogenetik anomaliler tanımlanmıştır. AML olgularının çoğu hematopoetik öncül hücrelerde meydana gelen sporadik mutasyonlar sonucu gelişebilmektedir. AML gelişiminde rolü olan genlerin tanımlanması, kromozomal translokasyonlarda yer alan genlerin klonlanması ile sağlanmıştır (Özbek ve ark.2003).

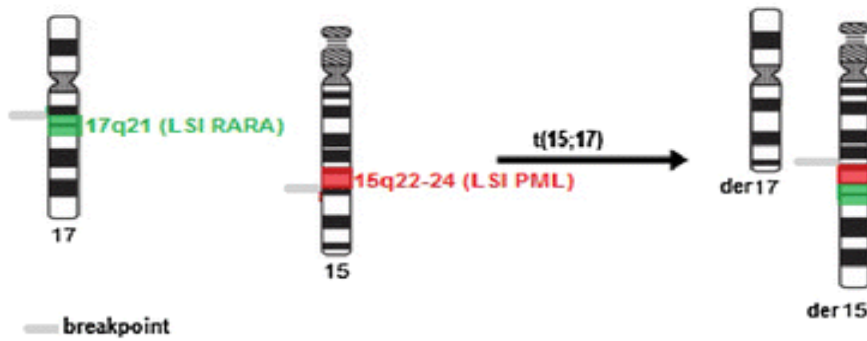
2.3.2.4.AML' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular

Sayısal kromozom anomalileri ve translokasyonlar açısından AML'lerde ALL'lere göre daha çeşitli anormallikler bulunmakta fakat çocukluk çağı AML'lerinde ALL'lere oranla çok daha az kromozomal düzensizliklere rastlanılmaktadır. Bu kromozomal düzensizliğe genellikle hiperploidler ile beraber görülmektedir (Forestier ve ark.2003). (Tablo2).

T(8;21)	AML1/ETO gen değişimi, AML-M2'de görülür, iyi prognozladur
inv(16), t(16;16)	MYH11 geni 16p üzerindedir. M4Eo'de görülür, iyi prognozladur
T(15;17)	PML/RAR-alfa gen değişimi, AML-M3 subtipinde görülür, iyi prognozlu
T(11q23;var)	MLL geni 11q23 üzerindedir, AML-M5 subtipinde görülür. Kötü prognozladur.
Kromozom 8 anomalisi	İleri yaşta görülen AML'ler ve sekonder AML'de, kötü prognozlu
Krozom 5 delesyonu	İleri yaşta görülen AML'ler ve sekonder AML'de, kötü prognozlu
Kromozom 7 delesyonu	İleri yaşta görülen AML'ler ve sekonder AML'de, kötü prognozlu
Sayısal kromozomal anomaliler	İleri yaşta görülen AML'ler ve sekonder AML'de, kötü prognozlu

Tablo 2.AML de Sayısal ve Yapısal Anomaliler ve Prognostik nemleri (Ferhanoğlu 2005).

a. $t(15;17)(q22;q11):17$. kromozomda yer alan RARA geni ile 15. kromozomda lokalize PML geninin füzyonu ile gerçekleşen bu translokasyon AML M3 için iyi prognostik özellik gösterir. Hastaların %95'inde tanı sırasında pozitifdir (Ching ve Pui 2006; Celkan 2007).(şekil 3).



şekil 3.t (15;17)(Bennour ve ark.2013)

b. $t(8;21)(q22;q22)$: 21. kromozomda yer alan AML1 geni ile 8. kromozomda yer alan ETO geninin füzyonu sonucu oluşan bu translokasyon genellikle AML M2 de görülmektedir. Genel olarak AML hastalarının %5-10'unda, AML-M2 hastalarının ise %30-40'ında bu translokasyon görülür ve iyi prognostik özellik gösterir (Ching ve Pui 2006; Celkan 2007).

c. Inv (16): AML M4 tipinde pozitif olarak görülür ve CFB-MYH11 gen bölgesinde meydana gelen değişiklik sonucu gelişir. AML'li olguların %10-12'sinde görülür ve iyi prognoz göstergesidir (Ching ve Pui 2006; Celkan 2007).

d. *MLL geni translokasyonları*:11q23 bölgesini içeren translokasyonlardır.Bu bölgede 30'dan fazla gen, MLL geni ile translokasyon yapar.1 yaş altı lösemilerde en fazla görülen genetik anomalidir. Ayrıca sekonder lösemilerde de 11q23 translokasyonuna sıklıkla rastlanmaktadır.t(4;11) MLL translokasyonunun tüm akut lösemiler için kötü prognostik marker olduğu gösterilmiştir(Özbek ve ark.2003).

e.*Sekonder AML*: Sekonder AML'leri; alkile edici ajanlar ile radyoterapiye sekonder gelişen AML'ler ve topoizomerez II inhibitörlerine bağlı gelişen AML'ler olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz. Alkile edici ajanlar ile radyoterapiye sekonder gelişen AML'ler genellikle 5 ve 7. kromozom delesyonları ile birlikte görülürler. Topoizomerez II inhibitörlerine bağlı gelişen AML'lerde en sık 11q23 ve 21q22 anomalileri izlenir ve kötü prognostik özellik gösterirler (Ching ve Pui 2006; Celkan 2007).

2.3.3.Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

KLL, en fazla gözlenen kronik lösemi türüdür. Periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, karaciğer ve dalakta olgun B lenfositlerin aşırı artışı ile karakterizedir. Bu grup hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi yaklaşık 10 yıldır (Çağlayan ve ark.2014).

2.3.3.1.Epidemiyoloji

KLL, çocuklarda nadir görülmekle birlikte erişkinlerde en sık gözlenen lösemi türüdür. Olguların %95 i B-KLL tipindedir. Tüm erişkin lösemilerin %20-30'unu oluşturur.Batı toplumlarında görülme insidansı 4/100.000'dir. İnsidansı yaşla birlikte artar ve en sık 60-70 yaş arasında bildirilmektedir.(Cheson ve ark.1996;Hallek ve ark.2008). 70 yaşın üzerindeki insidansı ise 50/100.000 dir. 55 yaşın altında görülme sıklığı ise %7-24 olduğu bildirilmektedir Kadınlarda ise erkeklere oranla daha nadir görülür (Pamuk ve ark.2002).

2.3.3.2. Etyopatogenez

KLL'nin etyopatogenezini henüz tam olarak aydınlatılamamış olup, radyasyon, viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kimyasal ajanların KLL ile olan ilişkisi gösterilememiştir. Birinci ve ikinci derece akrabalarda KLL öyküsü var ise, KLL'ye yakalanma olasılığının %10 arttığı bildirilmiştir (Goldgar ve ark.1994). Bu durum KLL etiyojisinde, genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, birinci derece akrabalarda en yüksek risk oranının KLL'de olduğu bildirilmiştir (Grever ve ark.2007). KLL'de lenfositlerin apoptoza direnç kazanmakta bu nedenle yaşam süreleri uzamaktadır(Pamuk ve ark.2002).

2.3.3.3. Genetik Değişiklikler

KLL'de rastlanan kromozom anomalileri diğer hematolojik malignitelerden farklı olarak, translokasyonlardan ziyade kromozom delesyonları şeklinde görülmektedir. Bu anomalilerin KLL prognozunu etkilediği bildirilmiştir. 17p13 ve 11q22 delesyonu kötü prognozla ilişkilendirilirken, 13q14 delesyonu ise, nispeten daha iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Trizomi 12'li hastalarda ise prognozun orta-kötü arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Dohner ve ark.2000; Grever ve ark.2007) (Tablo 3).

Trizomi 12	prognoz orta düzey
13q delesyonu	iyi prognoz
11q delesyonu	kötü prognoz
17p delesyonu	kötü prognoz

Tablo 3.KLL de Sayısal ve Yapısal Anomaliler ve Prognostik Önemleri (Dohner ve ark.2000).

2.3.3.4. KLL' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular

KLL de, malign karakterde olan B hücrelerini in vitro proliferasyona indüklemek zor olduğu için klasik sitogenetik çoğunlukla sonuçsuz kalmaktadır. Bu nedenle KLL hastalarında interfaz FISH analizi çok daha değerlidir. FISH ile yapılan çalışmalar sonucunda KLL hastalarının %80 inde genetik aberasyonlar saptanabilmektedir (Döhner ve ark.2000).

a.13q14 Delesyonu: Tumor süpresör genlerden biri olan Rb geni, bu bölgeye lokalize olup önemli görevlere sahiptir. Yapılan çalışmalarda KLL hastalarının 13q14 bölgesinde %63 oranında delesyon olduğu ve bunların yaklaşık 3'te birinde her iki allelde de delesyon gözleendiği bildirilmiştir. Bu delesyon tek allelde ve ek kromozomal anomaliyoksa iyi prognoz belirtecidir (Mehes 2005; Al Zaabi ve ark.2010).

b.11q22.3 Delesyonu: 11q22.3 delesyonu KLL'li hastaların %10-20'sinde gözlenmiş olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. (Hallek ve ark.1996; Seiler ve ark.2006). Bu bölgede, tumor oluşumu riskini arttırdığı bilinen ataksi telenjektazi sendromu ile ilişkili ATM geni yer alır. ATM geninin apoptozis sürecinde önemli görevleri olduğu ve delesyonu sonucunda bazı malignitelerin arttığı bildirilmiştir. 11q22.3 delesyonunun büyük lenf bezleri ile ilişkili olduğu ve daha çok genç hastalarda gözlenmiş olduğu bildirilmiştir (Mehes 2005).

c.17p13 Delesyonu: Apoptozisin düzenlenmesinde görev alan bir tumor süpresör gen olan p53 geninin bu bölgede lokalize olduğu ve KLL'li hastaların %5-10'unda 17p13 delesyonu gözleendiği bildirilmiştir (Hallek ve ark.1996; Seiler ve ark.2006). 17p13 delesyonlu hastaların prognozunun kötü ve kemoterapiye karşı dirençlidir (Kröber ve ark.2002). İleri yaş KLL hastalarında daha sıklıkla gözlenmektedir (Ripolles ve ark.2006).

d.Trizomi 12: Prognoz hastalarda değişken olmakla birlikte orta seviyededir. Trizomi 12'nin genellikle diğer kromozomal anomalilerle birlikte görüldüğü bildirilmiştir (Mehes 2005).

KLL hastalarında daha az görülen kromozomal değişiklikler ise, 6q24-25, 9p21 ve 10q23 delesyonları; 2p24, 8q24 ve 18q21 duplikasyonları ve 19. kromozomun trizomisidir. Bu kromozomal değişiklikler genellikle kötü prognoz belirteci iken, trizomi 8, trizomi 3 ve 14q32 translokasyonu ise iyi prognoztiktir (Haferlach ve ark.2007; Sellmann 2007).

2.3.4.Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

KML, miyeloid hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalması ile ortaya çıkan, Ph kromozomu taşıyan, hematopoetik pluripotent kök hücre hastalığıdır ve Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) tarafından miyeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanmaktadır. (Tefferi ve Vardiman 2008).

2.3.4.1.Epidemiyoloji

KML,çocukluk çağı lösemilerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır. KML, yetişkinlerdeki lösemilerin %15-20 sini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000'dir. 25-60 yaşları arasındadaha sık görülür Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır (E/K=3/2) .Ayrıca her yaşta görülmekle birlikte, hastalara genellikle 50 ve 60'lı yaşlarda tanı koyulmaktadır (Goldman ve Melo 2003).

2.3.4.2. Etyopatogenez

KML'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruz kalan insanlarda KML riskinin arttığı bildirilmiştir (Preston ve ark.1994).

2.3.4.3.Genetik Değişiklikler

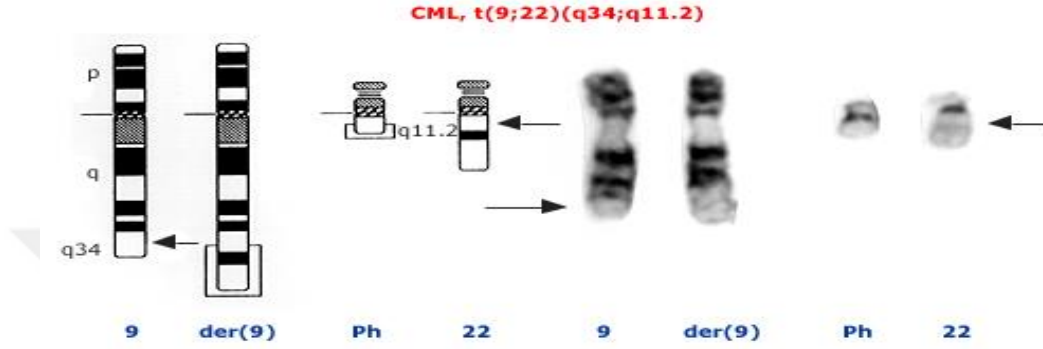
KML,9. kromozomdaki Abelson (ABL) protoonkogeni ile 22. kromozomdaki breakpoint cluster region (BCR) geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan resiprokal translokasyon [t(9;22)(q34;q11)] sonucu meydana gelir. Transloke 22. kromozom Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılır.Bu kromozom KML olgularının yaklaşık %95'inde tespit edilmektedir.Çocukluk çağı ALL'lerinin %5'inde, erişkin ALL lerinin %15-30'unda ve AML'nin %2'sinde görüldüğü bildirilmiştir (Goldman ve Melo 2003; Tefferi ve Vardiman 2008; Swerdlow ve ark. 2008).

2.3.4.4.KML' de Görülen Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Bulgular

KML de ABL ve BCR genleri etkilenmektedir. İki gen arasındaki translokasyon füzyon geni olan BCR-ABL'nin oluşumu ile sonuçlanır.

a.BCR-ABL geni: Füzyon geninin 5' ucu BCR geninden, 3' ucu ABL geninden gelen ekzonlardan oluşur. KML olgularının çoğunda ve Ph kromozomu taşıyan ALL hastalarının 1/3 ünde BCR geni 12. ve 16. eksonlar arasındaki 5.8 kb lik bir bölgeden kırılmaktadır. Kırılmanın bu bölgede olması ile 210 kD moleküler ağırlığında BCR-ABL füzyon proteini meydana gelmektedir. KML hastalarının çok az bir kısmında ve

ALL'lerin 2/3' ünde kırılma e2 ekzonunda oluşmakta ve 190 kD ağırlığında BCR-ABL proteini ortaya çıkmaktadır. Kırılmanın e19 ekzonunda olması durumunda ise 230 kD ağırlığında olan BCR-ABL proteini kodlanmaktadır (Şekil4). Kırılmanın BCR'de değişken ABL'de sabit olması sebebiyle ABL geninin sağlıklı hücrelerin kanser hücresine dönüşmesine neden olduğu, BCR geninin ise hastalığın fenotipini belirlediği bildirilmiştir (Goldman ve Melo 2003; Swerdlow ve ark. 2008).



Şekil 4KML de t(9;22) translokasyonu (Pham ve Schwart 2015)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

2013(Ocak)-2018(Ağustos) yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim dalına Çocuk Hastalıkları Hematoloji Bilim dalı tarafından lösemi ön tanısı olarak gönderilen ve daha sonra tanısı kesinleşip sitogenetik ve moleküler takibi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak design edildi.

Çalışma etik kurul tarafından 2018-1507 numara ve sayı ile kabul edildi,onaylandı. Bölümümüze başvuran hastalardan standart prosedür gereği verilerinin kullanılabilmesine dair onam formu alınmış ve dosyalarında korunmakta idi.

Tüm veriler hastane kayıt sistemi ve bölüm kapalı kayıt sistemi üzerinden tarandı. Elde edilen veriler bölüm arşivinden kontrol edildi. Hastaların demografik ve hastalıklarıyla ilgili verileri kaydedildi. Genetik analiz sonuçlarının ekzel programında dökümü gerçekleştirildi. Veri yetersizliği olan vakalar çalışma dışında bırakıldı.

3.1. N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda rutin hasta değerlendirmesinde kullanılan yöntemler

3.1.1.Sitogenetik Analiz

Sitogenetik, sitoloji ve genetik bilimlerinin biraraya gelmesiyle ortaya çıkan, kromozom adı verilen hücre organellerini metafaz sürecinde inceleyen bilim dalıdır. Amaç, kromozomlarda meydana gelen sayısal (anöploidi, poliploidi vs.) ve yapısal (delesyon, duplikasyon, insersiyon, inversiyon, translokasyon vs) değişiklikleri saptamaktır ve elde edilen sonuçlarla genotip ile fenotip arasındaki ilişkiyi incelemektir (Başaran 1999; Bozkurt ve Tabakçioğlu 2004).

Laboratuvarımıza, steril heparinize enjektörde gönderilen kemik iliği örneğinden, içinde 5ml kültür vasatı bulunan ekim tüplerine hastanın lökosit sayısı esas alınarak ekim yapılır. Bu tüplerden iki tanesi direk çalışılır, diğerleri ise 37 °C lik etüde 45°lik eğimle 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyona bırakılır.

Direk kültür çalışmalarında kolşisin ilavesi çalışmadan 20 dakika önce yapılır. İnkübe edilen tüplere 24, 48 ve 72. saatinde steril iğne ucuyla 5-6 damla kolşisin ilave edilip 25 dakika etüde bekletilir. Etüv de bekletilen tüpler daha sonra 1200 rpm de 6 dakika santrifüj edilir ve süpernatant atılır. Tüplerin üzerine önceden 37°C'ye ısıtılmış hipotonik solüsyonundan vorteksle karıştırılarak 10 ml eklenir ve 37°C lik etüde 25 dakika bekletilir. 1200 rpm de 6 dakika santrifüj edilir. Süpernatant atıldıktan sonra vortekste çalışılarak üzerinde 20 damla soğuk fiksatiften damla damla eklenir ve sonra basınçla 8ml daha fiksatif eklenip, 1200 rpm de 6 dakika santrifüj edilir. Süpernatant atılır, vortekslenerek üzerine basınçla 5ml fiksatif eklenir. Kültürler tekrar 1200 rpm de 6 dakika santrifüj edilir, süpernatant atılır, üzerine 3ml fiksatif eklenir ve son santrifüj işleminden sonra süpernatant atılır. Hemen damlatma işlemi yapılacak ise pellet süspansiyon haline getirilerek ıslak ve soğuk lamlar üzerine 45°lik eğimle damlatılır ve oda ısısında kurumaya bırakılır. Damlatma işlemi sonra yapılacak ise tüpler süpernatant boşaltılmadan 4°C de saklanır. Kuruyan preparatlar tripsinle muamele edilir ve sonra giemsa boya ile bantlama yapılır. Işık mikroskopunda preparatlar taranıp, bilgisayarlı görüntüleme sistemine aktarılır. Kromozomlar sayısal ve yapısal olarak analiz edilir.

a. Ekim ve harvest işlemi esnasında kullanılan solüsyonlar

· Kültür vasatı: RPMI 100ml

Fetal Calf Serum 25ml

Penisilin/Streptomisin 1ml

· Kolşisin

· Hipotonik: KCl 0,57gr.

Distile su 100 ml

· Fiksatif: 3:1 oranında metanol: asetik asit

· Tripsin: 1 adet PBS tablet 100 ml distile suda eritilir, 0,05gr. tripsin ilave edilir.

· Giemsa boya: Giemsa 5ml

Sörsansen tamponu 95 ml

3.1.2.Moleküler Sitogenetik Analiz/ FISH analizi

Kemik iliği kültür çalışmasından sonra elde edilen hücre pelleti, temizlenmiş lamalar üzerine damlatılır ve preparatlar kurumaya bırakılır. Lamlar mikroskopta incelenerek metafazların veya interfaz hücrelerinin yoğun olduğu bölgeler işaretlenir.

İşaretlemeden sonra ön çalışmaya başlanır. Lamlar 2XSSC'de 37°C'de 45 dakika bekletilir. 2XSSC'den çıkarılan preparatlar, distile suda çalkalanır. Oda ısısında bulunan %70,%85 ve %100'lük etil alkol serisinde 2'şer dakika yıkanır ve kurumaya bırakılır. Preparatlarda işaretli yerlerin üzerine gelecek şekilde üzerinde FISH probu olan lamel ters çevrilerek yapıştırılır. Lamlar çevrelenerek yapıştırma işlemi yapılır.

· Denatürasyon: Lamlar hot plate üzerinde 80°C'de 3,5 dakika tutularak denatüre edilir.

· Hibridizasyon: Preparatlar 39°C'deki etüv veya kapalı hot plate içerisinde nemli ve karanlık olacak şekilde bir gece bekletilerek hibridize edilir.

· Hibridizasyon sonrası yıkamalar: Ertesi gün 72°C'de ısıtılmış benmari içerisinde bir şaleye 4XSSC konur ve lam üzerindeki lamel çıkarılarak şale içerisinde 1,5 dakika bekletilir. Oda sıcaklığındaki 2XSSC de 30 sn bekletilir ve 5 µl DAPI koyulmuş lamel ile kapatılır.

· Floresan mikroskobunda preparat taranarak uygun interfaz ve metafaz alanları görüntüleme sistemine aktarılır.

a.Kullanılan Solüsyonlar

20xSSC: 17,5 gr NaCl 100cc distile su içerisinde çözündürülür, 8,8 gr sodyum sitrat farklı bir kaptta 100cc distile su içerisinde çözündürülür ve iki çözelti karıştırılır.

- 2xSSC: 1:9 oranında 20xSSC: distile su olacak şekilde dilüe edilerek hazırlanır
- 4xSSC: 2 :8 oranında 20xSSC : 8 distile su olacak şekilde dilüe edilerek hazırlanır.
- %70'lik etil alkol: 30cc distile su üzerine 70cc etil alkol eklenerek hazırlanır.
- %85'lik etil alkol: 15cc distile su üzerine 85cc etil alkol eklenerek hazırlanır.
- Yıkama solüsyonları: 2xSSC ve 4xSSC içerisine 50µl Tween 20 eklenerek hazırlanır.

Laboratuvarımızda AML-MDS, KLL ve ALL hastaları için çoklu bölge FISH panelleri ile moleküler sitogenetik analizler yapılmaktadır. Bu bölgeler için breakapart, translokasyon, delesyon prob türleri kullanılmaktadır.

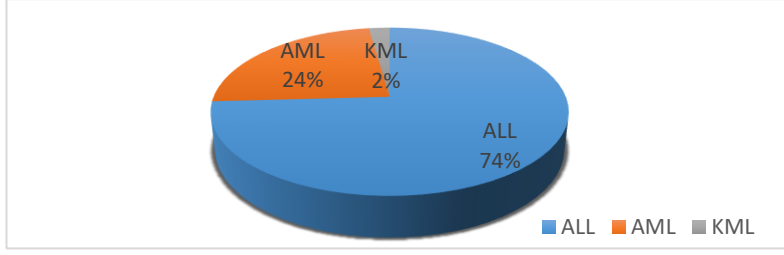
AML-MDS için; del 5q, PML/RARA, del p53, AML/ETO, MLLbreakapart, del 7q, inv16, del 20q,

ALL için; Cmyc breakapart, p16 del, E2A breakapart, hiperdiploidi (ch 4,ch10,ch 17), TEL/AML1, MLL breakapart, BCR/ABL1 ve IGH breakapart,

KLL için; MYB del, ch12, ATM del, IGH/BCL2, IGH breakapart, p53,IGH/CCND1, 13q14.3 del bölgeleri ile FISH analizi istenilmesi halinde veya sitogenetik anomalilerin kontrol edilmesi için farklı problemlerle FISH analizleri de gerçekleştirilmektedir.

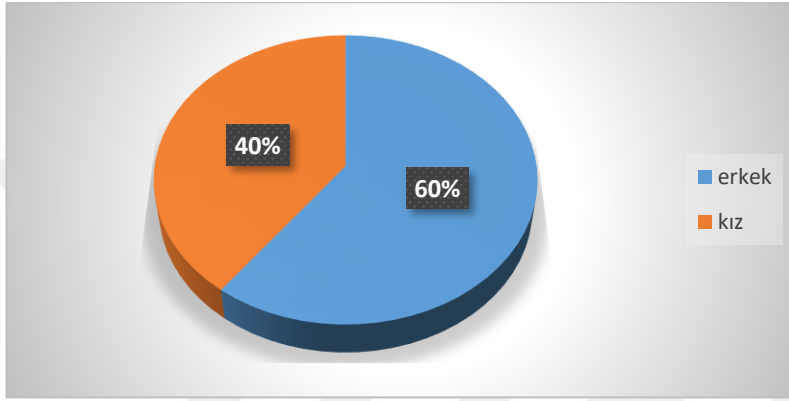
4.BULGULAR

2013(Ocak)-2018(Ağustos) yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim dalına Çocuk Hastalıkları Hematoloji Bilim dalı tarafından lösemi ön tanısı olarak gönderilen 0-18 yaş aralığında 491 çocuk hastaretrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden tarandı ve tanımsal istatistik yapılarak yüzde oranları ile değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen491 hastanın, 364' ü ALL,116' sı AML, 11' i KMLdir(Şekil 5).



Şekil 5 Çalışma popülasyonunun lösemi tiplerine göre dağılımı

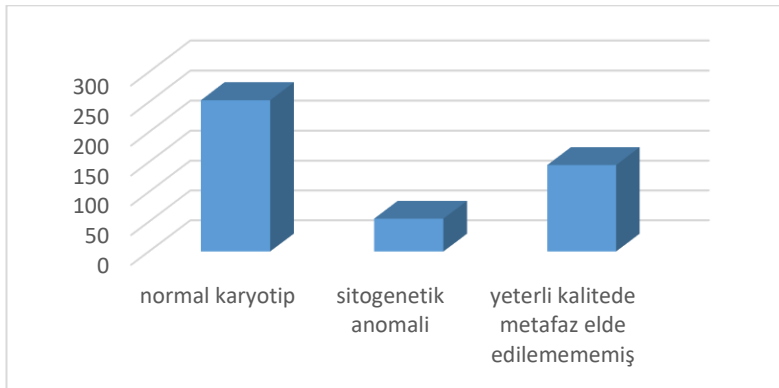
İncelenen 491 çocuk hastanın 296'sı erkek (%60); 195'i (%40) kızdır (Şekil 6).



Şekil 6 Çalışma popülasyonunun cinsiyetlere göre dağılımı

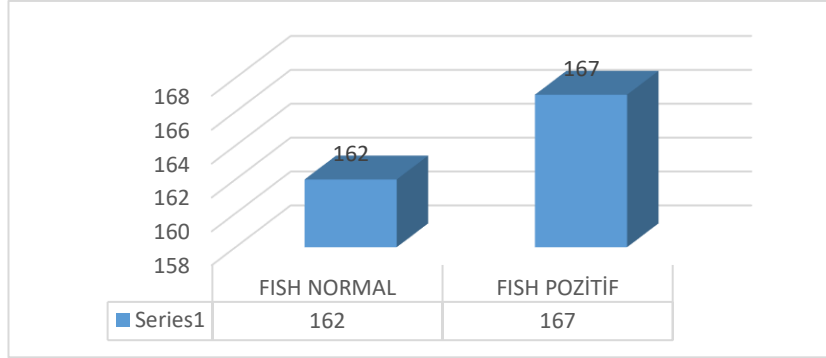
0-18 yaş aralığında olan 491 hastanın ortalama yaşı ise 6,4 bulunmuştur. Bu oran ALL için 6,1; AML için 6,8; KML için 8,7'dir.

Sitogenetik analizi yapılan 453 hastanın 253'ü normal karyotipte; 55'i sitogenetik anomaliye sahiptir. Ayrıca 145 kişinin numunesinin transfer koşullarımıza uyulmamasından kaynaklanan yeterli kalitede metafaz elde edilememesinden ötürü sitogenetik karyotip analizi gerçekleştirilememiştir (Şekil7).



Şekil 7 Sitogenetik analiz sonuçları

FISH analizi yapılan 329 hastanın 162'si normal, 167 hasta ise pozitif olarak sonuçlandırılmıştır (Şekil 8).



Şekil 8 FISH analiz sonuçları

ALL hastalarının sitogenetik ve FISH analizi sonuçları

ALL tanılı 364 hastanın 187'si normal karyotipe[46,XY(112),46,XX(75)], 41 tanesi sitogenetik anomaliyesahiptir. Bu hasta popülasyonunda 19 hastanın sitogenetik istemi olmayıp yalnız FISH analizi mevcuttur. 117 hastanın yeterli sayı ve kalitede metafazı olmadığı için sitogenetik sonuçları raporlandırılamamıştır (Tablo 4).

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Karyotip sonucu
5	E	0	46,XY
7	K	2	46,XX
8	K	4	46,XX
9	E	1	mos 45,XY,-8[11]/46,XY[1]
10	E	14	46,XY
11	K	12	46,XX,dup(1)(q12;q32)[8]/46,XX[11]
14	E	7	46,XY
15	K	12	mos 47,XX,+8[1]/46,XX[3]
16	E	3	46,XY
17	E	3	58-80,XY
19	E	0	46,XY
23	E	3	46,XY
26	E	6	46,XY
29	E	4	46,XY
31	E	0	46,XY
32	E	5	46,XY
33	E	10	46,XY
34	E	2	46,XY
35	E	7	46,XY
38	E	5	46,XY

39	E	5	46,XY
40	E	4	mos 46,XY,t(9;11)(p22;q23)[9] /46,XY[2]
41	K	0	46,XX
43	K	5	46,XX
44	K	17	46,XX
46	E	5	46,XX
49	K	4	46,XX
50	K	8	mos 41-45,XX[7]/46,XX[4]
52	E	0	46,XY
53	K	17	46,XY
56	K	4	46,XX
57	E	7	46,XY
58	E	12	46,XY
59	E	10	46,XY
62	E	3	46,XY
64	E	11	46,XY
65	E	5	46,XY
66	E	17	mos 46,XY,der(9)t(9;22)(q34;q11.2)[2]/46,XY[4]
68	E	9	46,XY
70	K	14	46,XX
73	E	18	46,XY
74	K	3	46,XX
76	E	8	46,XY
78	K	0	46,XX
79	E	10	46,XY
82	K	4	53-55,XX
84	E	11	46,XY
87	E	1	46,XY
88	E	0	46,XY
89	K	6	46,XX
97	K	4	46,XX
105	K	0	46,XX
106	E	14	46,XY
108	K	14	mos 47,XX,+10[4]/46,XX[3]
109	E	17	46,XY
111	E	18	46,XY
120	K	10	46,XX
121	E	4	mos 54-59,XY[9]/46,XY[8]
122	K	15	46,XX
125	K	11	46,XX
126	E	16	46,XY
130	K	6	46,XX
131	E	3	mos 41-45,XY[9]/46,XY[5]

133	E	2	46,XY
134	K	12	46,XX
135	K	10	46,XX
139	K	15	46,XX
140	K	7	47,XX,del(9)(p21),+mar
141	E	12	46,XY
142	E	0	46,XY
143	E	13	46,XY
146	E	0	46,XY
147	E	11	46,XY
160	E	3	mos 49-51,XY[2]/46,XY[4]
162	K	1	46,XX
163	E	1	46,XY
174	K	0	46,XX
176	E	0	46,XY
179	E	3	46,XY
180	E	13	46,XY
181	K	12	46,XX
182	K	2	46,XX
183	E	9	46,XY
186	E	13	46,XY
189	K	13	46,XX
190	K	12	46,XX
192	E	2	46,XY
194	K	18	46,XX
195	E	3	46,XY
197	K	1	46,XX
198	K	2	46,XX
199	E	2	46,XY
200	E	2	46,XY
201	K	18	46,XX
204	K	12	46,XX
208	E	3	46,XY
210	E	17	46,XY
218	E	15	46,XY
219	E	17	mos 26-28,XY[11]/46,XY[16]
222	K	17	mos 47,XX,+mar[6]/46,XX[14]
223	E	0	46,XY
224	E	1	46,XY
225	K	1	46,XX
227	E	1	46,XY
228	K	11	mos46,XX,t(10;12)(q24;q13)[5]/46,XX[3]
230	K	4	mos 47,XX,+4[1]/46,XX[2]

233	K	2	46,XX
234	K	2	46,XX
236	E	6	46,XY
237	K	14	46,XX
238	E	9	46,XY
240	K	1	46,XX
241	K	17	46,XX
243	E	1	46,XY
244	K	16	46,XX
247	E	7	46,XY
252	E	0	46,XY
253	K	2	46,XX
256	K	2	mos 46,XX,+C,-19[5]/46,XX[3]
259	K	1	46,XX
260	K	7	46,XX
261	E	16	46,XY
265	E	8	46,XY
271	K	0	46,XX
272	K	17	46,XX
273	E	1	46,XY
274	E	1	46,XY
277	E	6	mos 46,XY,-2,del(12)(p13,2),-16,+mar1,+mar2[6]/46,XY[2]
278	K	0	46,XX
286	E	16	46,XY
288	K	3	46,XX
289	K	12	46,XX
290	E	10	mos 47,XY,+21[4]/46,XY[14]
292	E	0	46,XY
301	E	3	mos 47-52,XY[4]/46,XY[3]
305	E	0	46,XY
311	E	0	46,XY
312	E	7	mos 49,XY,+C,+19,+21[9]/46,XY[10]
313	K	0	46,XX
315	E	0	46,XY
317	E	11	46,XY
319	E	0	46,XY
321	K	15	46,XX
323	E	0	46,XY[4]
326	E	8	mos 47-57,XY[3]/46,XY[2]
337	K	4	46,XX
341	E	16	46,XY
342	E	0	46,XY

344	K	16	46,XX
345	K	0	46,XX
346	K	17	46,XX
350	E	11	46,XY
352	K	9	52,XY,+8,+10,+12,+14,+22,+mar
353	E	0	46,XY
354	E	12	46,XY
355	K	6	46,XX
357	K	0	46,XX
358	E	1	46,XY
360	E	0	46,XY
362	K	13	46,XX
364	E	0	46,XY
369	E	14	mos 65-68,XY[9]/70-72,XY[5]/46,XY[13]
370	E	5	46,XY[12]
371	K	1	46,XX
372	E	6	46,XY
373	K	0	46,XX
374	E	2	46,XY
380	K	11	46,XX
381	K	4	46,XX
383	E	0	46,XY
387	K	0	46,XX
388	K	5	46,XX
389	E	3	mos 56-57,XY[3]/46,XY,add(15)(p13; ?)[2]/46,XY[1]
391	E	2	mos 64,XY[3] /46,XY[21]
393	E	6	46,XY
396	K	0	46,XX
398	K	0	47,XX,+18
402	E	0	47,XY[11]
403	E	0	46,XY
404	K	0	46,XX
405	E	0	46,XY
406	E	0	46,XY
410	E	1	46,XY
412	K	2	46,XX
414	E	6	46,XY
418	E	0	46,XY
419	E	10	mos 92±,XY[11]/46,XY[28]
420	K	18	46,XX
421	E	1	47,XXY
424	E	7	46,XY
426	K	0	46,XX

427	E	2	46,XY
428	K	6	46,XX
430	E	5	46,XY
431	E	15	46,XY
432	E	7	46,XY
433	E	0	46,XY
435	E	8	mos 46,XY,der(9)t(9;22)(q34;q11,2)[12]/46,XY[4]
436	K	8	46,XX
438	E	0	46,XY
440	K	2	46,XX
441	K	16	mos 47,XX,+mar[4] /46,XX[27]
442	E	14	46,XY
447	K	0	46,XX
450	E	2	46,XY
452	E	0	46,XY
453	K	5	46,XX
454	E	2	46,XY
457	K	13	mos 46±,XX[3]/46,XX[6]
458	E	8	46,XY
460	E	13	46,XY
461	E	1	46,XY
464	E	11	46,XY
465	K	3	46,XX
466	E	9	46,XY
473	K	4	mos 46±,XX[3]/46,XX[4]
479	K	6	46,XX
480	E	13	46,XY
481	E	11	46,XY
483	K	0	46,XX
485	E	0	46,XY
487	E	14	46,XY
489	E	0	47,XY,+21
490	K	14	47,XX,+21
491	K	0	47,XX,+21
492	K	1	47,XX,+21
493	E	3	47,XY,+21

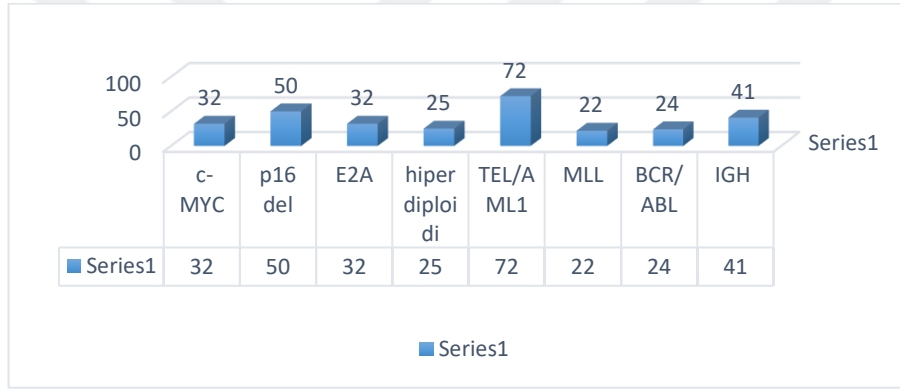
Tablo 4 ALL hastalarının sitogenetik sonuçları

ALL hastalarında yapılan sitogenetik analizler sonucunda,7 hastada trizomi 21 saptanmıştır. Bu hastalardan biri mozaik Down sendromudur. FISH analizi yapılan Down sendromlu hastalarda birinde E2A gen bölgesinin delesyonu, diğerinde ise AML1 gen bölgesinin delesyonu, MLL bölgesi üzerinde UBE4A geni 3' bölgesinin

delesyonu ve IGH geninin yeniden düzenlenmesi mevcuttur. Geri kalan 5 hastanın ise FISH istemi olmadığı için analiz yapılmamıştır. İki hastada t(9;22)(q34;q11.2) yani Philadelphia kromozomu, 13 hastada hiperdiploidi, 3 hastada ise hipodiploidi saptanmıştır. Geri kalan hastaların 13'ünde kompleks farklı sayısal ve yapısal anomliler mevcut iken, bir hastada 47,XYX, bir başka hastada 47,XXY, yine bir başka hastada 47,XX,+18 karyotipi tespit edilmiştir.

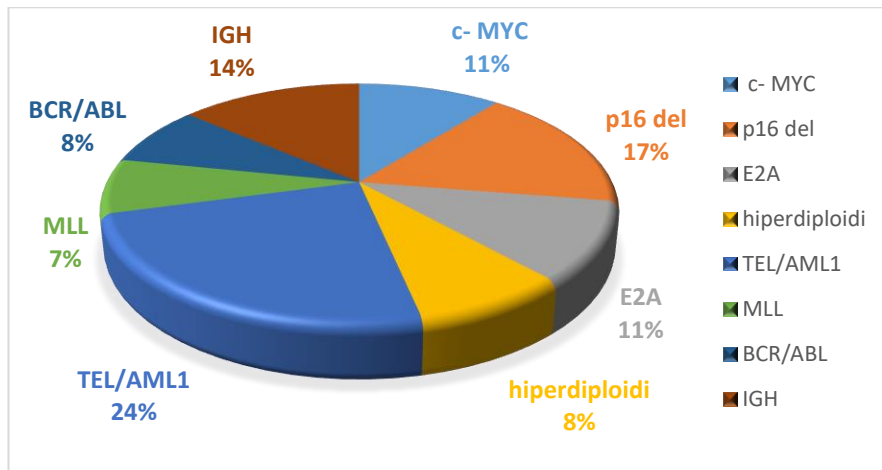
ALL tanılı 364 hastanın 78'i FISH analizi için normal raporlanmış; 132 hastada FISH sonuçları aşağıdaki tabloda verilen genetik anomalilerle pozitif olarak sonuçlandırılmıştır. 154 hastanın FISH istemi olmayıp yalnız sitogenetik analizi yapılmıştır. Sonuçlar tablo ve şekilde verilmiştir.

ALL' de FISH analiz sonucunda (Şekil 9) ;



Şekil 9 ALL hastalarının FISH analiz sonuçları

ALL hastalarının FISH panelinde gözlenen anomalilerin yüzde değerleri (Şekil 10);



Şekil 10 ALL hastalarının FISH panelinde gözlenen anomalilerin yüzde değerleri

AML hastalarının sitogenetik ve FISH analizi sonuçları

AML tanılı 116 hastanın 64'ü normal karyotipe, 12 tanesi sitogenetik anomaliyesahiptir. Bu hasta popülasyonunda 14 hastanın sitogenetik istemi olmayıp yalnız FISH analizi mevcuttur. 26 hastanın yeterli sayı ve kalitede metafazı olmadığı için sitogenetik sonuçları raporlandırılmamıştır (Tablo 5).

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Karyotip
3	E	3	mos 46,XYdel(6)(q?)[5]/46,XY[12]
6	K	11	46,XX
12	E	0	46,XY
63	K	13	46,XX
69	K	11	46,XX
85	K	3	mos 47,XX t(?;22),+mar/46,XX[4]
86	K	10	46,XX
90	E	0	46,XY
92	K	2	48,XX,+8,+21[10]
100	K	16	46,XX
102	K	16	46,XX
112	K	13	46,XX
132	E	16	47,XXY
154	E	8	46,XY
161	E	0	46,XY
165	K	11	46,XX
169	E	0	mos 45,XY,-7[9]/46,XY[4]
196	E	12	46,XY
203	K	14	46,XX
214	K	2	46,XX
220	K	1	46,XX
221	E	0	46,XY
231	E	6	46,XY
232	E	15	46,XY
245	E	0	46,XY
246	E	0	46,XY
249	K	0	46,XX
250	E	0	46,XY
258	K	15	mos 47,XX,t(15;17)(q22;21),+8[4]/46,XX[2]
262	E	17	46,XY
263	E	4	46,XY
270	E	9	46,XY
276	K	4	46,XX
281	K	17	46,XX
282	E	0	46,XY
283	E	9	46,XY

291	E	0	46,XY
296	E	16	mos47,XY,+4[6]/47,XY,t(8;21)(q22;q22),+4[5]/46,XY[4]
299	E	15	46,XY
303	E	1	46,XY
304	E	1	46,XY
306	K	10	mos 46,XX,t(15;17)[7]/46,XX[1]
314	E	15	46,XY
316	E	1	46,XY
328	K	0	mos 46,XX,add(9)(p24)[4]/46,XX[4]
332	K	1	46,XX
333	E	10	46,XY
334	E	5	46,XY
339	E	6	46,XY
347	E	11	46,XY
348	E	7	46,XY
356	K	0	46,XX
363	K	7	46,XX
368	E	12	46,XY
385	E	0	46,XY
397	E	2	46,XY
409	E	1	46,XY
413	E	9	46,XY
417	E	0	mos 45,XY,-7[16]/46,XY[7]
434	E	2	46,XY
437	K	17	46,XX
439	E	1	46,XY
443	K	0	46,XX
444	K	16	46,XX
445	K	18	46,XX
446	K	18	mos 46,XX,inv(16)(p13;q22)[6]/47,XX,inv(16)(p13;q22),+22[6]/46,XX[6]
448	K	1	46,XX
449	K	0	46,XX
456	K	13	46,XX
467	E	13	46,XY
471	K	10	46,XX,t(15;17)(q22;q21)[13]/46,XX[2]
474	E	13	46,XY
476	E	10	46,XY
478	K	2	46,XX
482	E	4	46,XY
484	K	16	46,XX

Tablo 6 AML hastalarının sitogenetik sonuçları

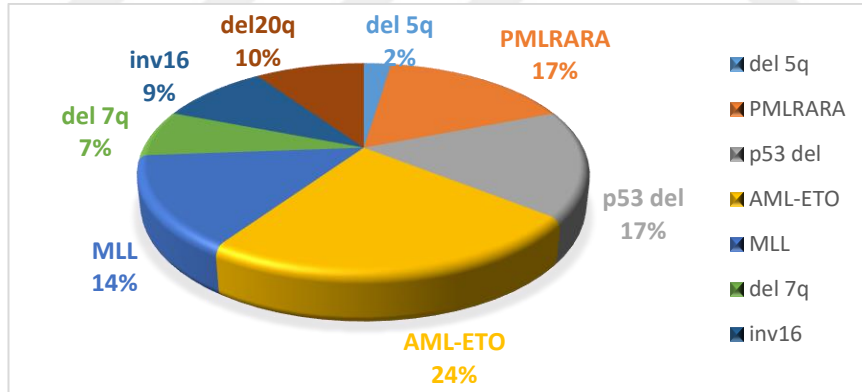
AML hastalarında sitogenetik analizler sonucunda; 3 hastada t(15;17)(q22;21); 1 hastada t(8;21)(q22;q22); 1 hastada ise inv(16), iki hastada monozomi 7 saptanmıştır.

AML tanılı 116 hastanın 76'sı FISH analizi için normal raporlanmış; 25 hastada FISH analizleri aşağıdaki tabloda verilen genetik anomalilerle pozitif olarak sonuçlandırılmıştır. 15 hastanın FISH istemi olmayıp yalnız sitogenetik analizi yapılmıştır. Sonuçlar tablo ve şekilde verilmiştir.

AML' de FISH analiz sonucunda (Şekil 11-12);



Şekil 11 AML hastalarının FISH analiz sonuçları



Şekil 12 AML hastalarının FISH panelinde gözlenen anomalilerin yüzde değerleri

KML hastalarının sitogenetik ve FISH analizi sonuçları

KML öntanılı 11 hastanın 2'si normal karyotip, 2'si sitogenetik anomali sonucu ile raporlandırılmıştır. Bunlardan birinde sitogenetik tanı Turner sendromudur. Bu hasta popülasyonunda 5 hastanın sitogenetik istemi olmayıp sadece FISH analizi mevcuttur. 2 hastanın yeterli sayı ve kalitede metafazı olmadığı için sitogenetik sonuçları raporlandırılmamıştır (Tablo 6).

KML öntanlı 11 hastanın FISH analizinde 7'si normal, 4 hasta BCR-ABL açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Hasta no	cinsiyet	yaş	karyotip	BCR-ABL gen füzyonu
75	E	17	---	-
83	K	0	46,XX	-
94	K	17	---	-
98	E	17	---	-
216	E	13	---	+
217	E	16	---	-
320	K	9	45,X	-
351	E	2	mos46,XY,der(9)t(9;22)(q34;q11.2)[11]/46,XY[3]	+
366	E	2	Yeterli sayıda ve kalitede metafaz yok	+
394	E	2	Yeterli sayıda ve kalitede metafaz yok	+
408	E	1	46,XY	-

Tablo 7KML hastalarının sitogenetik ve FISH analiz sonuçları

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukluk çağı lösemilerin etyolojisinde genetik anomalilerin büyük önem arz ettiğianlaşılmıştır. Çalışmalarda büyüme, çoğalma, farklılaşma ve apoptosis gibi mekanizmalarda, görev alan genlerde meydana gelen genetik değişikliklerin lösemilerin oluşumunda önemli rol oynadığı bildirilmekte, saptanan bu genetik değişikliklerin, hastalığın prognozunu ve klinik seyrini yansıttığı gösterilmektedir (Kansu 1995).Bizim çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına gelen lösemitanlı çocuk hastaların, sitogenetik ve moleküler sitogenetik bulgularının analizi yapılarak, sonuçlarınretrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, bölümümüze Ocak 2013 - Ağustos 2018 tarihleri arasında gelen 0-18 yaş çocuk hastalar geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve bölüm kapalı kayıt sistemi üzerindenararak retrospektif değerlendirildi.

Ülkemizde,bu şekildekanser arşiv sistemi ile ilgili önemli retrospektif çalışmalar yapılmıştır. 2003 yılında yapılan araştırmada, farklı kliniklerden alınan toplam 2677 kanser vakası bildirilmiş ve bu yeni vakaların %7,6'sının çocuk hastalarda gözlendiğirapor edilmiştir(Hayran 2005).Dünyada her yıl yaklaşık olarak 10 milyon yeni kanser vakası tanımlanmakta olup gelecek 20 yıl içinde bu sayınıniki katına çıkacağıtahmin edilmektedir.Kanserlerin yaklaşık %2'si çocuklarda gözlenmekle birlikte,ölümlerin %5,5'ini çocukluk çağı kanserleri oluşturmaktadır (Smith ve Ries 2002; Kutluk 2007).Çocukluk çağı kanserleri içinde ise en fazla lösemiler gözlenir. Yapılan bir çalışmada 7 yılda izlenen 782 pediatrik kanser vakasının, %45,3'ünün lösemiler olduğu bildirilmektedir (Tanyeli ve ark.1995).Çocukluk çağında en fazla gözlenen lösemi tipi ALL'dir ve hastaların %80'ini oluşturmaktadır. Yaklaşık %15-20 insidansla AML ve nadir olmakla birlikte %1-2 oranında, KML ve KLL izlenmektedir. (Golub ve Arceci 2002).Bizim çalışmamızda ise 491 hastadan,364 hasta ALL,116 hasta AML, 11 hasta KML öntanlı olarak gelmiştir. Çalışmamıza alınan çocuk hastalar arasında %74'lük oranla ALL birinci sırada yer almaktadır. Ardından ise % 24 AML ve %2 KML hastaları yer almaktadır.Bu oran daha önce literatürde bildirilen çocukluk çağı lösemilerinde sitogenetik ve moleküler sitogenetik araştırmalar ile uyumlulukgöstermektedir.

Çocukluk çağı kanserlerinde cinsiyetler arasındaki fark belirgin olup, gelişmekte olan ülkelerde artan erkek insidansını desteklemektedir. Özellikle ALL’li erkek çocuklarda hastalığın prognozunun kötü olduğu bildirilmektedir (Pui ve ark. 1989). Amerika Birleşik Devletleri’nde erkek/kız oranının 1,27 olduğu gözlenmektedir (Ross ve ark. 1996). İzmir’de 1993–1994 yılları arasındaki çocukluk çağı kanser kayıtları incelendiğinde erkek/kız oranının 1,2 olduğu (Fidaner ve ark. 2001) ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu’nun 2002 yılında yaptığı çalışma sonuçlarına göre ise erkek/kız oranının 1,39 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın 296’sı erkek (%60); 195’i (%40) kızdır. Dolayısıyla erkek/kız oranının 1,5 kat olduğu görülmektedir. Çocukluk çağı lösemileri, gözlenen yaş yönünden incelendiğinde, 2-5 yaş arası çocuklarda ALL’nin sık görüldüğü; AML’li çocuk hastaların ise genellikle 0-9 yaş aralığı çocuklarda izlendiği saptanmıştır. Çalışmamızda; 0-18 yaş aralığında olan 491 hastanın ortalama yaşı; 6,4 bulunmuştur. Bu oran ALL için 6,1; AML için 6,8; KML için 8,7’dir. Sonuçlarımız ise yapılan çalışmalarda ALL ve AML’li hastaların yaş ortalamalarına benzemekte olup literatürle uyumludur (İrken ve ark. 1977; Yılmaz 1995).

Kanser, genomda meydana gelen mutasyonların birikimi ile DNA tamir hataları veya yetersizlikleri sonucu genetik ve epigenetik hasara bağlı hastalıklar grubudur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki lösemi etyopatogenezi genetik anomalilerle karakterizedir. Genetik hasar hücrenin çoğalma, büyüme, farklılaşma ve ölüm gibi temel mekanizmalarındaki normal işleyişi bozabilir, bu mekanizmaları devre dışı bırakabilir veya aşırı doz çalışmalarına neden olabilir. Lösemilerde gözlenen genetik anomaliler, tanı, tedavi ve hastalığın klinik seyrini gösteren belirteç olarak birçok çalışmada yer bulmuştur (Kansu ve ark. 1995).

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak çocukluk çağı lösemilerinde en yüksek insidansla gözlenen ALL hastaları çalışma popülasyonumuzun başlıca grubunu oluşturmaktadır. ALL’de yaklaşık %55-70 oranında sayısal ve yapısal kromozom anomalisinin gözlemlendiği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (Chessels ve ark. 1997; Heerema ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda da ALL hastalarının %48 oranında sitogenetik ve FISH sonuçlarına göre yapısal ve sayısal kromozom aberasyonları tespit edilmiştir. Yalnızca FISH analizlerine göre tespit edilen

kromozomal anomali oranı %63 olarak literatürle uyumludur. Sitogenetik analizle elde edilen kromozom analizlerinin literatür oranlarından bir miktar aşağıda olmasını, numune transfer sistemindeki aksaklıklarla ilişkilendirmekteyiz. Laboratuvarlarımız uzun yıllardır kemik iliği sitogenetik yöntemleri ile birçok lösemi hastasının karyotip analizini gerçekleştirmektedir. Dolayısıyla kültür koşullarının optimizasyonu uzun yıllar içinde stabil hale getirilmiştir. Öte yandan yeterli sayı ve kalitede metafaz elde edilemediğinde karyotip hastaların kromozom analizleri raporlandırılmamaktadır.

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde en sık izlenen prekürsör B hücreli ALL vakalarının %20-30' unda TEL/AML1 t(12;21)(p13;q22) füzyon geni gözlenmektedir. Çalışmamızda da 364 ALL hastasının 72 sinde (%24) TEL/AML1 translokasyonu tespit edilmiştir. Bu kromozom aberasyonunun prelösemik B hücre serisi gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (Linka ve ark.2013). Bir başka prognostik belirteç olan p16 tümör süpresör geninin delesyonu, ALL hastaları için kötü prognoz göstergesidir.p16^{INK4A}(CDKN2A)(siklin bağımlı kinaz) geni CDK4,6 kompleksine bağlanarak hücre döngüsü üzerine inhibitör regülatörü olarak görev yapar. Dolayısıyla bu gende meydana gelen fonksiyon kaybettirici yöndeki mutasyonların, özellikle delesyonların hücre döngüsü regülasyonunubozarak lökomogenez üzerine etki ettiği literatürde bildirilmektedir Literatürde yaklaşık %20 oranında ALL ilişkili p16 gen delesyonları bildirilmektedir. (Zhou ve ark.1997). 9p21 kromozom bölgesine lökaleze olan bu genin delesyonu araştırmamızda yer alan ALL hastalarının %17'sinde gözlenmiştir. 3. sırada gözlenen IGH yeniden düzenlenmeleri % 14 oranında çalışmamızda tespit edilmiştir. 14q32 bant bölgesinde yer alan IGH geni hedef genlerle girdiği translokasyonlar ALL üzerine kötü prognostik belirteç olarak belirtilmektedir. Bu amaçla IGH geni, kırık noktası problemleri aracılığı ile ALL hastalarında yeniden düzenlenmeler analiz edilmektedir.c-MYC geni normal hücrelerde yer alan bir protoonkogendir. Bu genin hedef partner genleri olan immunoglobülin zincir genleri ile translokasyonları cMYC protoonkogeninin onkogenik transformasyonuna neden olmaktadır. MYC yeniden düzenlenmeleri FISH metafaz ve interfaz hücrelerinde tespit edilebildiği gibi gen amplifikasyonları da analiz edilebilmektedir. Araştırmamızda, ALL hastalarının %11 oranında FISH yöntemi ile cMYC bölgesinde anomalileri tespit edilmiştir. Literatürde myc geninin over ekspresyonunun özellikle matür B hücreli lenfomalarda

kötü prognostik değeri çalışılmalarda bildirilmektedir(Nguyen ve ark.2017). Öte yandan ALL hastalarında c-myc yeniden düzenlenmeleri veya gen ekspresyon artışı üzerine yüzde oran bildiren bir çalışmaya rastlamamıza rağmen bu genin anomalilerininçocukluk çağı lösemi genetiği içinde yüksek risk oluşturduğu bildirilmektedir (Allen ve ark.2014).Kromozom 19 da yer alan E2A geni özellikle B hücreli ALL de 1.kromozoma lokalize PBX1 geni oluşturduğu t(1;19) ve daha nadir kromozom 17 ye lokalize olan HLF geni ile oluşturduğu t(17;19) yayınlarda bildirilmektedir(Sayitoğlu ve ark.2007). Bizim çalışmamızda da kötü prognoz göstergesi olarak bilinen E2A yeniden düzenlenmeleri ALL hasta grubunun %11'inde gözlenmiştir.Ayrıca, BCR/ABL1 geni KML hastalarında tedaviye yanıt için iyi prognoz göstergesi iken ALL hastalarında kötü prognostik belirteçtir.Erişkin tip ALL'de daha yüksek oranda gözlenirken literatürle uyumlu olarak araştırmamızda %8 BCR/ABL1 translokasyonu tespit edilmiştir (Sugapriya ve ark.2012). Son olarak yeniden düzenlenmeler içinde yer alan MLL geninde gözlenen kırık noktası anomalileri ALL hastaları için kötü prognostik faktördür. 11q23'te yer alan MLL geni ile 4q21 bant bölgesinde yer alan AF4 geni arasında t(4;11)(q21;q23) proB ALL'lerde sıklıkla gözlenir. Dolayısıyla FISH yönteminde MLL kırık noktası prob analizi ile yeniden düzenlenmenin olup olmadığını, ancak sitogenetik karyotip analizi ile 4q21 MLL geninin translokasyona girdiği genleri tespit edebiliriz. Çalışmamızda MLL kırık noktası anomalisi % 7 ALL hastasında tespit edilmiştir. ALL FISH panelimizde yer alan hiperdiploidi oranı %7 olarak 4, 10, 17 kromozomlarının artış ve azalışını gösteren sentromer problemleri ile analiz edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda FISH analizi ile tespit edilen hiperdiploidiler sitogenetik karyotip analizi ile de gösterilmiştir.

AML hasta popülasyonumuzun sitogenetik ve FISH analizleri 116 hasta üzerinden gerçekleştirilmi 64 kişi normal 12 kişide kromozomal anomalisi tespit edilmiştir. FISH analizinde ise 25 hastada anomali tespiti yapılmıştır. Tanımsal istatistik değerlerine göre 116 AML hastasının %25'inde FISH analizinde kromozom anomalisi tespit edilmiştir. AML'de en sık gözlenen yeniden düzenlenmeler olan AML1/ETO t(8;21) ve PML/RARA t(15;17) translokasyonları çalışmamızda sırasıyla %24 ve %17 oranları ile literatür uyumlu gözlenmiştir. AML tanı ve takibi için birer prognostik belirteç olan bu translokasyonların tespiti sitogenetik ve FISH teknikleri ile yapılmaktadır. Her iki translokasyonda hematopoezi bozarak AML

etyopatogenezinden sorumlu tutulmalarda özellikle günümüzde moleküler hedefli tedavilerin gelişmesiyle iyi prognoz göstergesidir. Akut promiyositik lösemide %80 t(15;17) gözlenirken AML için yayınlarda yüzde oran değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %25-%35 AML1/ETO translokasyonu bildirilmektedir (Rego ve Jácomo 2011). Genomun gardiyanı olarak bilinen p53 tümör süpresör geni hücrenin çoğalması, tamiri gerekli durumlarda apoptoza girmesi için görev yapan dolayısıyla mutasyonları ile karsinojenik etkisi bilinen en önemli genlerden biridir. Araştırmamızda %17 oranında p53 geninin delesyonları AML hastalarında tespit edilmiştir. Kromozom 17p bant bölgesine lokalize olan p53 gen mutasyonları %15-%18 oranında AML hastalarında bildirilmektedir (Sebaa ve ark.2012; Kadia ve ark.2016). Bizim araştırmamızda 17p delesyonları FISH ile tespit edilmiş, yüksek bant rezolusyonuna metafazlarda konvensiyonel sitogenetik ile doğrulanmıştır. 11q23 MLL yeniden düzenlenmeleri çalışmamızda % 14 insidansla AML hastalarında tespit edilmiştir.Çalışmamızda AML multiprob FISH paneli 5q (%2), 7q(%7) ve 20q(%10) delesyonlarına ve inv16 bölgelerini içermektedir.

Çocukluk çağı kronik lösemileri çalıştığımız hasta popülasyonu içine dahil edilmiştir. KMLöntanlı 11 hastanın 2'si normal karyotipte, 2 kişi sitogenetik anomali sonucu ile KML tanısı almışlardır. Ayrıca bu hasta popülasyonunda 5 kişinin sitogenetik istemi olmayıp yalnız FISH analizi mevcuttur. 2 kişiden yeterli sayı ve kalitede metafaz elde edilemediği için sitogenetik sonuçları raporlandırılmamıştır. KML öntanlı 11 hastanın 7'si FISH analizi için normal raporlanmış; 4 hasta t(9;22) pozitifliği ve ek sitogenetik anomali olmadan KML tanısı almıştır.

Çocukluk çağı lösemilerinde sitogenetik analiz ve FISH yöntemiyle tespit edilen genetik anomaliler hastalığın tanı, tedavi ve klinik seyrinde büyük önem arzederler. Dolayısıyla çocukluk çağı kanserleri içinde en önde gelen kanser türü olan lösemilerin, sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizlerininönemi Anabilim Dalımızın son 5 yıllık verileri ile vurgulanmaya çalışılmıştır.

6.KAYNAKLAR

- Ağaoğlu L. Lösemiler. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. s.1359-69.1.
- Allen, A. Gill, K., Hoehn, D., Sulis, M., Bhagat, G., & Alobeid, B. (2014). C-myc protein expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia, prognostic significance? *Leukemia research*, 38(9), 1061-1066.
- Al Zaabi EA, Fernandez LA, Sadek IA, Riddell DC, Greer WL. Multiplex ligation-dependent probe amplification versus multiprobe fluorescence in situ hybridization to detect genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia: A tertiary center experience. *Journal of Molecular Diagnostics*; 12:197-303, 2010.
- Anak, S.,& Uysalol, E. (2012). Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Çocuk Dergisi*, 12(4), 153-158.
- Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Sharappe M, Chessells J, Baruchel A Et All. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2000;342:998-1006.
- Arnedos M, Vielh P, Soria JC, Andre F. The genetic complexity of common cancers and the promise of personalized medicine: is there any hope? *J Pathol*. 2014;232(2):274-82.
- Artan AE, Sengelen M, Vaizoglu SA. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26(1):48-54.
- Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet*, 1991; 51:112.
- Başaran N. Tıbbi genetik. İstanbul: Basım Nobel tıp kitapevleri, 1999.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Liu Q, Crist WM, Downing JR, Rivera GK, Kersey JH, Pui CH. Rearrangement of the MLL Gene Confers a Poor Prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Regardless of Presenting Age. *Blood* 1996; 87: 2870-2877.
- Bennour, A., Tabka, I., Youssef, Y. B., Zaier, M., Hizem, S., Khelif, A., ... & Sennana, H. (2013). A PML/RARA chimeric gene on chromosome 12 in a patient with acute promyelocytic leukemia (M4) associated with a new variant translocation: t (12; 15; 17)(q24; q24; q11). *Medical Oncology*, 30(1), 409.
- Beral V, Fear NT, Alexander F, Appleby P. Breastfeeding and childhood cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1685-94. 41.
- Bettmann O. 17th century surgeons operate for cancer, a pictorial history of medicine. Springfield: Thomas CC Publisher; 1956. p. 175.
- Bozkurt G, Tabakçioğlu K. Psikiyatrik genetik araştırmalarda kullanılacak genetik yöntemler: III. *Psikiatri ve sitogenetik*. 3P Dergisi 2004; 12: 20-30.
- Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms D, Schrappe M, Michaelis J: Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer* 2001; 92: 1977.
- Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Jeffrey M. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Chennai, India: Elsevier; 2016. 18-19:p367-406.
- Celkan T. Akut lösemiler. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2007;20:14-32.
- Chaplin R, Golde DW. The leukemias. In Braunworld E, Fauc AS eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine II Philadelphia*: Saunders, 1991; 1552-1561.
- Chen Z, Sandberg AA. Molecular cytogenetic aspects of hematological malignancies: Clinical implications. *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)* 2002;115:130-41.

- Cheson, BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-4997.
- Chessels JM, Swansbury GJ, Reeves B, Bailey CC, Richards SM. Cytogenetics and prognosis in Childhood lymphoblastic leukemia: results of MRC UKALL X. *British Journal of Haematology*,1997;99:93-100.
- Ching H Pui. *Childhood Leukemias*. St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee, Cambridge University Press 2006;2-190.
- Cimino G, Elia L, Rapanotti MC, Sprovieri T, Mancini M, Cuneo A, Mecucci C, Fioritoni G, Carotenuto M, Morra E, Liso V, Annino L, saglio G, Rossi GD, Foa R, Mandelli F. A prospective study of residual- disease monitoring of the ALL1/AF4 transcript in patients with t(4;11) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95(1): 96101.
- Çağlıyan, G. A. Aslankarasoy, N.& Bilgir, O. Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi.
- Dave BJ, Wiggins M, Higgins CM, Pickering DL, Perry D, Aoun P, Abromowich M, Vetten MD, Sanger WG. 9q34 Rearrangements in BCR/ABL fusion-negative acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Oct; 162(1):30-37.
- Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Dohner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
- Einungbrekke, A. J. & Plank, L. (2016). Acute Leukemia in Children. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4, 457-471.
- Elmas SA, Yetgin S, Kuskonmaz B, et al. Akut lösemi. *Katkı Dergisi* 2004;26(2):372- 403.
- Felix CA, Lange BJ. Leukemia in Infants. *The Oncologist* 1999; 4(3):225-240.
- Ferhanoğlu, B. (2005). *Kalitsal Hemolitik Anemiler*. Edited By: Ferhanoğlu B: PDQ Hematoloji. İstanbul, 98-100.
- Fıratlı T. Akut lösemi etiyopatogenezi: Sitogenetik XXX. *Ulusal Hematoloji Kongresi* 2006:119-26.
- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from Izmir cancer registry. *Eur J Cancer* 2001; 37: 83–92.
- Forestier E, Heim S, Blenow E, Borgstrom G, Holmgren G, Heinonen K, Johannsson J, Kerndrup G, Andersen MK, Lundin C, Nordgren A, Rosenquist R, Swolin B, Johansson B; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol* 2003; 121: 566-77.
- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH: Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1600.
- Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349(15):1451-64.
- Golub TR and Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia. In Pizzo PA and Poplack DG eds: *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Company. 2002; 545-589.
- Goodman RS. *Medical Cell Biology*, 2th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 294-296, 1998.
- Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukaemia* 1993; 7: 27-34.
- Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic

- lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007; 25: 799–804.
- Gurney, J. G., & Bondy, M. L. (2004). *Epidemiology of childhood and adolescent cancer*. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 1679-81.
- Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia* 2007;21:2442-2451.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-5456.
- Harbott J, Viehmann A, Borkhardt A, Henze G, Lampert F. Incidence of TEL/AML1 fusion gene analyzed consecutively in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse. *Blood*, 1997; 90: 4933-4937.
- Hayran M, Türkiye’de kanser yükü. *Onkoloji 2005 Sempozyumu (Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü)*. Bildiri Özetleri Kitabı, Ankara, 2005, 9-21.
- Hecht F, McCaw BK, Koler RD. Ataxia - telangiectasia clonal growth of translocation lymphocytes. *N Eng J Med* 1988; 289: 299-307.
- Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, Camitta BM, Gaynon PS, Janka-Schaub G, Kamps W, Basso G, Pui CH, Schrappe M, Auclerc MF, Carroll AJ, Conter V, Harrison CJ, Pullen J, Raimondi SC, Richards S, Riehm H, Sather HN, Shuster JJ, Silverman LB, Valsecchi MG, Aricò M. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia*. 2004 April;18(4): 693-702.
- Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J., Furie B., Silberstein L.E., McGlave P., Heslop H., *Hematology Basic Principles and Practice* 2009.
- Hruák O, MacDonald AP. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. *Leukemia*. 2002; 16: 1233-1258.
- <https://www.drozdogan.com/kanser-de-buyuk-gelisme-canli-ilac-car-t-hucre-tedavisi-fda-onayi-aldi> (06.05.2019 alındı).
- İrken G, Olgun N, Ören H. D.E.Ü.T.F Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında Takip Edilen Çocukluk Çağı ALL Vakalarında Tedavi Sonuçları. I. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi ve I. Ulusal Pediatrik Hematoloji Hemşireliği Kongresi özet kitabı. İstanbul 1977; Poster no II. P1:78.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Kadia, T. M., Jain, P., Ravandi, F., Garcia-Manero, G., Andreef, M., Takahashi, K., ... & Dinardo, C. (2016). TP53 mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia: clinicomolecular characteristics, response to therapy, and outcomes. *Cancer*, 122(22), 3484-3491.
- Kale G, Coşkun T, Yurdakök M. *Pediatric Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. 2009;486-93.
- Kansu E, Ruacan Ş, Kottaridis S. Tumor Biology Course, European School of Oncology, Hacettepe University Institute of Oncology. Antalya-Turkey, 13-16;1995.
- Kilburn LB, Siegel SE, Steuber CP. Clinical assesment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplack D G, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters, 2011: 123-35.
- Kowarz E, Burmeister T, Nigro LL, Jansen MWJC, Delabesse E, Klingebiel T, Dingermann T, Meyer C, Marschalek R. Complex MLL rearrangements in t(4;11) leukemia patients with absent AF4-MLL fusion allele. *Leukemia*. 2007;21:1232–1238.
- Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 100 (4); 1410-1416, 2002.

- Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiolojisi. *Klinik Gelişim* 2007;20:5-12.
- Lanzkowsky P. Leukemias. *Manual of pediatric hematology oncology*. 4th Edition, Elsevier Academic Pres, 2005:415-50.
- Lanzkowsky P. Editors. *Leukemias*. San Diego: Academic pres, 1999:359-411.
- Laurent E, Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R. The BCR Gene and Philadelphia Chromosome-positive Leukemogenesis. *Cancer Research* 2001; 61: 2343-2355.
- Lilleman, J. S., Hann, I. M., Stevens, R. F., Eden, O. B., and Richards, S. M. 1986. "French American British (FAB) Morphological Classification of Childhood Lymphoblastic Leukaemia and Its Clinical Importance." *Journal of Clinical Pathology* 39: 998-1002.
- Linka, Y., Ginzl, S., Krüger, M., Novosel, A., Gombert, M., Kremmer, E., ... & Landgraf, P. (2013). The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood cancer journal*, 3(10), e151.
- Margolin JF, Steuber CP and Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In Margolin JF, Steuber CP and Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*: 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott.
- Mehes G. Chromosome Abnormalities with Prognostic Impact in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Pathol Oncol Res*; 11 (4):205-210, 2005.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Erişim: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>.
- Nguyen, L., Papenhausen, P., & Shao, H. (2017). The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnostic and molecular aspects. *Genes*, 8(4), 116.
- Niemeyer CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. *Hematology of Infancy and Childhood II*. Philadelphia; Saunders, 1993:1249-1353.
- Özbek U, Sırma S, Ağaoğlu L, Yüksel L, Anak S, Yıldız İ, Devcioğlu Ö, Timur Ç, Meral A, Gedikoğlu G. Prognostik Significance Of The TEL/AML1 Fusion Gene in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(3): 204-208.
- Pamuk on, Pamuk GE, Soysal T, et al. An overview of young CLL patients: A single center experience from Turkey. *Haematologia* 2002; 31:303-311.
- Pekçelen Y. Lösemiler. *Klinik Hematoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
- Pham, HP and Schwart, J. "How We Approach a Patient with Symptoms of Leukostasis Requiring Emergency Leukocytapheresis," *Transfusion*. October, 2015.
- Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood in: Poplack, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology I*. Philadelphia Saunders, 1997:409-504.
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994;137(2 Suppl):S68-97.
- Pui CH Childhood Leukemia. *New Eng. J MED*. 1995;332:1618-30.
- Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, Rivera GK, Fuchs LA, Abromowitch M, Look AT, Furman WL, Crist WM, Williams DL. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (>50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1989; 73: 1963-1967.
- Pui C, Schrappe M, Masera G, Nachman J, Gardner H, Eden O, et al: Ponte di Legno Working Group. *Leukemia* 2004; 18: 1043.
- Rego, E. M. & Jácomo, R. H. (2011). Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in Latin America. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 3(1).
- Riether, C. Schürch, C. M., & Ochsenbein, A. F. (2015). Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell death and differentiation*, 22(2), 187.

- Ripolles L, Ortega M, Ortuno F, Gonzalez A, Losada J, Ojanguren J, et al. Genetic abnormalities and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*; 171 (1): 57-64. 2006.
- Rooney DH, Czepulkowski B, Gibbons B. *Human Cytogenetics, Malignancy and Acquired Abnormalities. The Practical Approach Series*, Oxford University Press, 2001.
- Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robinson LL. Childhood cancer in the United States. A geographical analysis of cases from pediatric cooperative clinical trials groups. *Cancer* 1996; 77: 201-7.
- Sallan SE, Golub TR, Pui CH, Campana D, Evans WE, Behm FG, Billett A. Hematology, Education Program, American Society of Hematology. 1997; 103-119.
- Sayitoğlu, M. A., SIRMA, S., ÖZBEK, U. (2007). Akut Lösemilerde Moleküler Genetik. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3(2), 1-12.
- Schiffer CA. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patient with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*, 1989;2:403-412.
- Sebaa, A., Ades, L., Baran-Marzack, F., Mozziconacci, M. J., Penther, D., Dobbstein, S., ... & Fenaux, P. (2012). Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 51(12), 1086-1092.
- Seiler T, Dohner H, Stilgenbauer S. 2006. Risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 33:186-194.
- Sellmann L, Gesk S, Walter C, Ritgen M, Harder L, Martín-Subero JI, et al. Trisomy 19 is associated with trisomy 12 and mutated IGHV genes in B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138:217-220.
- Shaw MP, Eden OB, Grace E, et al: Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9: 81-85.
- Sigerist HE. The historical development of the pathology and therapy of cancer. In: Marti-Ibanez F, editor. *On the history of medicine*. New York: MD Publications Inc; 1960. p. 59-65.
- Smith MA, Ries LAG. Childhood Cancer: Incidence, survival and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002: 1-12.
- Sosyal L, T., & Salihoğlu, A. (2015). Kronik Lenfositik Lösemide İlk Sıra Tedaviler. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*, 8(4), 31-38.
- Spathas DH, Stewart J, Singer IO, Theriault A, Bovey M, Connor JM. Detection of t(12,21) in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia by Fluorescence In Situ Hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999; 1107-13.
- Stiller Ca, Marcos-Gragera r, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Ca-ada Martinez a, et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:1952-60.
- Sugapriya, D., Preethi, S., Shanthi, P., Chandra, N., Jeyaraman, G., Sachdanandam, P., ... & Venkatadesilalu, S. (2012). BCR-ABL translocation in pediatric acute lymphoblastic leukemia in southern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 28(1), 37-41.
- Swerdlow S., Campo E., Lee Harris N., Jaffe E.S., Pileri S., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W., WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues 2008.
- Tanyeli A, Kılınç Y, Erkman H. Çukurova Bölgesinde Çocukluk Çağı Maligniteleri. *Çukurova Tıp Fakültesi Dergisi*, 1995; 20: 157-161.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
- Terwilliger T., Abdul-Hay M., (2007), "Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update", *Blood Cancer Journal*, 7(6), 32-39.

- Tommerup N, Schaffer LG. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.2005;88-95.
- Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 22(495.13):p2435-44.
- Tunalı A. Kan hastalıkları: Lösemiler. Editör Öbek A. İç Hastalıkları Bursa Güneş Kitabevi 1992:514-538.
- Ünal, Ş. Tuncer, A. M. (2004). Lösemide epidemiyoloji, tanısal yaklaşım ve sınıflandırma. Katkı pediatri dergisi: Lösemiler, Editörler, Kale, G. Tuncer, A. M. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını, 338-349.
- Ünver SA. Türk tıp tarihinde kanser ve tedavisine dair. İst Tıp Fak Mecmuası 1938;1(5):673-8.
- van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Masera G, Kamps WA, Gadner H, van Wering ER, Ludwig WD, Basso G, de Bruijn MA, Cazzaniga G, Hettinger K, van der Does-van den Berg A, Hop WC, Riehm H, Bartram CR. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. Lancet, 1998; 352:1731.
- Whitehead T. P., Metayer C., Wiemels J. L., Singer A. W., Miller M. D., (2016), "Childhood Leukemia and Primary Prevention", Current Problems Pediatric Adolescent Health Care, 46(10), 317-352.
- Williams & Wilkins Company. 2002: 489-544.
- Yener N. Meme kanseri. Ankara Hastanesi Derg 1973;8(1):5-13.
- Yılmaz HL, Tanyeli A, Özsağlam H. Akut Lenfoblastik Lösemilerde Eritrosit Pirüvat Kinaz Aktivitesi. VIII. Pediatrik Tümörler ve Tıpta Yenilikler "95 Kongresi Özet Kitabı. Mersin. 1995. Poster no I-4: 38.
- Zhou, M. Gu, L. Yeager, A. M. & Findley, H. W. (1997). Incidence and Clinical Significance of CDKN2/MTS1/P16ink4A ND MTS2/P15ink4B Gene Deletions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric hematology and oncology, 14(2), 141-150.

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:74

Toplantı Tarihi: 05.10.2018

Karar Sayısı:2018/1507:Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayşegül ZAMANI' nin "Çocukluk çağı lösemilerinde sitogenetik ve moleküler sitogenetik bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 27.09.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Güner ACAR ÖZCAN' ın retrospektif yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayşegül ZAMANI' nin sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Ayşegül ZAMANI

Yardımcı Araştırmacılar: Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM, Güner ACAR ÖZCAN

ASLI GİBİDİR
05.10.2018

Prof. Dr. Saim ACIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

