

T. C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Birimi  
Prof. Dr. Sadık APAK

# ÇOCUKLARDA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERİN KROMOZOMLARLA OLAN İLGİSİ

( UZMANLIK TEZİ )

618-9299419/

411  
1983

Dr. Osman YILMAZ

DICLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Kitap No.	0036761
ISBN No.	618.9299419
Yıl	411
Yayın Yılı	1983

T. C. DICLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	1993/1
Tasnif No.	378.2
	618.9

616-99

411

1983

36761

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş ve Amaç .....	1 - 2
Genel Bilgiler .....	3 - 22
Gereç ve Yöntem .....	23 - 25
Bulgular .....	26 - 38
İrdeleme .....	39 - 46
Sonuç .....	47
Özet .....	48
Kaynaklar .....	49 - 57

## G İ R İ Ő V E A M A Ç

Kanser olgusu, toplum ve halk sağlığı ağısından günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Bir yaş üstü çocuklarda kanser, hastalığa bağlı ölümlerin en sık görülenidir. Her yaŐta yüz bin çocuktan onunda malign hastalık oluŐmakta ve drtbin civarında ölüm meydana gelmektedir(13,36).

Çocuklarda malign kan hastalıkları içinde lösemi en sık görülen bir hastalıktır(53). Akut lenfoblastik lösemi ise lösemili çocukların %85'ini teşkil etmektedir (36). Kliniğimizde de yaptığımız taramada son 5 yılda kesin lösemi tanısı koyduğumuz 61 hastanın 53' yani %87'sinin akut lenfoblastik lösemi olduğunu tespit ettik.

GeliŐen ileri teknolojidenden faydalanılarak yapılan araŐtırmalara rağmen, hastalığın kesin tedavisi yapılamamakta, ancak ilerlemesi durdurularak yaŐam süresi uzatılmaya çalıŐılmaktadır. Bu Şekilde ağır ve öldürücü olan löseminin kesin nedeni bilinmemektedir. Etyolojik nedenler arasında bulunan hereditenin rolü tamamen ağıklığa kavuŐturulamamıŐtır(4,7,13,17,36,53,71,74).

Böylece lösemi olgularının önemli derecede büyük oranda olması ve birbirine uygunluk gösteren kromozom anormalliğini ispatlayacak Şekilde gösterilmemesi nedeni ile insan akut lsemisinde sitogenetik çalıŐmaya karęı ilgi uyanmıŐtır(37). İlk defa 1958'de Ford ve Arkadaşları akut lösemide anormal kromozom teŐbit ederek ilgiyi

daha da artırarak bu yöndeki araştırmaların çoğalmasını sağlamıştır(18).

Yapılan araştırmalara göre kromozom anomalisi olan çocuklarda lösemi oranı diğer çocuklara nazaran daha fazla olduğu ve ayrıca lösemi tanısı konulan hastalarda da bir çok kromozom anomalisi tespit edilmiştir(6,8,11,29,35,43, 51,64,65,68,77).

Bu araştırmalardan esinlenerek biz de, kliniğimizde akut lenfoblastik lösemi tanısı koyduğumuz çocuk hastalarında, lösemnin kromozom ile olan ilgisini araştırmak amacıyla sitogenetik çalışma yapılmasına gerek duyduk.

Bu amaçla kliniğimizde 1980-1982 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi kesin tanısı konulan 25 hastadan alınan kemik iliği materyalinden kromozom çalışması yaptık.

## G E N E L B İ L G İ L E R

Araştırmamızın konusu olan insan hücrelerinin kromozomlarının incelenmesi ilk defa doku kültürlerinin yapma tekniği 1929 yılında Kemp tarafından bulunduktan sonra yapıldı(34). Daha sonra hücre mitozu esnasında hipotonik muamelenin geliştirilmesi ile ve doku kültürüne colchicine eklenmesi ile insan hücreesindeki normal kromozomun incelenmesi elde edildi, ayrıca anormal kromozomlar tesbit edildi(32,33,67).

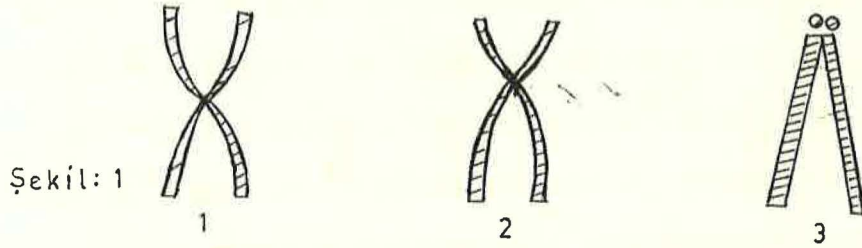
Normal insan karyotipi:

İnsan hücresinin normal diploid kromozom sayısı, 22 çift otozom ve 1 çifti gonozomdan meydana gelen 46 kromozomdan ibarettir(7,17,18,32). Haploid olarak 22 otozom ve 1 gonozom, erkekte Y, diğide X şeklinde bulunur(18).

1960 da Denver konferansında insan kromozomunu sınıflandırmak için standart adlandırma sistemi kabul edildi. Bu sistemin prensipleri: 1. Kromozomlar büyüklüğüne göre sınıflandırılır. En büyük kromozom 1, en küçük kromozom 22 numarasını alır. Sex kromozomları X ve Y sembolleri ile gösterilir. 2. Ayrı kromozomlar sentromerin pozisyonuna ve kolların uzunluklarına göre bir başka gruptan ayırt edilir. Üç şekilde görülür. Şekil-1.

1. Metacentrik kromozomlar, (Sentromer ortadadır)
2. Akrocentrik kromozomlar, (Sentromer terminaldedir)

3. Submetacentrik kromozomlar, (Sentromer üst taraftadır)



Kromozomlar 1-7 ye kadar gruplandırılır.

Grup 1-3 (A): Büyük kromozomlardır. Sentromeri 1 ve 3 de medialde (ortada) 2 de submedialdedir.

Grup 4-5 (B): Sentromeri submedial pozisyonunda olan büyük kromozomlardır. 4 nolu kromozom 5 noludan biraz daha büyüktür.

Grup 6-12 ve X kromozomu (C): Sentromeri 6,7,8,11 ve X de medialde 9,10,12 de submedialdedir. X kromozomu bu grupta en küçüğüdür.

Grup 13-15 (D): Orta boyda akrosentrik kromozomlardır. Üç çift kromozomun hepsinde kısa kollarında satellit gösterilmiştir.

Grup 16-18 (E): Sentromeri 16 da medialde, 17 ve 18 de submedialde olan küçük kromozomlardır.

Grup 19-20 (F): Küçük metasentrik kromozomlardır.

Grup 21-22 ve Y kromozomu (G): Çok küçük akrosentrik kromozomlardır. Satellitler her iki çift kromozomun kısa kollarında gösterilmiştir. Y kromozomu 21 ve 22 den biraz daha büyüktür(17).

## KROMOZOM ANOMALİLERİ

Bütün insanlardaki kromozom anomalileri yalnız kromozomun yapısındaki değişikliklerle ve hücredeki kromozom sayısının değişmesi ile meydana gelir.

Kromozom sayısındaki değişiklikler: Kromozom sayısındaki değişimler iki türdür. 1. Temel sayının tam katları kadar somatik kromozomun teşekkülüne yol açan değişiklikler. 2. Temel sayının tam katları kadar olmayan somatik kromozomun teşekkülüne yol açan değişiklikler. Temel sayı haploid gametik sayıdır. Birinci hale "euploidie" ikincisine "aneuploidie" denir.

Euploidie: Başlıca şu tipleri bilinmektedir.

Monoploidi: Temel gametik sayıyı temsil eder. İnsanda ( $n=23$ ) ancak meiotik bölünme ürünleri spermium ve ovum için düşünülebilir. Böyle hücreye genetik anlayışa göre hemizigot denir. Çünkü genomda (temel kromozom takımı) somatik muhtevanın tam yarısı kadar gen yahut genetik materyal bulunur. Bir başka ifadeyle, soma hücrelerindeki aksine her gen genomda bir kere temsil edilir. Böyle hücre yüksek sınıf hayvanlar ve insanda karşıt cinsiyetten gelen yarımıyla dölleşmedikçe definitif, olgun organizma meydana getiremez. Mamafih, haploidinin normal olduğu canlı türleri de vardır.

Diploidi: Fertilizasyonda iki haploid takımın birleşmesiyle diploid kromozom sayısı ve diploid genoma erişilir. Normal definitif organizmanın bütün soma hücreleri böyledir.

**Triploidi:** Bazik sayının üç kere temsil edilmesi, hücrelerde bazik sayının üç katı kadar kromozomun bulunması halidir ( $3n=69$ ). Diploid takıma haploid takımın katılmasıyla meydana gelir. 3 ayrı mekanizma düşünülebilir.

1. Diploid anne ve babadan fakat redüksiyon bölünmesi geçirmemiş gamet, redüksiyon bölünmesine uğramış gamet tarafından döllenir( $2n+n=3n$ ).
2. Tetraploid anne ya da babanın diploid gameti, diploid anne ya da babanın normal haploid gametiyle döllenir( $2n+n=3n$ ) veya
3. Redüksiyon bölünmesinden geçmiş bir gamet endoredüplikasyona gider, kromozom sayısı iki katına yükselir ve sonra normal gametle döllenir( $(n-n)+n=3n$ ). Triploid insanın varlığı bilinmemektedir.

**Tetraploidi:** Somatik hücrelerden hazırlanmış karyotiplerde temel sayının 4 katı kadar kromozomun bulunması halidir( $4n=92$ ). Şu yollardan biriyle meydana gelebilir.

1. Triploid gametin haploid gametle döllenmesi( $3n+n=4n$ ).
2. Redüksiyon bölünmesine uğramamış gametlerin birleşmesi ( $2n+2n=4n$ ).
3. Redüksiyon bölünmesinden geçmiş erkek veya dişi gametlerinin endoredüplikasyona gitmeleri( $(n+n)+(n+n)=4n$ ) veya
4. Diploid normal zigotun daha ilk bölünmesinin endoredüplikasyona maruz kalması( $2n+2n=4n$ ).

Soma hücrelerinde 92 kromozomun sayıldığı tetraploidi hali insanda hayatla bağdaşamaz fakat vücut hücrelerinde ara sıra rastlanabilir veya kültür şartlarında invitro olarak teşekkül edebilir.

**Diğer Ploidler:** Teorik olarak pentaploidi( $5n$ ), hexaploidi( $6n$ )... düşünülebilir, fakat hiçbiri insan için



bilinmiyor henüz, zira normal gelişmeyle bağdaşamaz.

Sayısal düzensizlikleri belli etmek üzere genellikle "polyploidi" terimi kullanılmaktadır. Genomların orijinine göre (A) "autopolyploidie" ve (B) "allopolyploidie" olmak üzere ikiye ayrılır. İlki doğrudan doğruya temel sayının arttığını, ikincisi bu artmanın temel takıma başka bir takımın katılmasıyla olduğunu belirtirler. Örneğin, tetraploid genom endoredüplikasyon yoluyla bazik sayıdan oluşmuşsa ototetraploidi, fakat iki ayrı genomdan oluşmuşsa allotetraploidi denir. Diploid bir nev'ide AA benzer genomları varken AAA ototriploidi, AAAA ototetraploidiyi anlatır. Kromozom araştırması yapılan kimsede poliploidik plakların tespit edilmesi sitolojik teşhisi desteklemesi bakımından anlamlı sayılır.

Öploidinın oluşma mekanizması: Yapılan açıklamalara göre bu tür poliploidiler 4 yolla meydana gelebilir. 1. Poliploidik anne-babanın haploid olamayacak olgun cinsiyet hücreleri vermesi (insanda bilinmiyor), 2. Cinsiyet hücrelerinin meiotik bölünmede haploidizasyona gidememeleri, 3. Haploid olgun cinsiyet hücrelerinin aşağıda sayılacak mekanizmalarla sayılarını arttırmaları ve 4. Diploid zigotun 3 de söylenen biçimde kromozom sayısının yükselmesi. Şüphesiz poliploidik hücre ya da zigotun yaşama ve gelişme gücünü yitirmesin ki sonradan keşfedilebilsin, tersine böyle embriyonlar insanda düşürülüp atılırlar. Bunun dışında tümör hücrelerinde tesbit edilmişlerdir.

Endomitozis: Mitoz normalin aksine profazın ileri safhalarında durur, çekirdek zarı parçalanmaz ve mekik iplikleri teşekkül etmez, onun için metafaz ve anafaz safhaları görünmez, fakat çoğalmış, düplike olmuş kromozomlar çekirdek içerisinde az veya çok derecede olmak üzere bölünürler. Aynı şekilde stoplazma bölünmesi yoktur. Öte yandan kromozom kontraksiyonu (spiralizasyonu) dediğimiz fenomen tam değildir. Bu olgu "endomitozis" (ve safhaları endoprofaz, endometafaz,..) diye adlandırılır. Neticede kromozomlar katı kadar artmıştır, endopoliploidi. Bu yolla bazı canlı türlerinde bazı hücrelerde temel sayının 8 hatta 32 katına varan sayıda kromozom teşekkül eder.

Endoreduplikasyon: Spesifik olmayan bir kromozom anomalisi gibi tanımlanmış olup kromozomların arka arkaya iki defa çoğalmalarından doğar. 3H-timidin kullanılarak gösterilmiştir ki intranükleer kromozom replikasyonu normal stoplazma bölünmesi ile izlenmediğinden bir hücre (çekirdek) içerisinde her kromozom 4, bazan 8 kere temsil edilmiş olur. (endoreduplikasyon tetraploidisi, oktoploidisi). Kromozomların despiralize buldukları dönemde meydana gelen endoreduplikasyonu izleyen profazda kromatidler aynı sentromere yapışık 4 veya 8 kromatide rastlanır. Bunlara sırayla diplokromozom, "quadruple" kromozom adı verilir. Bununla beraber tetraploidi yaratan mitoz normal mitotik siklus kadar sürmektedir.

C-Mitozu Düplikasyonu: Kolşisin mekik ipliklerini parçaladığı için kromozomlar metafazdan ileri safhaya geçmezler, bu in vitro olaya c-mitozu denir. Benzeri anomali in vivo olursa c-mitozu düplikasyonu ortaya çıkar. Sonuç olarak denebilir ki bu tür düzensizlikler hücre bölünmesindeki yanlışlıkların eseridir.

Anöploidi: Karyogramda bazik sayının tam katları olmayacak şekilde az veya çok sayıda kromozomun bulunması halidir. İnsan sitogenetiğinde poliploidilerden daha sık rastlanmakta ve belli klinik kondisyonların teessüsüne yol açmaktadır. Teorik olarak sonsuz derecede anöploidi hali tasarlanabilirse de pratikte en sık görülenler şunlardır. Anoploidiyi "hypoploidie" ve "hyperploidie" diye ayırmak gerekir. İlkinde bir veya daha fazla kromozom eksilmiş, ikincisinde tersine fazlalaşmıştır.

Nüllizomi: Karyotipte homolog bir çiftin hiç olmaması halidir( $2n-2$ ). Bu takdirde diploid sayı 46 dan 44 e iner.

Monozomi: Karyotipte bir kromozomun bulunmamasıdır ( $2n-1$ ). Yani  $46-1=45$  kromozomun bulunması halidir.

Trizomi: Normalden bir fazla kromozomun bulunmasına denir( $2n+1$ ). Metafaz plaklarında 47 kromozom sayılır.

Tetrazomi: Tetrazomi iki şekilde olur, ya belli bir homolog çift iki yerine dört kromozomla temsil edilir. ( $2n+2$ ,  $2n+AA$  gibi) veya iki ayrı homolog çiftinin trizomisi vardır( $2n+A+B$  gibi).

Diğerleri: Söylenen prensipler dahilinde olmak üzere pentazomi (49 kromozomlu hücreler) ve diğer zomiler yaratılabilir.

### Anöploidilerin oluşu

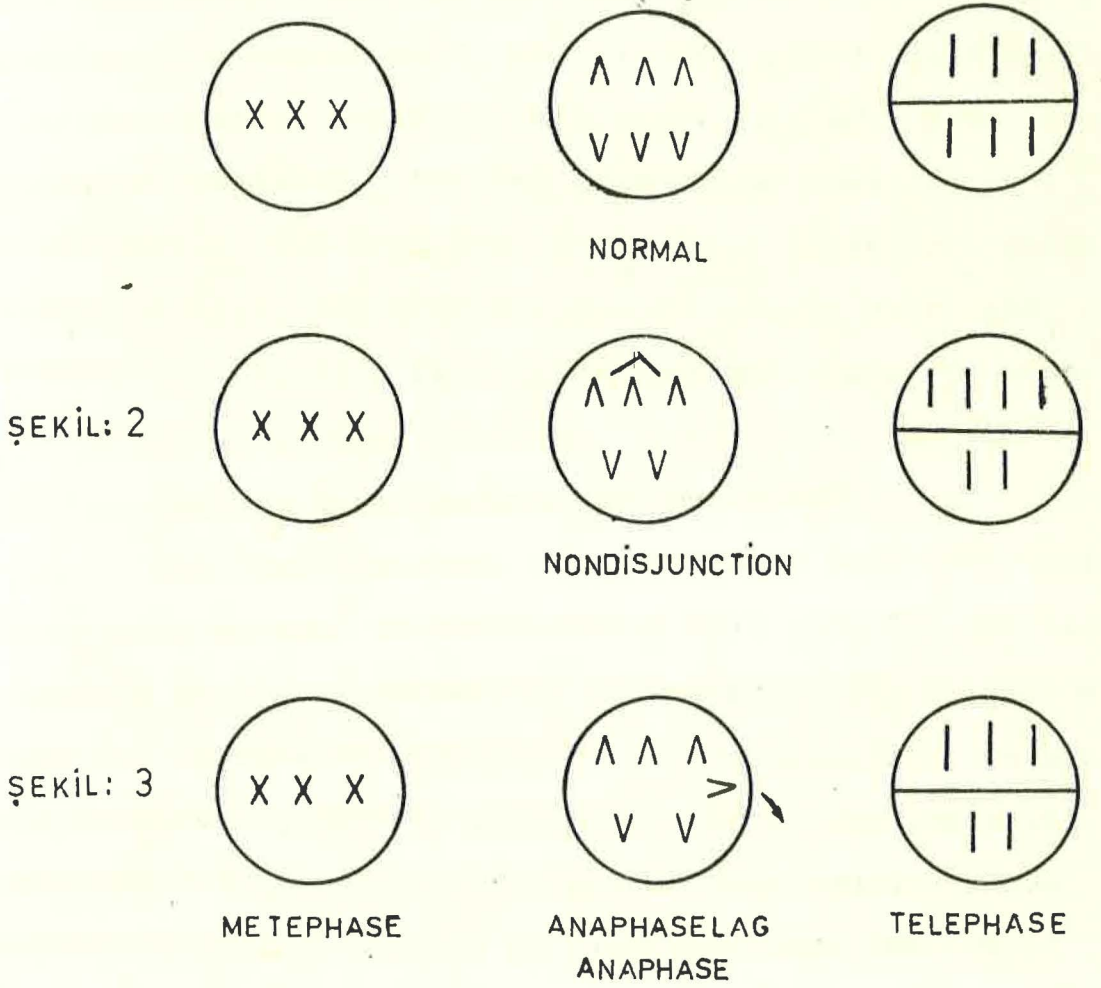
Brinci grup sayı düzensizliklerinin oluş mekanizmalarını kısaca belirtmiştik. Anöploidik bozukluklar hücre bölünmesinin metafaz-anafaz safhalarında, şekli ilgilendiren düzensizliklerse interfazda da meydana gelebilir.

Anöploidi iki yolla meydana gelebilir: 1. "non-disjunction", 2. "anaphase lagging". Birincisi kromozom ayrılamaması, ikincisi anafaz gecikmesi diye söylenebilir. İkiside hücre bölünürken ortaya çıkan kazalar ve yanlışlıklardır.

1. Kromozom ayrılmaması (Non-disjunction): Metafazda ekvatoriyel plağa toplanmış kromozomların sentromerleri anafazda uzunlamasına ikiye bölünür, kromatidlerden biri bir kutba , diğeri ötekine çekilmeğe başlar. Fakat bazan bir veya daha fazla kromozomun sentromeri bölünmez. Normalde bölünmesi ve kromatidlerden birinin bir kutba ötekinin diğerkutbagitmesi gerekirken, bölünme olmadığı için tüm kromozom ancak kutuplardan birine çekilir. Bu fenomenin sonucunda, iki yavru hücrenin birinde bir kromozom eksik (monozomi), diğesinde bir kromozom fazla (trizomi). Yani bir hücrede 45, ötekinde 47 kromozom bulunacaktır. Monozomi halinde kromozom ayrılamamasına uğramış çiftin sadece bir üyesi, trizomi halindeyse üç üyesi olacaktır. İki tip non-disjunction vardır. 1.Meiotik 2. Mitotik. Şekil-2.

2. Anafaz Gecikmesi (Anaphase lagging): Sentromerin ortadan uzunlamasına ikiye ayrılıp kromozomların kutuplara

doğru çekilmekte olduğu anafaz döneminde biri geri kalır, diğerlerine ayak uydurup onları izliemez ve ki yavru hücreden hiç birine dahil olamaz. Buna anafaz geçikmesi denir. Şekil-3.



### KROMOZOMLARIN ŞEKİL DÜZENSİZLİKLERİ

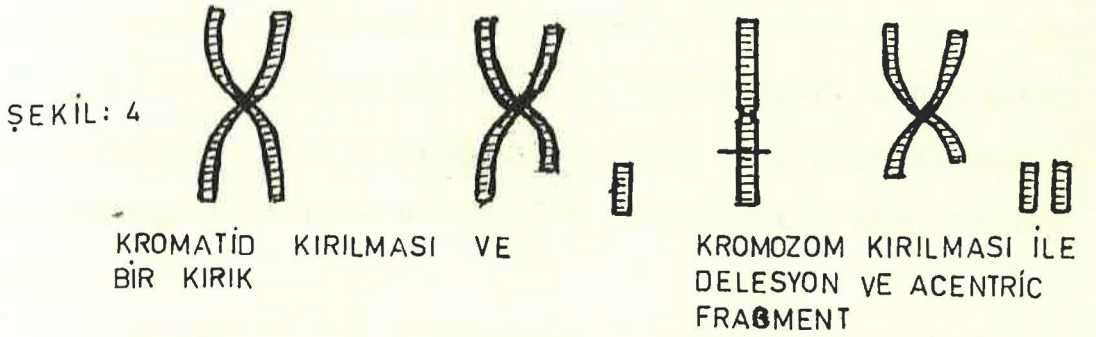
Kromozomların sayısal bozukluklarına yol açan etkenlerin sitrükürel düzensizliklere de yol açabileceği düşünülebilir, ancak bunların ayrıntıları üzerine fazla birşey bilinmiyor. Asıl etkenin, interfaz dahil, hücre hayat çemberinin herhangi döneminde bir veya daha fazla

kromozoma vaki bir veya daha fazla darbeden başka şey olmayacağı şüphesizdir. Fizik ya da mekanik çarpmalar veya kimyasal tabiatta olabilirler. Neticede kromozom bir veya birkaç yerinden kırılır, kırılan kesim kopup ayrılır ve dejenere olur, geriye kalan parça iyileşir. Bununla beraber, kopan kesimin başka bir, kromozoma yapışması mümkündür, böylece kromozomlar arasında yeni düzenlemeler olur veya yeni kromozomlar yaratılır. Şekil düzensizlikleri hem kromozom araştırmasıyla sitolojik düzeyde hem beklenen fenotipin sapma göstermesiyle genetik düzeyde tesbit edilebilir.

Başlıca şekil anomalileri şunlardır:

Eksilme: Kromozoma gelen darbeler sonucu bir kısım kromozomun kopması ve geriye kalan asıl parçadan ayrılması kromozom eksilmesi (deletion, deficiency) diye bilinir ve eksi (-) işaretiyle gösterilir. Kromozom azalması teşhisi bir kromozomun, metafaz plağındaki diğer kromozomların rahatlıkla eleştirilmesinden sonra, homologundan küçük kalmasıyla konur: Ya uzun ya kısa kolu veya tüm olarak eş kromozomdan kısadır. Kollardan birinde kırılma varsa fakat halâ asıl parçaya yapışık kalmışsa buna kromozom (veya kromatid) kırığı denir. Şekil-4. Pek tabii, kırık bölgesinden bir kısım kromozom eksilmiştir. Parçanın kromozom ekseninden sapma göstermesiyle anlaşılır. Bazan kromozomda (veya kromatidde) büyük yada küçükce, eksilme kanısı verecek, orada sanki boşluk var dedirtecek boyanmamış bir kesim bulunur. Bazı yazarlar bunu da eksilme

sayar, bazıları daha genel deyimle kromozom (kromatid) gap (kromozom aralığı) yahut akromatik lezyon (boyanmamış l.) diye adlandırılır. Şekil-4.



Artma: Kromozom artması (duplication) ya tüm genomu ya tek bir kromozomu veya belli bir kromozom segmentini ilgilendirir. Burada anlatılmak istenen sonucusudur ki extra materyal serbest fakat küçük parça halinde veya bir kromozoma yapışmış olarak bulunur. Şekil düzensizliğine yol açan sonucu haldir, yani segmental düplikasyonudur. Artmalar (+) sembolüyle belirlenir. Gerek artma gerekse eksilme ancak büyükçe bir kromozom kesimini ilgilendirdiğinde teşhis veya tesbit edilebilir. Daha ufak düzensizliklerin gözden kaçması veya fenotipik değişiklik yapmaması daima mümkündür. Esasen bir kısım genetik materyalin azalması ya da artması canlılar dünyasında rastgele oluşan doğal bir fenomendir.

Ters dönme: Bir kromozoma çevrilmiş en az iki darbeyla kopacak bir parça bazan kaybolmaz, aynı yere fakat ters biçimde yukarısı aşağı gelmek üzere yeniden yapışır.

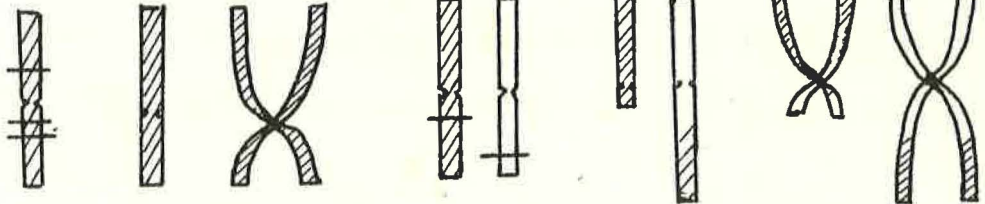
Buna kromozom ters dönmesi (inversiyon) diyoruz. İki tür-  
lüdür, ya sentromeri içerisine alan parça (pericentric  
inversion)  $inv(p+q-)$  veya  $inv(p-q+)$  yahut sentromerin  
uzağında kalan parça (paracentric  $inv.$ ) tersine döner.

Yer değiştirme: Heterolog iki kromozoma vaki çarp-  
malar sonucu kromozomun birinden kopan parça ötekine, bazan  
da ondan kopan parça berikine gider yapışır. Kopan parçanın  
yapışabilmesi için o kromozomun ucunun da kopması gerekir.  
Translokasyon adıyla bilinen bu düzensizlik türü birkaç  
çeşittir.

A. Karşılıklı translokasyon (resiprokal t.):

Homolog olmayan kromozomlardan kopan parçalar karşılıklı  
yer değiştirirler. Şekil-5.

ŞEKİL:5



TRANSLOKASYON

RECİPROCAL TRANSLOKASYON

B. Sentrik kaynaşma (centric fusion): Homolog  
olmayan kromozom arasındaki özel bir translokasyon tipidir.

Akrosentrikler arasında görülür, birinin sentromere yakın  
kısa kolu, ötekinin uzun kolunun ucu kopar ve sonra par-  
çalar karşılıklı yer değiştirirler. Anormal kromozomlardan  
büyüğü yaşar fakat küçüğü çoğunlukla dejenere olur.



C. Basit translokasyon: Bunda birinden ayrılan parça ötekinin ucuna yapışır. Nadir görülen bir olaydır.

#### Diğer morfolojik düzensizlikler

İzokromozom: Sentromer longitudinal bölüneceği yerde henüz bilinmeyen nedenlerden bazan enlemesine transversal ikiye ayrılır. Bu anormal bölünmeye bağlı ortaya çıkan ürünlere izokromozom denir.

Sentromersiz kromozom: Buna asentrik kromozom veya minik (minute) kromozomda denir.

#### İki veya üç sentromerli kromozomlar:

Yüzük kromozom: Kromozomunun kopan ucunun yapışkan kaldığına inanılmaktadır. Eğer bir kromozomun iki ucu birden kırılıp kopar ve sentromerlere ana parçanın uçları birbirine yapışırsa yüzük biçiminde (ring kromozom) bir kromozom ortaya çıkar. Geride kalan iki minik ya dejenere olur ya diğer kromozomlara eklenirler. X radyasyonlardan sonra tümörlerde, gonadal disgenesiz ve diğer hastalıklarda bulunmuştur.

Yapışkanlık: Metafaz ve anafaz kromozomları bazı tür spontan bazılarında (ve insanda) X- ışınları veya bazı ilaçlara bağlı olarak birbirlerine yapışır ve anafaz hareketi başlayınca kısmen çekilme kısmende boğumlanmakta olan sitoplazmanın gemesiyle kırılırlar. Çeşitli kromozomlar arasında kromatid köprüler meydana gelir ve sonra rastgele yıkılarak anormal kromozomların teşekkülüne yol açarlar.

Pülverizasyon: Metafaz plağındaki kromozomların

çok seyrek de olsa son derece küçük parçalar adeta toz halini almalarıdır.

Yeniden tertiplenmeler: Bu deyim oldukça genel anlamlı, kolaylıkla tanımlanamıyacak kadar karışık düzensizlikler için kullanılır. Buna rağmen şüphesizdir ki anomali spesifik değildir, belli bir kalıp göstermez, ya o vak'a yahut o andaki özel şartlar için geçerlidir.

Kromozomlar şekil, sayı büyüklük vb. bakımlardan sabit kabul edilmelerine rağmen, devamlı hareket ve değişim içerisindedirler. Bunun biyolojik anlamı ve gerekçesi olmalı fakat bu doğal operasyonun ve kromozom sırrının henüz çözülemediğini biliyoruz (66).

Çalışmamızda, hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını inceliyerek akut lenfoblastik lösemi kesin tanısı koyduk. Bu yüzden Akut Lenfoblastik Lösemilerde klinik ve laboratuvar bulguları hakkında bilgi verilmesine gerek duyuldu.

Akut Lösemi kanın olgunlaşmamış ve farklılaşmamış yani difarensiye olmamış ana hücrelerin proliferasyonu ile karakterlidir(4).

Akut Lenfoblastik Lösemnin başlangıcı, kronik lösemilere nazaran aniden olur ve kısa sürer. Ateş, solukluk, purpura, kemik ağrıları, lenf nodüllerinin büyümesi, kilo kaybı, karaciğer ve dalak büyümesi hastalığın ilk semptomları olabilir(74). Bunlardan başka infeksiyon gelişmeksizin de oluşan öksürük, baş ağrısı, sipesifik olmayan düküntüler, şişkin gözler, büyük tonsiller, ağrılı

ve yaralı dil, şişmiş testisler, ağrılı idrar yapma, rektal kanama, disfaji, gözün ön odası içinde hemoraji, parotid büyümesi ve travmatik subdural hematoma gibi şikayetlerin biri veya birkaçı bu hastalığın ilk semptomları olabilir(74).

Hastalığın semptomlarını sistemlere göre incelediğimizde:

Lenf nodülleri: A.L.L.'nin %75 inde lenf nodüllerinin görülebilme nedeni, bir taraftan lösemik infiltrasyonlar, diğer taraftan da bu vakalarda meydana gelen infeksiyonlara bağlıdır(17). Nodüllerin büyümesi bazan büyük derecede olabilir, fakat A.L.L.'de genellikle küçük ve yumuşaktır ve de dokuya olan infiltrasyonu yoktur(74).

Splenomegali: Vakaların %60-85 inde dalak büyümüş ve kostaları 1-4 cm. kadar geçer. Dalagın lösemik hücrelere infiltrasyonu dalagın büyümesine neden olduğu gibi bazan ağrılara ve organın yırtılmasına bile yol açabilmektedir.

Deri: Purpurik döküntüler deride bulunan lezyonların en sık görülenidir. Bunlar, peteşi, ekimoz, nekrotik değişmeler ve hemorajik olanları kapsar. Spesifik lezyonlar A.L.L.'den ziyade daha fazla olarak myeloblastik ve monositik lösemide görülür. Kaşıntılar, seyrek olarak ağrıya ve ülserasyonlara yol açabilirler. Mukoz membranda purpurik belirtiler A.L.L.'de karakteristik olarak bulunur ve genellikle burun ve oral kavitede tesbit edilir. Bir çok hastada ilk semptom hafif travma sonucunda oluşan burun ve diş etindeki kanama olabilir. Ek olarak peteşi

büyük ekimotik olanları büyük ülserasyonlar ve nomaya benzer lezyonlar göze çarpabilir. Bu lezyonlar lösemik infiltrasyona bağlı olabilir. Bununla beraber hemoraji ve ağızda bulunan spiroketler ve diğer mikroorganizmaların nekrotik dokuya invazyonu ile de olabilir. Oral kavitedeki bu nekroz odakları yüzün derin dokularına doğru yayılarak diffüz sellülitis yapabilir.

**Solunum sistemi:** Lösemi hücre infiltrasyonu solunum yolununun çeşitli bölümlerine özellikle larinksde meydana gelebilir. Bir mediastinal kitle akut lösemide ilk bulgu olabilir. Timus sıklıkla büyür ve solunum obstriksiyonu yapabilir. Migratör pulmoner infiltrasyon, küçük yuvarlak kaviteler, Boeck'in milier sarkoid lezyonları ve alveoler kapiller blok sendromu görülmüştür. Seröz kavitelerin içine özellikle plöral kavitelere efüzyon sıklıkla son belirtiler olarak meydana gelebilir.

**Kardio-vasküler sistem:** Anemiye bağlı olarak etkilenebilir ve bunun neticesinde taşikardi, dispne ve ağrı gelişebilir. Bu septomlar lösemnin ilk bulgularıda olabilir.

**Sindirim sistemi semptomatolojisinde** gastrik tümör perforasyonu, kanama, rektal obstriksiyon ve özefageal obstriksiyon genel olmamakla beraber tarif edilmiştir. Hepatomegali vakaların yarısında rastlanır.

**Genitoüriner sistem** direkt olarak etkilenebilir. Hematüri ve ağrı propizm veya nefritis semptomları görülebilir. Böbreğe olan lösemik infiltrasyon sonucu böbrek

yetmezliği görülebilir. Üremi gelişebilir ve sıklıkla bu hiperürisemi ile paralellik gösterir. Hiperürisemi yalnız tedavi ile lösemik hücrelerinin hızlı parçalanmasından dolayı değildir. Bununla beraber hastalık süresince lökositlerin hızla parçalanmasında eklenir. Hiperurikosuri purin metabolizmasının artmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

**Kemik ve eklemler:** Akut lenfoblastik lösemide sık tutulur. Semptomları romatik ateş, artrit, fraktür, bruselloz veya iskelet hastalıklarının diğer formlarını taklit ederler. Lösemik hücrelerinin kemik iliğinde aşırı derecede artışı ve supperiosteal lösemik infiltrasyonlar, kemiklerde dekalsifikasyon, osteoliz, infark, ağrı, kemik kırığı yapabilir. Bununla beraber radyografik tetkiklerde juxta epiphysea radyolusent bantlar, osteoporoz, osteolitik lezyonlar kortikal ve supperiosteal defektler gösterildi. Kemik nekrozu kemikiliğinin retikülin fibrozisi ile beraber olduğundan şiddetli kemik ağrısı bir A.L.L. vakasında bulunur. Ancak kemik nekrozu 20 yaşı üstünde sıklıkla bulunur. Aktif kemiklerin büyüme peryodu göze çarpacak şekilde bozulmuş olduğu tesbit edilir. Remisyon sağlandığında normale döner.

**Göz ve kulaklar:** A.L.L.'de gözün fundusunda hemoraji görülebilir. Hemoraji; konjktiva göz kenarı, sklera ve gözün diğer bölümlerinde görülebilir. Eksoftalmusda görülebilir. Sağırlık labirentin içindeki hemorajiye veya işitme sinirinin infiltrasyonuna veyahutta meiner sendromunun

oluşmasıyla meydana gelebilir.

Sinir sistemine bağlı semptom ve bulguları beyine, meninkse veya sinir köklerine lösemik hücrelerinin infiltrasyonunda, enfeksiyon komplikasyonundan veya intrakranial hemorajiden dolayı gelişebilir. A.L.L. 'lerin %80 inde leptomenenj infiltredir. Lösemik infiltrasyonda meydana gelen menengial lösemi, intrakranial basınç artmasına bağlı çocuklarda nörolojik belirtiler ve semptomlar yapar. Bunlar bulantı, kusma, letarji, baş ağrısı, konvülzyonlar, papilla ödemi, kranial sinir palsy sıklıkla tesbit edilir. Kafatasındaki sütür çizgilerinin genişlemesi, E.E.G.'de diffüz THETA ve DELTA aktivitelerinin ve basıncının artması, pleositozis ve spinal mayide şekerin artması, protein konsantrasyonunun artması sık görülür. Meningeal infiltrasyon hastanın remisyonu esnasında da görülebilir. Bunun nedeni yapılan çalışmalara göre antimetabolitlerin kan-beyin bariyerinden geçmelerinin bozuk olması veya geçememesine bağlı olduğu tesbit edildi(74). İntra kranial, intraserebra hemoraji genellikle lökosit sayısının yüksek olduğu hastaların bir kısmında sıklıkla ve şiddetli trombositopeniye bağlı olarak meydana gelir. Subdural kanama, remisyon esnasında sıklıkla meningölösemiye, ilaç toksisitesine veya travmaya bağlı olarak meydana gelebilir. Sinir köklerinin ve spinal kordun kompresyonuna bağlı nörolojik bulgular beyine direkt radyoterapiden sonra meningeal infiltrasyonlar sıklıkla oluşur.

Ateş: Lösemik dokunun yıkımı ve hızlı büyümesine bağlı bir hipermetabolik durumdan olabilir. Ateş enfeksiyona

bağlı da olabilir(71).

Kan tablosu: Anemi, A.L.L.'nin karakteristik bir bulgusudur. Anemiye bağlı olarak solukluk, halsizlik, çabuk yorulma, eforla gelen dispne, çarpıntı oluşur. Anemi normositik normokromdur. Kanamalardan sonra hipokrom mikrositik olabilir. Periferde polikromotofil normoblastlara kada görülebilir ve retikülosit oranı genellikle %0,1-0,3 den nadiren yüksek bulunur. Trombositopeni, A.L.L.'de %90 olguda tesbit edilir. Sıklıkla trombosit sayısı 100.000'in altına düşer. Pıhtı retraksiyonu zayıf ve turnike (lacet) testi (+) müsbettir. Seri hemorajiler yalnız platteletlerin 70.000'in altına düşen hastalarda meydana gelir. Kanama kanda blast hücrelerinin artmış olduğu hastalarda daha sık olur. Bir çok koagülasyon faktörlerinde seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Heparine benzer antikoagulanların bulunması plattelet fonksiyonundaki defekte bağlı olduğu rapor edilmiştir(75). Lökositler: Lökosit sayısı erken safhada bizi yanıltabilir. Bu çok yüksek, normal veya normale yakın olabilir. Bazan da lökosit sayısı 400 percm'm'ye kadar düşebilir. Lökopeni ve beraberinde trombositopeni olması bizde lösemi şüphesini uyandırmalıdır. Lökositin karakterinde kandaki değişiklikleri ile göze çarpar. Hastalarda tek tip yani baskın blastik hücrelerinin farklı şekilleri bulunur. Akut Lenfoblastik Lösemide predominant hücre; yuvarlak veya oval nukleusu olan, nukleusda kaba dizilmiş granüler ve noktali görünen kromatini vardır. Genellikle 1-2 nukleolusu bulunur. Nukleus etrafında temiz

bir alan vardır. Sitoplazma bazofiliktir ve granül ihtiva etmez, bununla beraber nadiren azurofilik granüller görünebilir. Lenfoblastlar total hücrelerin %50-90'nını meydana getirir.

Kemik iliği: Genellikle hiperselluler kemik iliği bulunur. Hücreden çok zengindir. Hücrelerin en büyük bölümü (%70-100) blast grubunda bulunan genç hücreler oluşturur. Eritropoez ve trombopoez yetersizliğinin kök hücrelerindeki farklılaşma bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Lösemik hücrelerin kemik iliğinde aşırı artışın neticesinde yağ dokusunda azalma olur. Megakaryosit ve eritroit serideki yapılaşma oranı önemli derecede azalmıştır(74).



## G E R E Ç V E Y Ö N T E M L E R

Diyarbakır Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde 14.5.1980 ve 26.6.1982 tarihleri arasında Akut Lenfoblastik Lösemi kesin tanısı konulan 1,5 ve 14 yaş grupları arasında 25 hastada sitogenetik çalışma yapmak amacıyla kemik iliği aspire ettik.

Bunun için steril şartlarda hazırlanmış heparinize edilmiş 20 cc'lik enjektör kullandık. Yine steril şartlarda kemik iliği materyalini Os coxa'nın Crista iliaca anterior superior bölgesinden veya dördüncü Lumbal vertebranın processus spinozumdan aspire ettik. Aspire edilen kemik iliğinden 2 cc alınarak steril olarak hazırlanmış kullanma solüsyonuna ikiye ayırarak koyduk. Diğer kısmı ile kemik iliği preparatı yaptık ve A.L.L. tanısını kesinleştirdik.

Kromozom çalışmaları ilk defa 1956 yılında insan dokusundaki hücrelerde kültür yapılmadan direkt preparatlarla (25,42,62) veya doku kültürü yapılarak hazırlanan hücre preparatlarından (18,31,42) yapılmıştır. Kemik iliği hücrelerinden kromozom preparatları literatürde iki ayrı metodla yapılır. 1. metod, kemik iliğinin kültürsüz direkt kromozom preparatları, bu metodu ilk defa 1960 yılında lösemili hastada yapmışlardır (10,56,67). 2. metod, kemik iliği materyalinin kültürü ile yapılan kromozom preparatlarıdır. İlk defa 1958 yılında akut lösemili hastalarda göstermişlerdir (18,21,56).

Kromozom preparatı elde etmek için kullandığımız solüsyonlar:

1. Stok solüsyonu:

A. Tampon solüsyonu:

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  ( $6,6 \times 10^{-3}\text{M}$ ) %0,91.....19,2  $\text{cm}^3$

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ( $6,6 \times 10^{-15}\text{M}$ ) %0,95.....80,8  $\text{cm}^3$

pH 7

B. Kolşisin solüsyonu:

- "Colcemide - Ciba" (1mg) - 1,0  $\text{cm}^3$

2. Kullanma solüsyonu:

Tampon solüsyonu (sol. A) .....13,3  $\text{cm}^3$

Kolşisin solüsyonu ( sol. B).....1,0  $\text{cm}^3$

Serum fizyolojik (%0,9).....20,0  $\text{cm}^3$

pH 7

Steril şartlarda alıp ayırdığımız heparinli kemik iliği materyalini 2-3  $\text{cm}^3$  kullanma solüsyonu içerisine koyduk. 2-2,5 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. 10 dakika 1200 g ile santrifüj edildi. Üsteki sıvı atılarak 2-3  $\text{cm}^3$  hipotonik solüsyon (%1 sodyum sitrat) eklenip pipetle süspanse edildi. Yarım saat oda ısısında bekletildi. 10 dakika 1200 g ile santrifüj edildi. Üstteki sıvı atıldı. 5  $\text{cm}^3$  tesbit solüsyonu (fiksator; metil alkol-asetik asit: 3-1) eklendi. Pipetaj yapıldı, 2-5 dakika beklenildi ve aynı işlem iki kere tekrarlandı. Santrifüjle üstteki sıvı atıldı. Çöküntüyü örtecek kadar taze fiksator kondu ve pipetaj yapıldı. Temiz ve hiç kullanılmamış lam üzerine bir kaç damla süspanسیون damlatıldı, biraz kuvvetlice

üfürüldü ve alevden geçirilerek kurutuldu. Giemsa ile boyanarak preparatlar hazırlandı.

Hazırlanan preparatlarda metafaz plaklarının incelenmesine geçildi.

Metafaz plaklarının incelenmesi: Preparatlar önce ışık mikroskopunun hafif büyütme objektifi ile tarama yaparak genel bilgi elde ettik. Kontraksiyonu orta derecede, kromatid kolları paralel, iyi boyanmış plaklar seçildi. Kromozomlar arasında ve çevresinde yabancı madde ve de leke bulunmamasına dikkat ettik. Ayrıca kollar bükülmüş, üst üste veya yan yana gelmiş plakları dikkate almadık. Bu şartlarda uygun olan plakları immersiyona alarak sırayla şunları yaptık. Metafaz plaklarındaki kromozomlar teker teker sayılıp bir kağıda yazıldı. 10 ile 50 arasında metafaz plakları sayıldı. Sayılan plaklarda kromozom anamalisi olanların fotoğrafları çekildi. Fotoğraflar büyütülüp iki kopya üzerinde tab edildi. Tab edilmiş plaklarda sayım ve inceleme tekrar yapıldı. Uygun olanı çalışmamıza alındı.

## B U L G U L A R

Kliniğimize, 14.5.1980 ve 26.6.1982 tarihleri arasında yatırılarak Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı konulan 1,5-12 yaş gruplarında 25 hasta üzerinde klinik, laboratuvar ve sitogenetik inceleme yapıldı.

Olgular hakkında genel bilgi ile klinik ve laboratuvar bilgileri tablo 1 de gösterildi. Yaş olarak 5 ve 8 yaşlara arasında sık görüldüğü cins olarak da 12 erkek ve 13 kız tesbit edildi.

Klinik bulgulardan solukluk bütün olgularda, peteşi ve ekimoz 12 olguda, lenfadenopati 20 olguda, hepatomegali 15 olguda, splenomegali 12 olguda, 2 olguda subikter, 1 olguda eksoftalmi, 2 olguda da şuur bulanıklığı ve meninjal iritasyon bulguları tesbit edildi.

Laboratuvar bulguları olarak, hemoglobin seviyesi 100 cc'de 2 gram ile 9 gram arasında, lökosit sayısı ise  $\text{mm}^3$  de 3000 ile 336000 arasında değiştiği gözlemlendi.

Olgulardan yapılan perifer kanın yayma preparatlarında görülen hücrelerin formülü tablo 2 de gösterildi. Predominant yani baskın blast hücre sayısı %100 ile %60 arasında değiştiği bulundu. Nötrofil 23 olguda %1 ile %34 arasında, eozinofil 14 olguda %1 ile %6 arasında, lenfosit 15 olguda %1 ile %9 arasında, trombosit 6 olguda tekli bazan çiftli, ayrıca 11 olguda %1 ile %8 arasında değişen normoblast tesbit edildi. Fotoğraf: 1.A ve 1.B

Tablo:1 Olgular hakkında genel bilgi:

SIRA NO: Adı ve Soyadı:	Tarih: Protokol No:	Yaş ve Cins:	Memleket	KLİNİK ve LAB. BULGULARI							
				Hepatomegdi (cm)	Spienomegali (cm)	Solukluk	Pertesi ve Elimoz	Lenfadenopati	Hemoglobin (gr/100 ml)	Lökosit 1000 mm <sup>3</sup>	Diğer Bulgular
1.Z.K.	<u>14.5.1980</u> 887	5 K	Siverek	-	-	+	-	+	2	40	-
2.M.S.	<u>28.5.1980</u> 978	5 E	Batman	6	4	+	+	+	3	11.2	Exofolotmus
3.F.T.	<u>25.9.1980</u> 2334	12 K	Silvan	10	5	+	+	+	6.5	224	-
4.F.Y.	<u>6.10.1980</u> 3046	12 K	Diyarbakır	2	-	+	+	-	3	508	-
5.C.S.	<u>7.4.1980</u> 675	10 K	Diyarbakır	5	15	+	-	+	5.5	100	-
6.A.Z.	<u>21.1.1981</u> 133	8 K	Ergani	6	10	+	+	+	6.5	336	Eklem Ağrıları
7.D.A.	<u>27.5.1981</u> 1271	10 E	Kozluk	-	3	+	+	+	4	55	Subikter
8.A.C.	<u>18.2.1981</u> 375	7 E	Urfa	3	6	+	-	+	5	256	Subikter
9.A.K.	<u>22.2.1981</u> 396	4 K	Siverek	-	-	+	-	-	4.5	1024	Şurkopoli + Ödeme
10.M.B.	<u>6.3.1981</u> 489	6 E	Karlıova	5	4	+	-	+	5.5	20	-
11.C.E.	<u>9.3.1981</u> 533	7 E	Batman	5	5	+	+	+	6.5	2944	-
12.S.B.	<u>12.3.1981</u> 451	12 E	Siverek	-	-	+	+	+	5.5	23	Menenjiol İrritasyon
13.A.E.	<u>7.5.1981</u> 1060	8 E	Hani	6	2	+	+	+	7	400	-
14.M.A.	<u>8.5.1981</u> 1068	7 E	Karakocan	-	-	+	+	+	4.5	8	-
15.İ.K.	<u>22.5.1981</u> 1178	6 E	Diyarbakır	2	-	+	+	+	9	12	-
16.H.U.	<u>1.6.1981</u> 1308	5 K	Urfa	-	-	+	-	+	3.5	26	-
17.A.Z.	<u>26.6.1981</u> 1618	13 K	Bismil	2	-	+	+	-	5	44.6	-

18.G.B.	$\frac{16.7.1981}{1854}$	1.5 K	Diyarbakır	-	-	+	+	-	5.5	131.2	-
19.S.K.	$\frac{13.7.1981}{1814}$	6 E	Tunceli	4	2	+	-	+	5	40	-
20.M.Ö.	$\frac{13.4.1982}{512}$	3 E	Nevşehir	2	-	+	-	+	2.5	128	-
21.F.M.A.	$\frac{20.6.1982}{1204}$	12 K	Diyarbakır	-	-	+	+	-	3	5	-
22.F.O.	$\frac{8.6.1982}{1104}$	12 E	Tunceli	2	-	+	-	+	2.5	138	-
23.M.C.	$\frac{25.6.1982}{1238}$	11 K	Mardin	-	5	+	-	+	4	60	-
24.M.Y.	$\frac{26.6.1982}{1653}$	3 K	Diyarbakır	3	-	+	+	+	5	3	-
25 KE	$\frac{20.1.1982}{135}$	9 K	Baykan	3	4	+	-	-	4	25	-

Kemik iliğinden aspire edilen materyalin yayma preparatlarında görülen hücrelerin formülü tablo 3 de gösterildi. Blastik formasyon gösteren hücrelerin sayısı %74 ile %100 arasında değiştiği bulundu. Promyelosit 5 olguda %1 oranında myelosit 16 olguda %1 ile %2 oranında, metamyelosit 21 olguda %1 ile %6 arasında, granülosit 24 olguda %1 ile %8 arasında, lenfosit 16 olguda %1 ile %11 arasında, eritroblast 22 olguda %1 ile %10 arasında değiştiği tesbit edildi. Megakaryosit hiç görülmedi. Fotoğraf: 2. A ve 2. B

Tablo:2 Perifer Kan Bulguları

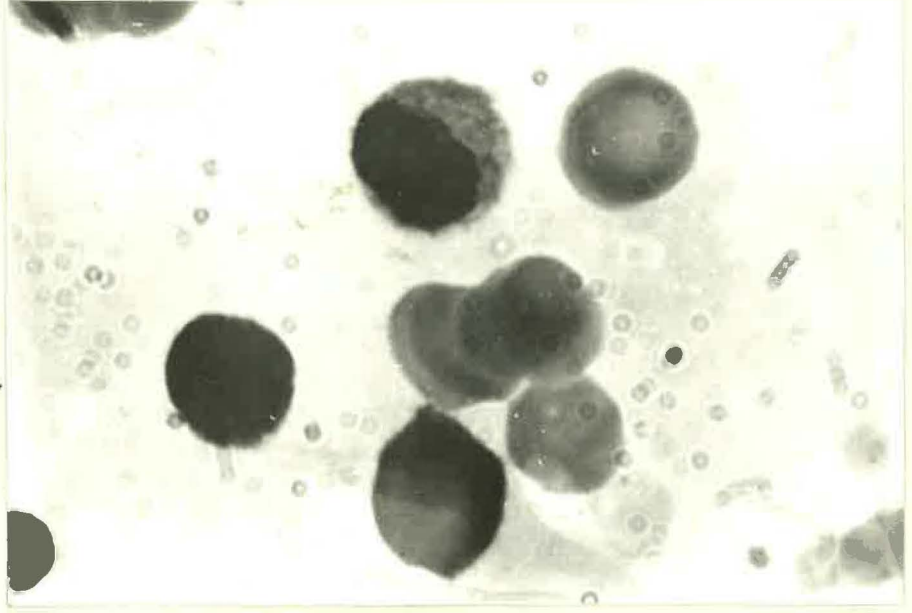
Hasta No:	Lokosit 1000/ $mm^3$	Norofil (%)	Eozino- fil (%)	Bazofil (%)	Lentosil (%)	Trombsit	Blast Hücre (%)	Diğer Hücre (%)
1.Z.K.	40	2	—	—	—	—	98	—
2.M.S.	11.2	10	1	—	9	—	80	—
3.F.Z.	224	5	4	—	1	tekli	89	1 Normoblast
4.F.Y.	50.8	1	1	—	2	—	96	—
5.C.S.	108	3	2	—	1	—	94	—
6.A.Z.	336	34	2	—	4	tekli, çiftli	60	—
7.O.A.	55	18	5	—	8	—	63	6 Normoblast
8.A.C.	255	11	4	—	8	—	77	1 Normoblast
9.A.K.	102.4	3	1	—	—	—	96	—
10.M.S.	20	—	—	—	—	—	100	—
11.C.E.	294.4	1	—	—	—	—	99	—
12.S.B.	400	—	—	—	—	—	100	—
13.A.E.	23	13	1	—	6	—	74	4 Normoblast
14.M.A.	8	18	6	—	1	tekli	72	3 Normoblast
15.I.K.	12	16	2	—	4	tekli	70	8 Normoblast
16.M.U.	26	8	1	—	1	—	90	—
17.A.S.	446	3	1	—	1	—	95	—
18.G.S.	131.2	—	—	—	—	—	100	—
19.S.K.	40	2	—	—	—	—	98	—
20.M.Ö.	128	1	—	—	—	—	96	3 Normoblast
21.F.MA	5	1	—	—	—	—	98	1 Normoblast
22.FD	138	8	3	—	1	tekli	88	—
23.MC	60	20	1	—	2	—	72	1 Normoblast
24.MY	3	1	—	—	1	—	98	—
25.KE	25	4	—	—	1	tekli	94	1 Normoblast

Tablo: 3 Kemik İliği Bulguları

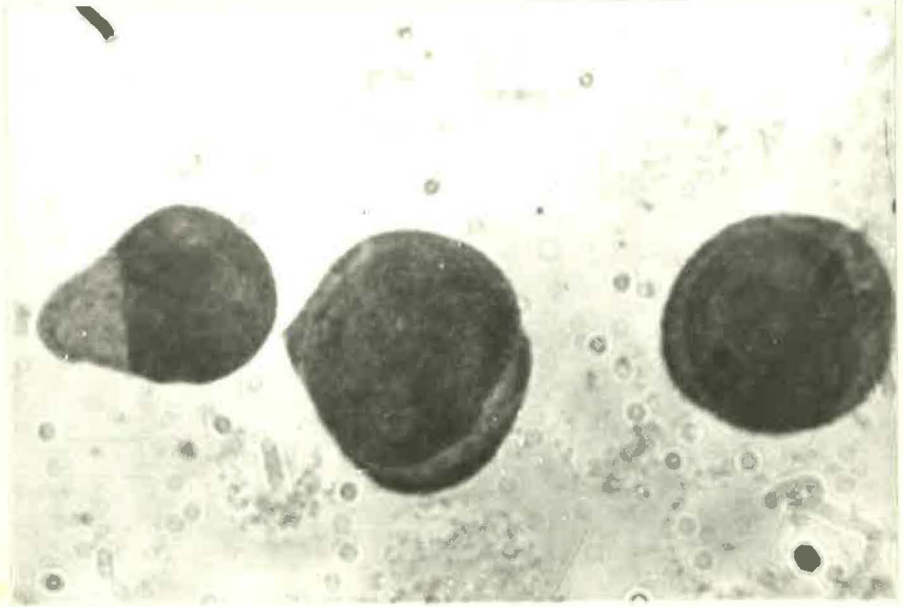
Hasta No:	Blast Hücre %	Promyelosit (%)	Myelosit (%)	Metamyelosit (%)	Granülosit (%)	Eritroblsit (%)	Megakaryosit (%)	Lenfosit (%)
1.Z.K.	81	1	2	2	2	4	—	8
2.M.S.	77	1	2	4	3	3	—	10
3.F.T.	85	1	2	5	2	3	—	2
4.F.Y.	90	—	1	2	3	2	—	2
5.C.S.	86	—	1	2	4	3	—	4
6.A.Z.	74	1	2	2	8	10	—	3
7.D.A.	86	—	—	2	6	3	—	3
8.A.C.	89	—	1	2	3	2	—	3
9.A.K.	80	—	1	2	3	3	—	11
10.M.B.	90	—	1	1	2	1	—	5
11.C.E.	95	—	—	1	1	—	—	3
12.S.B.	100	—	—	—	—	—	—	—
13.A.E.	88	—	1	1	7	1	—	2
14.M.A.	97	—	—	—	2	1	—	—
15.I.K.	87	—	1	1	3	6	—	2
16.H.U.	98	—	—	1	1	—	—	—
17.A.S.	90	—	1	2	3	2	—	2
18.G.B.	81	—	2	6	6	4	—	1
19.S.K.	87	—	2	4	5	2	—	—
20.M.Ö.	98	—	—	—	1	1	—	—
21.F.M.A.	80	1	2	5	7	3	—	2
22.F.U.	83	—	1	5	7	4	—	1
23.M.C.	90	—	1	2	6	1	—	—
24.M.Y.	96	—	—	—	3	1	—	2
25.K.E.	92	—	—	2	3	1	—	2



Örnek olarak 2 hastanın periferik yayma preparatları fotoğraf 1.A ve 1.B de gösterilmiştir.

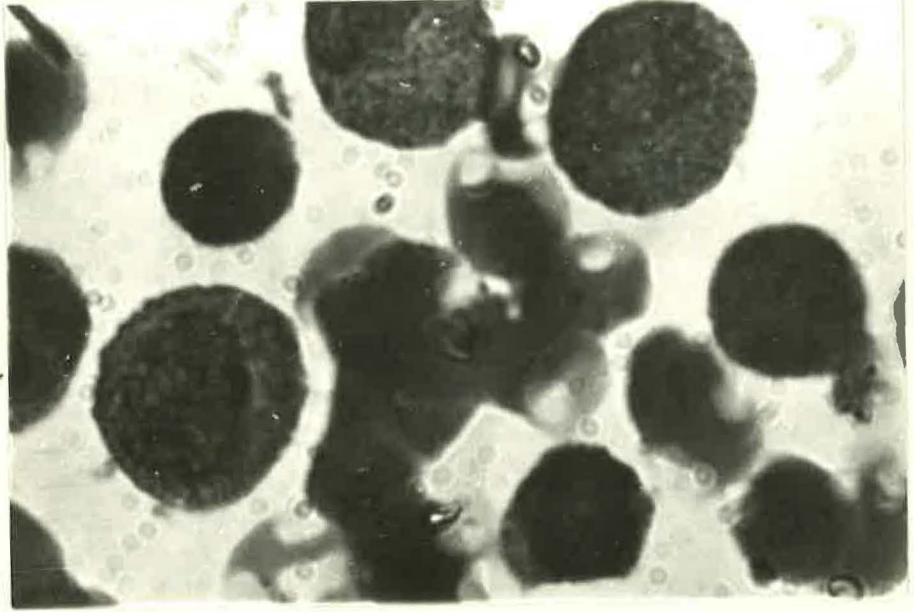


Fotoğraf: 1.A

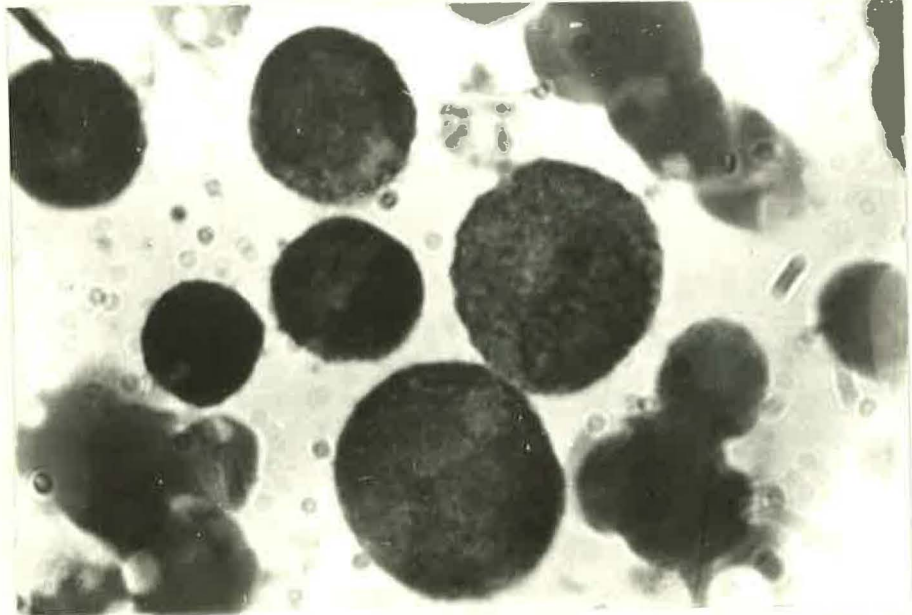


Fotoğraf: 1.B

Örnek olarak 2 hastanın kemik iliği yayma preparatları Fotoğraf 2.A ve 2.B de gösterilmiştir.



Fotoğraf: 2.A



Fotoğraf: 2.B

Her dört fotoğrafta görüldüğü gibi, perifer kanda ve kemik iliğinde blastik formasyon gösteren atipik hücreler bol miktarda mevcuttur.

Kromozom çalışmamızda kullandığımız giemsa boyama tekniği ile elde ettiğimiz, metafaz plaklarının temiz olmasına ve kromozomların güzel dağılmış olmasına yani üst üste binmemiş olmasına dikkat ettik. Ancak düzenli ve sayılabilecek metafaz plaklarını incelediğimizde üç olgunun preparata incelemeye uygun değerde olmadığını gördük. Bu yüzden 22 hastanın kromozom bulgularını şematize ettik. Tablo-4.

Elde ettiğimiz metafaz plaklarındaki kromozomların sayısal ve yapısal düzensizlikler gösterdiğini tesbit ettik.

Sayısal yönden incelediğimiz kromozomların büyük kısmı diploid yani 46 kromozomu kapsadığını gördük. Sayılan metafaz plaklarındaki kromozomların %83'ü diploid, %9 oranında hiperploidi ve %8 oranında ise hipoploidi tesbit ettik. Yalnız üç olguda sayılan metafaz plaklarının %40 dolayında hiperdiploidi olduğunu gördük. Hipodiploidi oranının biraz fazla bulunmasının nedenini yapılan metafaz preparatlarındaki hataya bağlı olarak kromozomların kaybolmasına bağladık. Fotoğraf: 3.4.

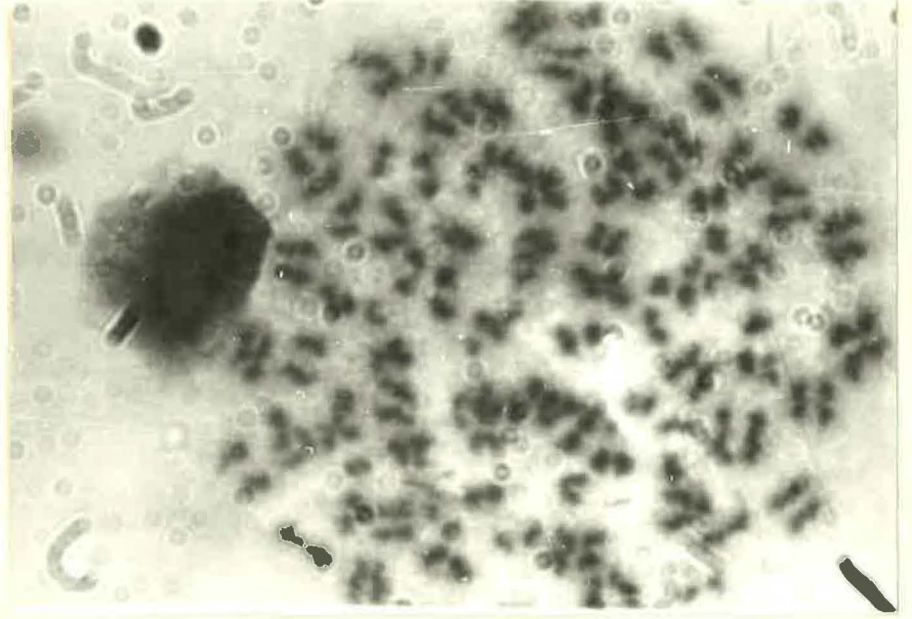
Bir olguda sayılan metafaz plaklarının %11'inde tetraploidi tesbit ettik. Fotoğraf: 3.

Elde ettiğimiz kromozomlarda yapısal olarak non-spesifik anormalitelere rastladık. Bunlardan, Acentrik fragment 3 olguda (Fotoğraf:5,6), kromozom gap 4 olguda (Fotoğraf:8), kromatid (kromozom) kırıkları 2 olguda (Fotoğraf: 9,10) ve 1 olguda yüzük (ring) kromozom tesbit ettik (Fotoğraf:11).

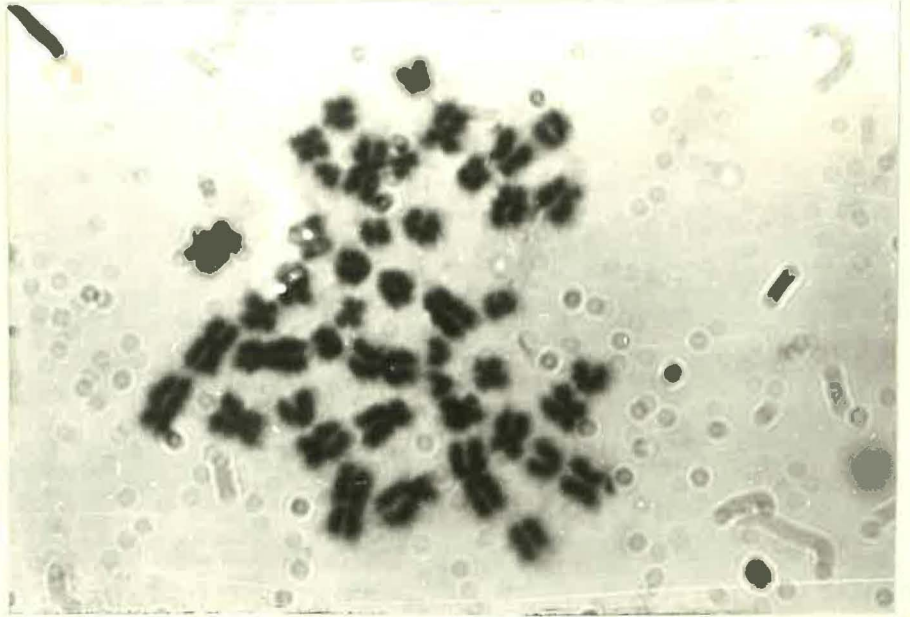
Bulduğumuz bu kromozom anormaliteleri 22 olgudan 9'unda yani %45'inde bulunuyordu.

TABLO:4. KROMOZOMAL BULGULAR.

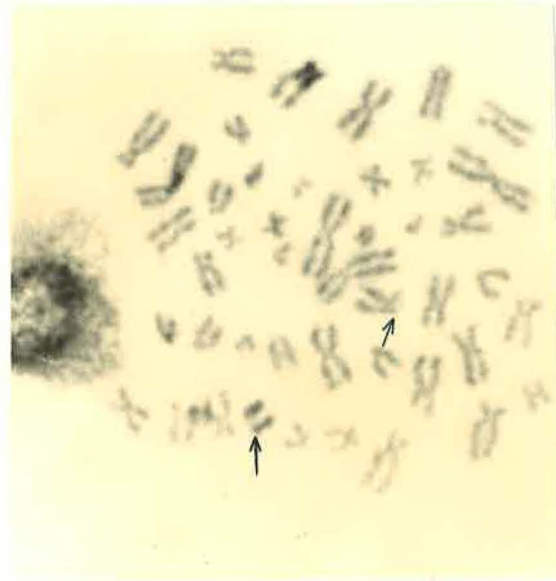
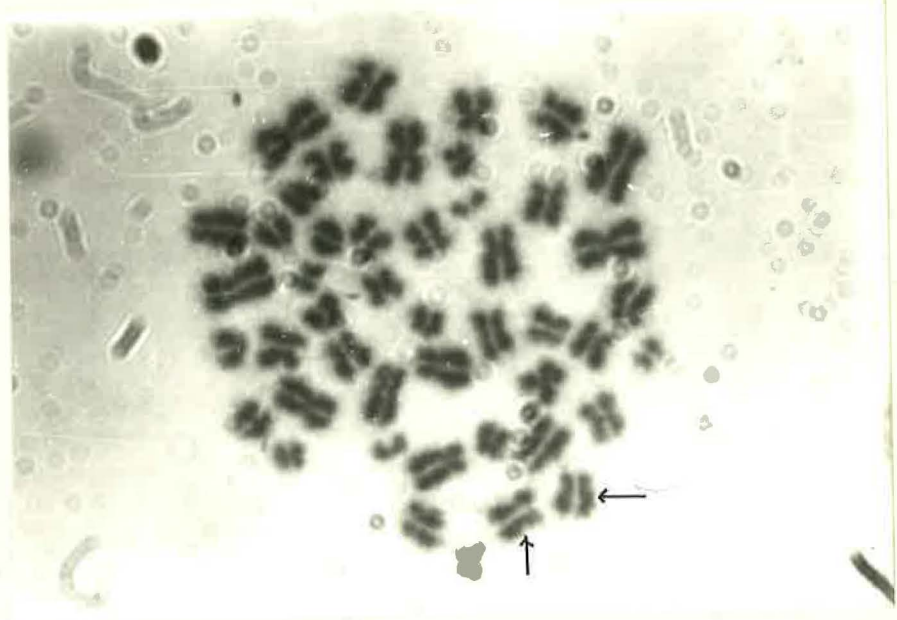
HASTA NO:	YAŞ VE CİNS		SAYILAR TOTAL HÜCRE	KROMOZOM NO:				ANORMALİTE	
				45	<	46	47		>
1. Z.K.	5	K	10	1		9		—	
2. M.S.	5	F	12	2		10		—	
3. F.T.	12	K	10	2		7	1	ACENTRİK FRAGMENT	
4. F.Y.	12	K	11	1		10		—	
5. Ç.S.	10	K	43	2	2	29	4	6	KROMATİD KIRIK HİPERPLOİDİ
6. A.Z.	8	K	12			12			—
7. A.C.	7	E	26	3		21		2	—
8. A.K.	4	K	39	3	1	34		1	KROMOZOM GAP,
9. M.B.	6	E	17	2		15			—
10. C.E.	7	K	11			11			—
11. A.E.	8	E	26	1		24		1	KROMOZOM GAP
12. M.A.	7	E	10			10			—
13. İ.K.	8	E	21	2		18		1	KROMOZOM GAP
14. H.U.	5	K	23	2		18	1	2	ACENTRİK FRAGMENT
15. A.Z.	13	K	11			11			—
16. S.K.	6	E	14	1		12		1	—
17. M.Ö.	3	E	50		1	37		12	YÜZÜK KROMOZOM HİPERPLOİDİ
18. F.M.A.	12	E	13	1		12			—
19. F.D.	12	E	40	2		33		5	KROMOZOM GAP KROMOZOM KIRIKLARI HİPERPLOİDİ
20. M.Ç.	11	K	24	3	2	17		2	ACENTRİK FRAGMENT
21. M.Y.	3	K	16	1		14		1	—
22. K.E.	9	K	12	1		11			—



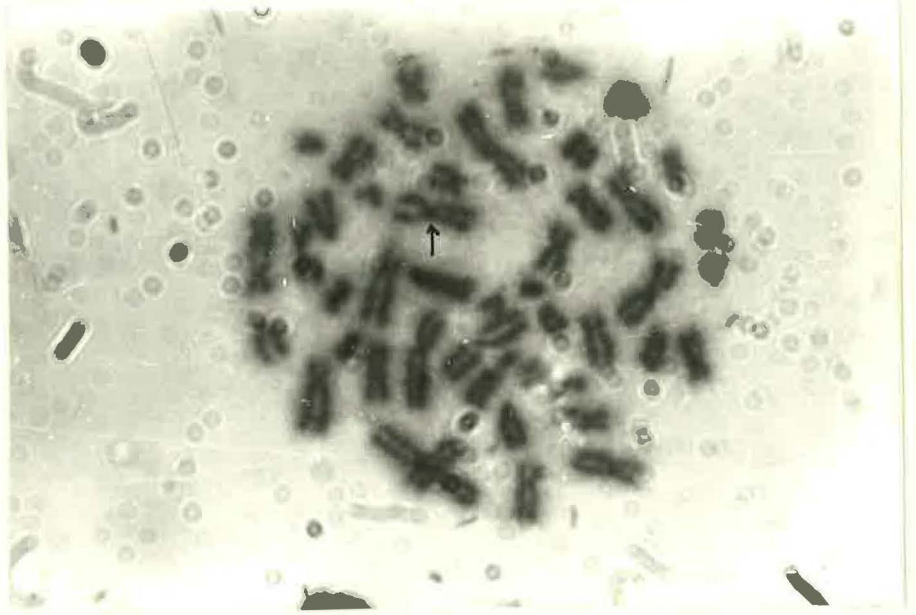
Fotoğraf: 3. Hyperdiploidi tesbit ettiğimiz hastanın kromozomları.



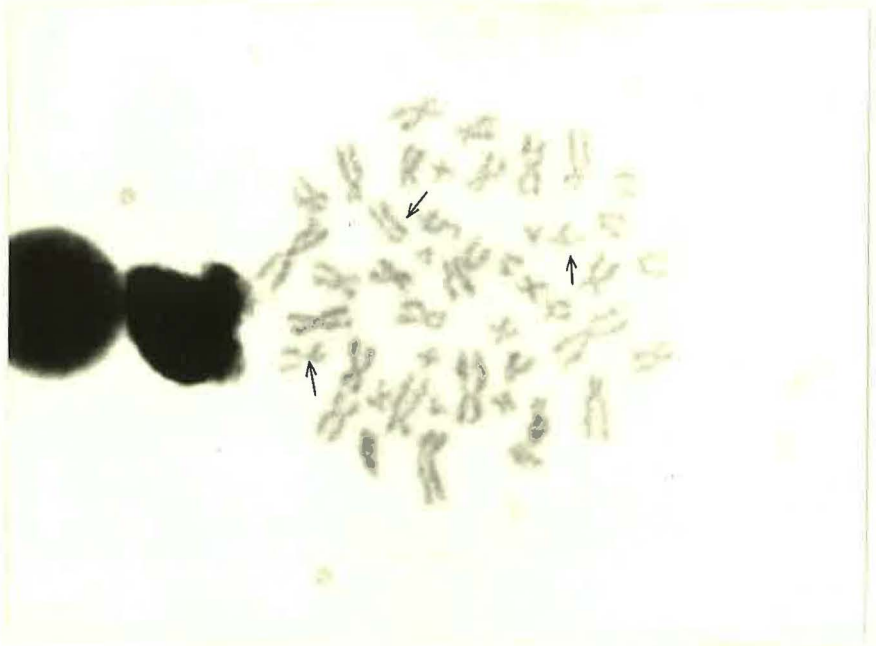
Fotoğraf:4. Hypodiploidi tesbit ettiğimiz hastanın kromozomları.



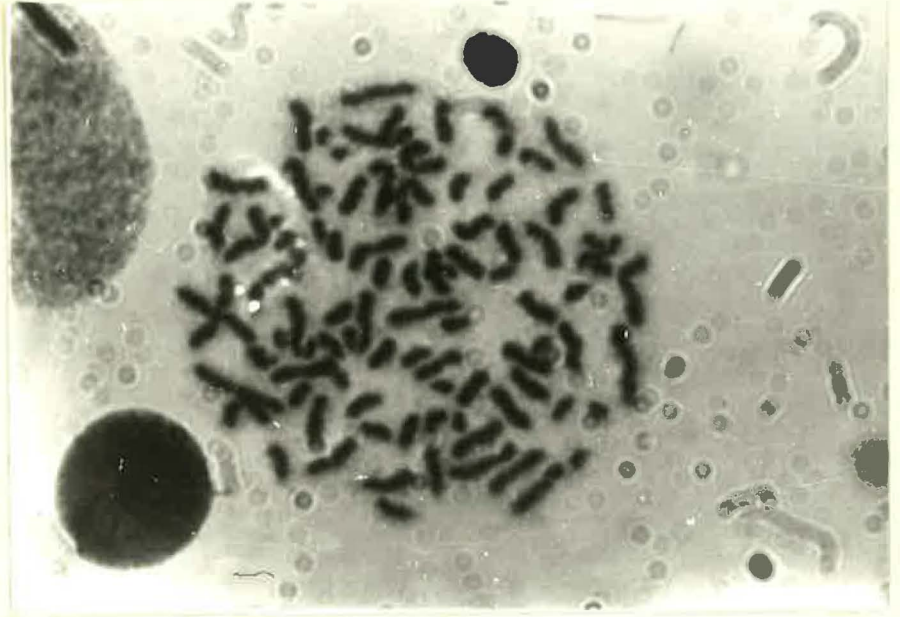
Fotoğraf: 5,6,7, Üç hastamızda elde ettiğimiz Acentrik fragment düzensizlikleri gösteren kromozomlar.



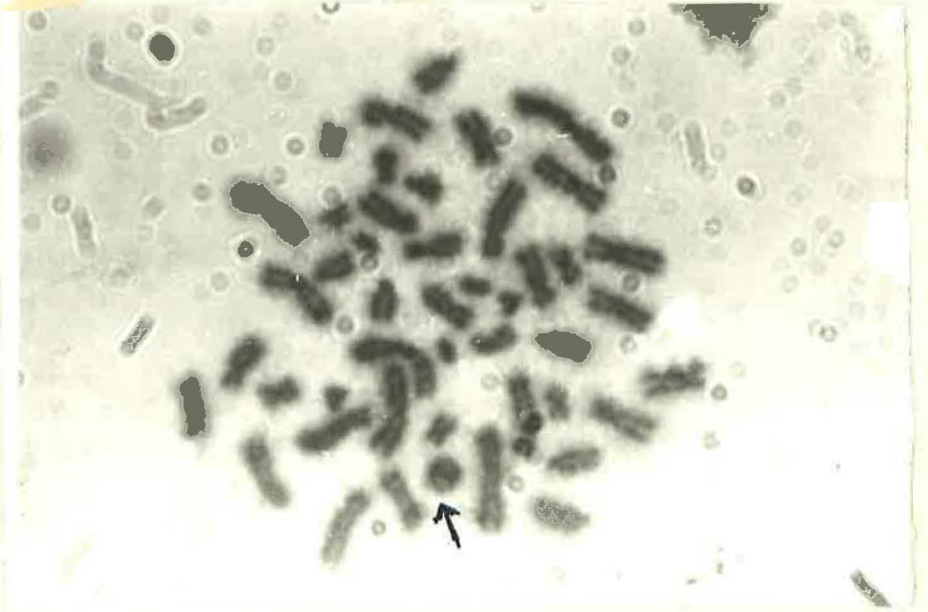
Fotoğraf: 8. Dört hastamızda tesbit ettiğimiz kromozom gap için örnek.



Fotoğraf: 9. Bir hastamızda bulduğumuz kromozom kırıklarını gösteren örnek.



Fotoğraf: 10. Bir hastamızda tesbit ettiğimiz çeşitli kırılmalar gösteren kromozomlar.



Fotoğraf: 11. Bir hastamızda bulduğumuz yüzük kromozom.



## İ R D E L E M E

Bir çok araştırıcı lösemi ile kromozom arasındaki ilgiyi araştırmak amacı ile çeşitli çalışmalar yapmışlardır (1,2,5,14,16,19,20,23,26,29,30,37,38,39,40,43,44,47,48,50,55,59,60,68,69,72,73,74,78,79). Bu araştırmaların sonucunda Akut Lenfoblastik Lösemilerde kromozomal anormallikler tesbit etmişlerdir(7,14,16,23,47,60,72,73,74). Bununla beraber diğer lösemi tiplerinde de anormal kromozomlar göstermişlerdir (1,2,19,20,38,44,46,48,52,55,63).

Akut lösemide anormal kromozomu ilk defa 1958 de Ford ve Arkadaşları bularak rapor etmişler ve tesbit ettikleri hastada 44 kromozom bulmuşlar (18).

1964 yılında Reisman ve Arkadaşları 8'i A.L.L. olmak üzere 22 ocuk hastasında yaptıkları sitogenetik çalışmada 8 hastada da anormal kromozom olduğunu göstermişlerdi(50).

Yine 1964 yılında Sandberg ve Ark. 41'i A.L.L. olan ve 34'ü A.M.L. olan hastaların kemik iliğinden yaptıkları çalışmada, 41 A.L.L. hastanın 21'inde anormal kromozom olduğunu saptamışlardı(58).

Hayhoe ve Hammouoda 1965 yılında 3'ü A.L.L. olan 15 hastanın kemik iliğinde yaptıkları kromozom çalışmasında yalnız A.L.L.'li hastanın 2'sinde %20 oranında polyploidy göstermişlerdi(27).

Kiassoglou ve Ark. 1965 yılında 57 Akut Lösemili hastanın kemik iliğinde yaptıkları sitogenetik çalışmada 24 hastada anormal kromozom elde etmişlerdi(39).

Krogh Jensen 1967 yılında 6'sı A.L.L. olan 30 hastada yaptıkları kemik iliğinden sitogenetik çalışmada A.L.L.'li 6 hastanın yalnız birisinde anormal kromozom tesbit etmişti(40).

Reisman ve Ark. 1964 yılında 42'si Akut Stem Cell veya Lenfatik tip lösemi olan 49 hastada yaptıkları kemik iliğinden elde ettikleri kromozomlardan bir dizi 47-65 arasında dağılan hyperdiploidi tesbit etmişlerdi(51).

- Makoto ve Ark. 1965 ve 1969 yılları arasında 43 Akut lösemili ve 5 K.M.L.'li 1 aylık ile 14 yaş grupları arasındaki hastalar üzerinde kromozom çalışması yapmışlar. K.M.L.'li hastanın ikisinde  $Ph^1$  kromozomu tesbit etmişler. Akut lösemili 43 hastanın 28'inde normal 15'inde ise anormal kromozom bulmuşlar(30).

Garson ve Ark. 1972 yılında 16 yaşındaki A.L.L. tanısı konulan bir bayanda yaptıkları sitogenetik çalışmada  $B_4$  ve  $D_{14}$  kromozomları arasında karşılıklı translokasyona bağlı anormal karyotip bulmuşlardı(24).

Khare ve Ark. 1977 yılında 5'i A.L.L. olan 8 hastada yaptıkları kromozom çalışmasında, bütün hastaların E grubunda monosomy bulmuşlardı(37).

Sakurai 1965 ve 1967 yılları arasında 5 tanesi A.L.L. olan 20 Akut lösemili hastanın kemik iliği materialinden yaptıkları kromozom çalışmasında kromozomların C veya G grubunda azalma veya artma eğilimi olduğunu bulmuşlardı. Ayrıca 3 A.L.L. hastasında minik (minute) kromozomu tesbit etmişlerdi(54).

Fitzgerald ve Ark. 1961 ve 1971 yılları arasında Akut Lösemili (A.M.L. ve A.L.L.) 110 hastada yaptıkları sitogenetik çalışmada 49 hastada (%44) anormal kromozom bulmuşlar. Bunların 24'ü adült ve 12'si ise çocuk Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı koymuşlar ve bunlarda en fazla hiperdiploidi tesbit etmişler. Bir hastada da 42 kromozom saymışlar. Akut lösemili bu hastalarda G grup ve C grubunda artma rapor etmişler(22).

Woodlife ve Ark. 1962-1971 yılları arasında 67 tanesi Akut lösemi olmak üzere 204 lösemi vakası çalışmışlar. Akut lösemili 67 hastanın 14 tanesinde anormal kromozom tesbit etmişler. Bunlardan hyperdiploidi hipodiploidi'ye nazaran daha sık bulunmuş. Strüktürel değişiklik olarak da deletion, marker kromozom, psödodiploid, kromozom kırılmaları, acentrik fragment ve sekonder büzülmeler tesbit etmişler(76). Bizim çalışmamızda tesbit ettiğimiz hiperdiploidi ve bunun yanında acentrik fragment, kırılmalar bu çalışma ile uygunluk göstermekte idi.

Trujillo ve Ark. yaptıkları çalışmada Akut lösemili 170 hastanın kemik iliğinde elde ettikleri kromozomların anöploidi insidansını %40,5 olarak bulmuşlar ve A.M.L. olan olgular çoğunluğu teşkil ediyormuş. Anöploidi karyotiplerin %46'sı hyperdiploidi, %25'i hypodiploidi ve %29'u psödodiploidi olarak bulmuşlardı(70).

Amerikan Sosyal Hastanesinin Hematoloji bölümünde Bloomfield ve Ark. 1975 yılında A.L.L. tanısı konulan adült

hastaların %33'ünde kromozom anomalisi olarak Ph<sup>1</sup> positive göstererek en yüksek yüzde elde etmişler(5). Bu yüksek yüzdenin nedeni yani A.L.L. de Ph<sup>1</sup> positive raporlar tahminen tekrarlanan yanlış teşhise bağlı olabilir(73).

1968'de Sandberg ve Ark. Akut lösemili 219 hastada sitogenetik çalışma yapmışlar. Bunlardan 106'sına lenfoblastik lösemi tanısı konulmuş. Bütün hastaların %50'sinde anöploidi tesbit etmişler. A.L.L. de anöploidi en fazla hyperdiploidi lehine olduğu görülmüş(57).

1969'da Whang-peng ve Ark. A.L.L. li 45 hasta üzerinde çalışmışlar. Önemli spesifik kromozom anormalitesinin bulunmadığını göstermişler. Tesbit edilen anöploididen en sık olarak hyperdiploidi bulmuşlar(74).

Hart ve Ark. 1971 de Akut lösemili hastaların kromozom sayılarında D ve E grubunda artma G grubu sayısında azalma rapor etmişlerdi(26).

Konjenital A.L.L. lerde kromozom anormaliteleri rapor edilmiştir(12,61,72,73). Bizim çalışmamızda konjenital A.L.L. tesbit edilemediğinden kromozomal anormallik gösterilemedi.

Oshimura, Freeman ve Sandberg 1977 yılında 207 A.L.L. li hastalardan 122'sinde anormal kromozom tesbit etmişler. Bir kaç vakada hipodiploidi bulunmasına rağmen büyük kısmında diploid ve hyperdiploidi bulmuşlar(47).

Yine Oshimura ve Ark. 1977 yılında Banding metodu ile 31 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 16 olguda anormal karyotip bulmuşlardı(48).

Cimino ve Ark. 1977 yılında A.L.L. 10 hastada (13 ve 49 yaş arasında) kromozom çalışması yapmışlar. 7 hastada normal 3 hastada anormal karyotip bulmuşlar. 2 hastada tedaviden sonra relapsta anormal klon bulmuşlar. 42 yaşındaki bir kadının perifer kan kültüründe elde ettikleri metafaz plaklarınının %83'ünde  $Ph^1$  positive tesbit etmişler(14).

Whang-Peng ve Ark. 1961 ve 1976 yılları arasında 331 hastadan yaptıkları sitogenetik çalışmada hastaların %54,1'inde (179 hastada) anöploidi, %45,9'unda (152 hastada) normal kromozom bulmuşlar. 331 hastanın 115'inde tedavi öncesi kromozom çalışılmış 66 hastada (%57,4) normal 49 hastada (%42) anormal kromozom bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada tesbit ettiğimiz %45 anormal kromozom oranına uygunluk göstermektedir. Bu anormal kromozomlardan %68,2 oranında hiperdiploidi bulunmuş. 4 hastanın kemik iliğinde  $Ph^1$ -benzer kromozom bulunmuş. Biz yaptığımız çalışmada  $Ph^1$  positive kromozom tesbit edemedik. 7 hastada yüksek tetraploidi %12 - %78 arasında gözlenmiş. Biz yalnız bir hastamızda tetraploidi görebildik. 3 hastada kromozom kırılmaları yüksek olarak bulunmuş. Biz ise 2 hastamızda kromozom kırılmaları tesbit ettik(73).

Zuelzer ve Ark. 1976 yılında 53'ü A.L.L. olan 71 çocukta sitogenetik analiz yapmışlar. %50 oranında anormal kromozom kemik iliğinden elde etmişlerdir(78).

Doğru, 1971 yılında 14'ü A.L.L. olmak üzere 30 hastada kemik iliği metodu ile kromozom çalışması yapmış

olguların %47'sinde kromozom anomalisi tesbit etmiş. Yapısal anomali olarak ekstra kromozom, kromatid kırıkları, delesyon gibi nonspesifik anomaliler bulmuş(16). Bizim yaptığımız çalışmaların sonuçlarına uygunluk göstermektedir.

Endoreduplication Akut Lenfoblastik Lösemide nadir olarak bulunduğu rapor edilmiş. Yalnız 5 olgu tesbit edilebilmiş(10,50,73). Biz tesbit edemedik.

Zuelzer ve Cox Akut lösemili 206 çocuk hastaları serisinde yalnız bir tanesinde trisomy G bulmuş(79).

21 trizomisi olan yani down sendromu çocuklarda Akut lösemi geliştiği vakalar rapor edilmiştir. Bunlardan 1958'de Stewart ve Arkadaşları 677 Down sendromu çocuklarının 17'sinde Akut lösemi tesbit etmişler(64). Holland ve Ark. 1962 yılında 1-14 yaş grupları arasında 2033 Mongolizm çocuklarının 7'sinde Akut lösemi tarif etmişlerdi(29). Reisman ve Ark. 1964'de Akut lösemili 49 hastanın 3'ünde Down sendromu tesbit etmişlerdi(40). Stewart 1961 yılında Mongolizm ve Akut lösemisi olan 37 hastanın 16'sında A.L.L. tesbit etmişlerdi(65). Warkany ve Ark. Mongolizm ve Akut lösemisi olan 55 vakadan 31'inde A.L.L. tesbit etmişlerdi (77). Yine Whang-Peng ve Ark. 331 A.L.L. hastalarının yalnız 3'ünde Down sendromu tesbit etmişlerdi(73).

Boggs ve Arkadaşları 1962 yılında elde ettikleri literatürler sonucunda non-mongoloid ve Akut lösemili çocuklar ile mongoloid ve Akut lösemili çocuklar arasında lösemnin tiplerine göre dağılımını incelemiştir. Mongolizimli

çocuklarda görünen Akut lösemnin myeloblastik tipinin insidansı non-mongoloid çocuklarda görülen A.M.L. insidansından daha fazla olduğu bulunmuştur. Fakat A.L.L. tipinde Akut lösemili non-mongoloid çocukların insidansı Akut lösemili mongoloid çocuklara nazaran daha fazla olduğu göstermişti(6). Bizim yaptığımız çalışmada 21 trizomisi olan yani Down sendromu tesbit edemedik.

Bu çalışmalar Akut lösemilerde ve bilhassa Akut lenfoblastik lösemi olan hastalardaki kromozom anormalitesi Ph<sup>1</sup>-pozitif kromozomu gibi spesifik kromozom anomalisi gösteren kronik myeloid lösemilerin tam tersi olarak kromozomal kalıp oldukça değişkenlik gösterir (15,20,45). Akut lösemi serilerinin çoğunda kromozom anormalitesi %30-%50 oranında görüldüğü literatürlerden anlaşılmaktadır. (1,2,19,20,38,44,46,48,52,55,63).

Bizde akut lenfoblastik lösemi kesin tanısı konmuş ve hiç tedavi görmemiş 22 çocuk hastasından elde ettiğimiz kemik iliği materyalinden yaptığımız kromozom çalışmasında hastaların 9'unda yani %45'inde kromozom anomaliliği bularak literatürlerde çalışılanlara uygunluk gösterdiği tespit ettik (14,16,22,30,39,40,47,48,57,58,70,73,78). Fakat spesifik anormalite saptıyamadık.A.L.L. hastalarında spesifik kromozom anormalliği nadiren görüldüğü rapor edilmekteydi(6,15,20,29,40,45,64,65,73,74,77,79). Bizim bulduğumuz sayısal anormallik ise bütün olgularda sayılan metafaz plağının %9'u oranında hiperdiploidi ve %8 oranında hipodiploidi bulunması ve özellikle

3 olguda %40 oranındaki hiperdiploidi bulunması kaynaklardaki sayısal anormalliklerle uygunluk göstermekteydi (22,27,47,48,51,73,74,76). Yalnız bir hastamızda tesbit ettiğimiz tetraploidi, kaynaklarda da rapor edilmektedir (51,73). Diğer taraftan bulduğumuz yapısal anormalitelere kromozom kırıkları, acentrik fragment, kromozom gap ve yüzük kromozomları çalışmaların çoğunda gösterilmişti(16,66,73,76).



## S O N U Ç

Bu çalışmamızda Diyarbakır Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine 14.5.1980 ve 26.6.1982 tarihleri arasında yatırılarak Akut Lenfoblastik Lösemi kesin tanısı konulan 1,5 - 13 yaş grupları arasında 25 hastada lösemilerin kromozomlarla olan ilgisini araştırmak amacı ile kemik iliğinden kromozom çalışması yaptık.

Çalışmamızın sonucunda 22 hastanın 9'unda yani %45 oranında kromozom anormalliği tesbit ettik. Bulduğumuz anomalilerin sayısal ve yapısal düzensizlikler gösterdiğini gördük. Bu düzensizliklerin çoğu lösemi için spesifik olmadığı kanısında idik.

Hastalıkta tesbit edilen kromozom anomalilerin, hastalığın sonucu olduğu düşünüldüğü gibi hastalığı meydana çıkarıcı bir faktör olarak da kabul edilmesi. Yani lösemi ile kromozom arasında bir ilginin var olduğu düşünülebilir. Bu ilginin daha fazla açıklığa kavuşturulması için bu yönde çalışmaların artırılması ve hızlandırılmasının insan sağlığı yönünden gerekli olduğu inancına varmaktayız.

## Ö Z E T

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Akut Lenfoblastik Lösemi kesin tanısı konulan 1,5 - 13 yaş grupları arasında 12'si erkek 13'ü kız olmak üzere 25 olguda klinik, laboratuvar ve kromozom bulguları hakkında çalışma yapıldı.

Yapılan sitogenetik çalışmada olguların 9'unda yani %45 oranında kromozom anomalisi tesbit edildi. Bu anomalileri çoğunlukla non-spesifik bulgular teşkil ettiği kanısına varıldı.

## K A Y N A K L A R

1. Baikie A.G., Pl.A. Jacobs, J.A. McBride and I.M. Tough: Cytogenetic studies in acute leukemia. Brit. Med. 1961
2. Baikie A.G., W.M. Court Brown, Pl.A. Jacobs and J.S. Milne: Chromosome studies in human leukemia. Lancet 1959.
3. Bender M.A.: X-ray induced chromosome aberration in normal diploid human tissue cultures. 1957.
4. Berkarda B. Müftüoğlu A.Ü., Ulutin O.; Kan hastalıkları İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. İç.Hast. Kürsüsü İst. 1981.
5. Bloomfield C.D., Peterson L.C. and Brunning R.D.: Philadelphia chromosome positive (Ph<sup>+</sup>) acute leukemia: Clinical features, morphology and response to treatment in 9 patients American Society of hematology, 18 th Annual meeting. 1975.
6. Boggs D.R., M.M. Wintrobe and G.E. Cortwright: The Acute Leukemias Analysis of 322 cases and review of literature: Medicine. 1962.
7. Boggs D.R.: Data on the cause of leukemia N. Eng. J. Med. 284:1267. 1971.
8. Borges W.H., J.W. Nicklas and C.W. Hamm: Prezygotic determinants in childhood leukemia. J. Pediat 1966.
9. Bottomley H. Richard: Cytogenetic Heterogeneity of the Acute leukemia. Semin. Oncol. Sep. 1976.

10. Bottura C. and J. Ferrari.: I. Endoreduplication in acute leukemia: Blood 35:227-235. 1970.
11. Bousser J. and J. Tanzer.: Syndrome de Klinefelter et leucemie aigue, apropos d'un cass. Nouv. Rev. Franc Hemat. 1963.
12. Bouton M.J., Phillips H.J., Smithells R.W. and Walker S.: Congenital leukemia with parental conson guinity case report with chromosome studies. Br. Med. J. 5256:866-1961
13. Canda M. Şerefettin Doç. Dr.: İnsan ve Kanser. 1981.
14. Cimino M.C. Kinnealey, A. Variakojis, H.M. Golomb and J.D. Rowley.: Chromosomal abnormalities in with lymphocytic leukemia (A.L.L.). American Journal of Genetics 29-32 A. 1977.
15. Crossen E. Peter; Giemsa Banding Patterns in Chronic Lymphocytic Leukemia. 1974.
16. Doğru Ü.: Lösemilerde ve bazı maling tümörlerde kemik iliği metodu ile kromozom çalışması. Ankara 1971.
17. Eser S. Md.: Klinik Fizyopatoloji. İst. 1980.
18. Ford et al.: Human Somatic Chromosomes: Nature. 1962.
19. Ford H. Judith, Sally M. Pittman, Frederick W. Gunz.: Consistent chorosome abnormalite in acute leukemia. Br. Med. J. 4(5938):227-8, 26.Oct. 74.
20. Forman N. Edwin, Teresita Padre-Mendoza, Peter S. Smith, Barbara E. Barker and Patricia Fornes.: Ph<sup>1</sup>-Positive childhood leukemias: Spectrum of Lymphoid-Myeloid Expressions Blood Apr. 1977.

21. Fraccaro M.K. Kaijser, J. Lindsten.: Somatik chromosome complement in continuously cultured cells of two individuals with gonadal dysgenesis. Ann. hum. Genet. 1960.
22. Fitzgerald P. H., Crossen, P.E. and Homer J. W. Abnormal karyotypic clones in human acute leukemia.: Their nature and clinical significance. Cancer 31. 1069-1077, 1973.
23. Fitzgerald P. H., A. Adams and F.W. Gunz: Chromosome studies in adult acute leukemia. J. nat. Cancer 1964.
24. Garson O. Margaret M.D. and Wendy J. Milligan M.T.: Acute leukemia associated with an abnormal genotype. Scand. J. Haematol, 1974.
25. Hansen-Melander E.S., Kullander Y. Melander.: Chromosome analysis of a human ovarian cystocarcinoma in the ascites form: J. Nat Cancer Inst. 1956.
26. Hart J.S., Trujillo J.M., Freireich E.J., George S.C. and Frei. E.: III. cytogenetic studies and their clinical correlates in adults With acute leukemia Ann Inst. Med. (75:353-360) 1971.
27. Hayhoe F.G.J. and F.Hammouda.: Cytogenetic and metabolic observations in leukemias and allied states Hayhoe F.G.J. Current Research in leukemia Cambridge Univ.Press, 1965.
28. Heath C.W. and W.C. Moloney.: Familial leukemia, five cases of acute leukemia in three generations. New. Engl. J. Med. 1965.

29. Higurashi Makoto M.D., Yasuo Nakagome M.D., Ichiro Matsui M.D. and Masuyoshi Naganuma M.D.: Cytogenetic observations in children with leukemia. Paediatr. Univ. Tokyo, 1970.
30. Holland W. W., R. Dolland, C.O. Carter.: The mortality from leukemia and other cancers among patients with Down's syndrome (mongols) and among their parents. Brit. J. Cancer, 1962.
31. Harndan D.G.: A human skin culture technique used for cytological examination. Brit. J. Exp. Path. 1960.
32. Hsu T.C.: Mammalian chromosomes in vitro I. the karyotype of man: J. Hered. 1952.
33. Hughes A.: Some effects of abnormal tonicity on dividing cells in chick tissue cultures. 1952.
34. Kemp T.: Om chromosomes for hold imennes kets somatiske celler 1929.
35. Kemp N.H., J.L. Stafford and R.K. Tanner.: Acute leukemia and Klinefelter's syndrome. Lancet 1961.
36. Kempe C. Henry M.D., Silver K. Henry M.D., O'brien D.: Current Pediatric Diagnosis Treatment. Lange Medical Publications. Losaltos California, 1980.
37. Khare A.G., S.H. Advani, A.N. Bhisey and Kamal J. Ranadive: A consistent chromosome abnormality involving 'E' group chromosome in acute leukemias. Indian J. Cancer 14 (1): 81-6 Mar. 1977.

38. Kinlough M.A. and H.N. Robson.: Study of chromosomes in human leukemia by a direct method. Brit. Med. 1961.
39. Kiosoglou K.A., W.J. Mitus and W. Dameshek.: Chromosomal aberrations in acute leukemia. Blood 1965.
40. Krogh Jensen M.: Chromosome studies in acute leukemia III. Chromosome constitution of bone marrow cells in 30 cases. Acta med. scand, 1967.
41. Kucera J.: Leukemia and Twinning Tendency in families of children with Down's syndrome. J. ment Defic. 1971.
42. Makino S., T. Ishihara.: Cytological studies of tumors, XXVII. The chromosomes of thirty human tumors 2. Krebsforsch 1959
43. Mammunes P., P.H. Lapidus, J.A. Abbot and S. Roath: Acute leukemia and Klinefelters syndrome.: Lancet 1961.
44. Mitelman Felix and Lars Brant.: Chromosome Banding Pattern in Acute Myeloid Leukemia. 1974.
45. Miyamoto Nariaki.: A long-term cytogenetic Lymphocytic Leukaemia, 1974.
46. Moore A.S. Malcolm and Donald Metcalf.: Cytogenetic analysis of human acute and chronic myeloid leukemic cells cloned in agar culture, 1973.
47. Oshimura M., Freeman A.I., Sandberg A.A.: XXVI. Banding studies in acute lymphoblastic leukemia (A.L.L.) Cancer. 40, 1161-1172, 1977.
48. Oshimura Mitsuo, I. Hayata, Surabhi Kakati and Avery A. Sandberg.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XVII. Banding studies in Acute Myeloblastic Leukemia (A.M.L.) 1976.

49. Pedersen B.: Chromosome aberations in blood bone marrow and skin a patient with acute leukemia treated with 6-mercaptopurine. Acta path, microbial scand 1964.
50. Reisman L.E., M. Mitani and W.W. Zuelzer.: Chromosome studies in leukemia. I. Evidence for the origin of leukemic stem lines from aneuploid mutants.: New Eng j. med., 1964.
51. Reisman L.E., W.W. Zuelzer and R.I. Thompson: Further observations on the role of aneuploidy in acute leukemia. Cancer Res. 1964.
52. Rowley D. Janet.: Population cytogenetics of leukemia 1975
53. Rudolph M.A. Barnett L.H.:Einhorn H. Arnold Pediatrics 1977.
54. Sakurai Masaharu.: Chromosome studies in hematological disorders, II. chromosome findings in Acute Leukemia. Acta Haem. Jap. 33-116. 1970.
55. Sakurai Masaharu and Avery A. Sandberg.: The chromosomes and causation of human cancerand leukemia. XVIII. The missing Y in Acute Myeloblastik Leukemia (AML) and Ph<sup>1</sup>-positive chronic myelocytic Leukemia (CML). Cancer. 38 (2):762-9 Aug. 1976.
56. Sandberg A.A., T.Ishihura, T. Mima and T.S. Hauschka: Chromosomal dichotomy in blood and marrow of acute leukemia: Cancer Res. 1962.
57. Sandberg A.A., Takagi N., Safuni R.: Cross white Chromosomes and causation of human cancer and leukemia



- V.karyotypic aspects of leukemia. *Cancer* (22:1268), 1968.
58. Sandberg A.A., T. Ishihura, Y. Kikuchi and L.H. Crosswhite.: Chromosomal differences among the acute leukemias: *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1964.
59. Schade H., L. Scholler and K.W. Schultze.: D-Trisomie (Patau-Syndrom) mit kongenitaler myeloischer Leukämie: *Med. Welt (Berl)*, 1962.
60. Sharp, J.C., Potter A.M. and Guyer R.J.: Chromosome changes in congenital lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2:1448, 1973.
61. Sharp J.C., A.M. Potter and Wood J.K.: Non-random and random chromosomal abnormalities in transformed chronic granulocytic leukaemia. *Scand. J. Haem.* 16, 5-12, 1976.
62. Sprigs A.I., M.M. Baddington and C.M. Clarke.: Chromosomes of human cancer cells. *Brit. Med. J.* 1962.
63. Stafford J.L., N.H. Kemp and R. Tanner.: Cytogenetics and the assessment of marrow dyscrasia Hayhoe, F.G.J. *Current Research in leukemia*, Cambridge Univ. Press, 1965.
64. Stewart A.: Aetiology of childhood malignancies congenitally determined leukemias. *Brit. Med. J.* 1961.
65. Stewart A., J. Webb and D. Hewitt.: A survey of childhood malignancies. *Brit. Med. J.* 1958.
66. Şaylı B.S.: *Medikal Genetik:1 Teorik ve klinik sitogenetik.* 1971.

67. Tijo J.H., J. Whang.: Chromosome preparation of bone marrow cell without prior invitro culture or invivo colchicine administration stain technol. 1962.
68. Tough I.M., W.M. Court Brown, A.G. Baikie, K.E. Buckton, D.G. Hornden, P.A. Jacobs, M.S. King and J.A. Mc. Bride.: Cytogenetic studies in chronic myloid leukemia and acute leukemia associated with mongolism. Lancet, 1966.
69. Trujillo J.M., Cark A., Drewinko B., Hart J.S. and Freireich E.J.: Case report, tetraploid leukemia Blood 38:632-637, 1971.
70. Trujillo M. Jose, Michael J. Ahearn and Ann Cork.: General implications of chromosomal alterations in human leukemia Hum. Pathol, 1974.
71. Vaughan Victor C. and Mc. Kay R. James. : Nelson Textbook of pediatrics, 1975.
72. Wagner H.P., Tonz O. and Greyerz-Gloor R.D.: Congenital lymphoid leukemia, case report with chromosomal studies Helv. Paed. Acta. 6:591-610 1968.
73. Whang-Peng Jacqueline, Turid Knutse, John Ziegler, Brigid Leventhal.: Cytogenetic studies in acute lymphocytic leukemia. Special emphasis in long-term survival. Med. Pediatr. Oncol. 1976.
74. Whang-Peng J., Freireich E.J., Oppenheim J.J., Tjio H.H. Cytogenetic studies in 45 patients With acute lymphocytic leukemia. J. Nat. Cancer Inst. (42:881-897), 1969.

75. Wintrobe M. Maxwell.: Clinical Hematology, Philadelphia, 1967.
76. Woodliff H.J: Leukaemia cytogenetics Med. J. Aust. 1975.
77. Warkany J., W.K. Schubert and J.N. Thompson.:  
Chromosome analyses in mongolism (Langdon-Down syndrome) associated with leukemias New Engl. J. Med. 1963.
78. Zuelzer W.W., Cox D.E.: Genetic aspects of leukemia. Sen. Hemat. 6.228, 1968.
79. Zuelzer W.W., Inove S., Thompson R.I., Ottenbreit M.J.,:  
Longterm cytogenetic studies in acute leukemia of children, the nature of relapse. American Journal of Hematology 1,143-190, 1976.