

T.C.

Sağlık Bakanlığı

İstanbul Bakırköy Doğumevi

Kadın ve Çocuk Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Başhekim: Dr. Hüseyin Aldemir

156450

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ
VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Klinik Şefi Dr. Gönül Aydoğan

Kaynakçade orijinali silik
basılmıştır

Uzmanlık Tezi

Dr. Adem Kutanis

İSTANBUL-2005

ÖNSÖZ

Hastanemiz Başhekimî Sayın Dr. Hüseyin Aldemir'e,

Eğitim ve öğrenimim süresince her türlü yardım ve desteğini
esirgemeyen sayın klinik şeflerimiz Dr. Gönül Aydoğan, Dr. Rengin Şiraneci,
Dr. Sultan Kavuncuoğlu ve Dr. Erdal Adal'a,

Bizlere asistanlığın her aşamasında teorik ve pratik bilgileri ile deneyimlerini
aktararak eğitimimizde değerli katkıları bulunan tüm klinik şef yardımcısı, baş asistan
ve uzman doktor meslekdaşlarıma,

4 yıl boyunca asistanlık dönemimizin her anını birlikte paylaştığım tüm
asistan arkadaşlarım, hemşire, laborant ve tüm hastane personeline

TEŞEKKÜR EDERİM.....

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	39
ÖZET VE SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR.....	51

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemi, kemik iliğinin lenfopoetik veya hemopoetik kök hücrelerinden veya progenitor (öncü) hücrelerinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Bu olgun olmayan ve kontrolsüz çoğalan hücrelerin oluşturduğu lösemik hücre kitlesi kemik iliğini istila ederek normal hemopoezi engeller ve anemi, trombositopeni, granulositopeni meydana gelebilir. Buna bağlı olarakta halsizlik ve çabuk yorulma , kanama, infeksiyonlara eğilim gibi çeşitli problemler çıkabilir(1).

Akut lösemi " French – American - British Cooperative Group" (FAB) tarafından, hücrelerin morfolojisi ve sitokimyasal boyanma özelliklerinden yararlanarak Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) olarak sınıflandırılmış ve çeşitli alt grupları tanımlanmıştır (2, 3, 4). Günümüzde immunfenotiplendirme, sitogenetik ve enzim çalışmaları sayesinde akut lösemi sınıflaması gittikçe gelişmiştir.

Bu güne kadar üzerinde çalışılan pek çok akut lösemi serisinde epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bakımından birtakım ortak veya farklı özellikler saptanmıştır.

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın – Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastahanesi çocuk hematoloji - onkoloji servisinde 1993-2004 yılları arasında izlenen toplam 350 akut lösemi vakasının geriye dönük incelenmesiyle elde edilen bulguların literatür bilgisiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMA

Kelime anlamı “kanda beyazlaşma” olan lösemi, normal myeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesi ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen ve tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur (1,2,3).

Lösemik hücrelerin kemik iliği (Kİ) dışındaki dokularda birikmesiyle oluşan kitleler miyeloblastom veya lenfoblastom olarak tanımlanmış olup bu ekstramedüller tutulumun en sık görüldüğü yerler; merkez i sinir sistemi (MSS), cilt, paranazal sinüsler, kemikler, meme dokusu, gonadlar ve lenf nodülleridir.

2.2. TARİHÇE

İlk kez Virchow tarafından ileri evrede kronik lösemili, aşırı lökositozu olan bir hastada tanımlanan lösemi 1870’ de Neuman kemik iliğini tutan bir hastalık olarak tarif etmiştir (1,4). Böylece akut terimi yanlış bir terim olmasına rağmen bir hastalık kategorisi olarak eskiden beri kullanılmaktadır.

2.3. SINIFLANDIRMA

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılabilir. Akut ve kronik terimleri hastalığın doğal seyrindeki relatif süreyi yansıtır. Bununla beraber burada akut lösemide immatür hematopoetik veya lenfoid öncü hücrelerin hakim olduğu, kronik lösemide ise matür Kİ elemanlarının hakim olduğu anlatılmaktadır. Konjenital lösemi ise hayatın ilk 4 haftası içinde ortaya çıkan hastalığı tanımlamaktadır. Akut lösemiler, çoğalam hücrelerin morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre başlıca iki ana sınıfa

ayrılırlar (1,2,3).

1. Akut Lenfoblastik lösemi (ALL)

2. Akut Nonlenfoblastik veya Myeloid Lösemi (ANLL veya AML)

Nadir olgularda , lösemik hücrelerin mevcut tekniklerle ayrımı yapılmamakta ve bu iki sınıftan birisine sokulamamaktadır. Böyle olgularda Akut Farklılaşmamış Hücreli Lösemi (AFHL) veya Kök Hücreli Lösemiden söz edilir (4). Yakın zamana kadar akut lösemilerin sınıflamasında yaygın olarak , hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanan “ French – American – British ” (F A B) sınıflandırma sistemi kullanılmaktayken son yıllarda immünolojik fenotiplendirme , sitogenetik ve enzim çalışmalarından da sınıflamada yararlanılmaktadır.

Lenfoblast ve myeloblastların morfolojik özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

Özellikler	Lenfoblastlar	Myeloblastlar
Boyut	10-20 µm	14-20 µm
Çekirdek şekli	yuvarlak ve oval	yuvarlak ve oval
Kromatin ağı	düzgün, homojen	gevşek, köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet ve belirsiz	2-5 adet belirgin
Çekirdek zarı	düzenli ve yuvarlak	düzensiz
Çekirdek/sitoplazma	yüksek	düşük
Sitoplazma rengi	mavi	mavi-gri
Genişliği	dar	çok geniş
Granüller	yok	var
Auer cisimleri	yok	var -yok

2.3.1.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE (ALL) SINIFLAMA

1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon

preparatlarının Fransız , Amerikan ve İngiliz hematologlarından oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi esas alınarak lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır (1,3,5). Ancak gerek FAB sınıflaması, gerekse Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün yapmış olduğu (6) sınıflama, gözlemciler arasında uyum sağlamadığı için yetersiz kalmıştır. Bunun üzerine 1981' de FAB grubu sınıflandırmalarını tekrar gözden geçirerek modifikasyona gitmiştir. Getirilen kalitatif ve kantitatif ayırıcı tanı kriterleri sonucunda gözlemciler arasındaki uyum %63' den %84' e çıkarılmıştır (7), FAB sınıflamasına göre ALL' ler üç gruba ayrılır.

FAB L1 :Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik yoktur ya da çok küçük ve belirsizdir.

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, stoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir ve çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır.

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik büyük ve belirgin olup veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıktır. L3, Bukitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir.

Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %85-86' sı L1, %13-14' ü L2 ve %1' i L3 tipi lenfoblastlardan oluşmaktadır (8). Erişkinlerde ise en sık L2 tipine rastlanmaktadır (7). Geniş seri çalışmaları ALL' de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, hastalıksız sağkalım ile toplam sağkalım süresi açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (7,8,6,9). L1 lenfoblastlar daha

yüksek remisyon indüksiyon oranı, uzamış remisyon ve sağkalım oranı gösterirler. L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps oranı ile kötü prognoz gösterirler. Diğer prognostik özellikleri iyi de olsa, daha yoğun bir protokolle tedavi edilmektedirler. L3 varyasyonu gösteren hastalar ise en kötü prognoza sahiptir (8).

ALL' li hastaların yaklaşık yarısının hücrelerinde PAS boyası ile reaksiyona giren glikojen inklüzyonları vardır. Lenfoblastlarda, granülositik ve monositik enzimler bulunmadığından peroksidaz, sudan black (SB), klorasetat esteraz ve nonspesifik esteraz (NSE) sitokimyasal boylarıyla reaksiyon vermezler. ALL' li olguların %90' dan fazlasında lösemik lenfoblastlar " Terminal deoksinükleotidil Transferaz " (TdT) adı verilen bir nükleer enzim içerirler. ANLL tiplerinde TdT pozitifliği çok seyrek bulunur (1,10).

ALL hücrelerini fenotipini belirlemeye yönelik ilk çalışmalarda iki belirleyici saptanmış ve bunlar 1970' lerin başlarında bu konuda kullanılan yegane belirleyiciler olarak kalmıştır. Bunlardan biri T hücrelerinin yüzeyindeki koyun eritrosit reseptörleri (E +) , diğeri B hücrelerinde bulunan yüzey immünoglobulinlerdir(Ig)(1,3,11).Bu yöntemle göre üç ALL tipi tanımlanmıştır. % 10-20 T hücreli, % 1-5 B hücreli ve kalan % 70-80 her iki belirleyiciyi de taşımayan "non-T, non-B hücre" li ALL. 1970' lerin ortalarından 1980' lerin başına kadar geçen süreç içerisinde "common leukemia-associated antigen" (CALLA)' in gösterilmesi ve intrasitoplazmik μ (clg) zincirlerinin tanımlanmasıyla birlikte non-T, non-B ALL üç alt gruba ayrılmıştır: %80 common ALL(clg -,CALLA +) kalanı pre-B ALL (clg +, CALLA +) ve null hücreli ALL (clg -, CALLA -). Lenfoid hücreler normal maturasyonları sırasında soy ilişkili hücresel antijen ekspres ederler ve bu hücre diferansiyasyon antijenleri monoklonal antikolarla (MoAbs)

tespit edilebilirler. Lenfoid farklılaşma antijenleri ve onları tanıyan MoAbs listesi son yıllarda hızla büyümüştür. 1982 yılından bu yana mononükleer terminoloji ve özgüllükleri üzerinde fikir birliği sağlamak amacı ile dört uluslar arası çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunlardan dördüncü çalışmada (Viyana -Avusturya 1989) 35 yeni farklılaşma demeti (Cluster of Diferantiation) grup ve alt grubu eklenmiş , böylece 89 CD grubu ve alt grubu belirlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik araştırmalarda T ve B lenfositlerin normal gelişim aşamaları ve malign karşılıklarında özgün gen yeni dizilimlerinin gösterilmesi, non-T, non-B ALL' lerinin birçoğunun B hücre dizisine ait olduğunu göstermiştir (11,12). İmünolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır:

Erken pre - B hücreli ALL: Lenfoblastlar CD 10 (CALLA) adı verilen membran antijeni taşırlar. Membran ve intrasitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. TdT pozitifdir. Çocukluk dönemi ALL' lerinin yaklaşık 2/3' ünü oluşturur. Bütün yaş gruplarında en uzun sağ kalım süresine sahiptir.

Pre- B hücreli ALL: Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. TdT pozitifler ve çocukluk dönemi ALL' lerinin %20' sini oluştururlar. Kİ ve merkezi sinir sisteminde (MSS) nüks oranı erken pre-B hücreli ALL' ye göre daha fazla ve sağ kalım süresi daha kısadır.

B hücreli ALL:Blastik hücrelerin işareti membran yüzey immunglobulinidir. TdT negatifdir ve blastlar FAB L3' ün morfolojik özelliklerini gösterir. Burkitt lenfomasına özgü kromozom anomalileri taşıyabilirler. Çocuk ve erişkin ALL' lerinin % 1-2' sini oluşturur. MSS tutulum insidensi daha yüksek , tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

T hücreli ALL: Lenfoblastlar T hücresine özgü yüzey antijenleri ve koyun eritrositleri için reseptör taşırlar. CD 10(CALLA) genellikle negatifdir.TdTpozitifdir. Çoğunlukla PAS negatifdir. Asit fosfataz boyasıyla pozitif reaksiyon verirler.Çocuk

ve erişkin ALL' lerinin % 10-15' ini oluşturur. 1 yaşın altında ve 50 yaşın üstünde seyrek görülür. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birliktedir. Hastaların %50-60' ında mediastinal kitle vardır ve MSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Geleneksel tedaviyle remisyon süresi kısadır(1,3,7,10).

Lenfoblastlar üzerinde miyeloid antijenlerin varlığı on yılı aşkın bir süredir tanımlanmaktadır ve miyeloid antijen taşıyan ALL' nin kötü prognoza sahip olduğuna inanılmaktadır (1,3). Buna karşılık çağdaş risk yönelimli tedaviye iyi yanıt verdiği dair kanıtlar da vardır(13,14)

“Banding” teknikleriyle belirlenen karyotip, lösemi sınıflandırmasına yeni bir boyut getirmiş, biyolojik ve prognostik açıdan önemli subgrupların tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. ALL' li çocukların yaklaşık %90' ında anormal karyotipler bildirilmiştir (15,16). Kromozomların hem sayısında hem de yapısında anormallikler saptanmıştır. Hastaların ortalama %67' sinde diploid ya da psödodiploid karyotipler, kalan % 33' unde ise hiperploid karyotipler bulunur. Translokasyonlu (Psödodiploidi) ve hipoploidi çocuklar, translokasyonu olmayan ya da hiperploidi çocuklara kıyasla belirgin olarak daha kısa hastalıksız sağkalım gösterirler ve toplam sağkalım süreleri de daha kısadır(15). Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomali olup, vakaların % 40 -57' sinde görülürler. Bazı translokasyonlar spesifik immunfenotiplerle birliktedir ve bunların en sık görülenleri; (8 ; 14) B hücreli ALL ile , t (1 ; 19) pre-B hücreli ALL ile, t(11;14) T hücreli ALL ile gözlenir (16 , 18) . İk i ayrı psödodiploid translokasyon grubu lösemilerde önem arzeder. Bunlardan biri t (4;11) olup, 12 aydan daha küçük sütçocuklarında görülür.En kötü klinik gidişe sahip olup, standart ALL tedavisine yanıt kötüdür. Bu hastara yüksek doz methotrexate (YD MTX) içeren daha yoğun protokoller verilir. İkincisi Philedelphia (Ph) kromozomu olup, t (9 ,22),

ALL' li çocukların % 3 – 5' inde bulunur. Buradaki Ph kromozomu KML' dekinden farklıdır (19). St Jude çalışma grubunun belirlediği risk faktörlerine göre, Ph kromozom pozitifliği kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir (14,15) Remisyon sırasında kromozom çalışmaları genellikle normaldir. Anaploidi varlığı relaps göstergesidir. Yine DNA indeksi prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Tüm bunlar göstermektedir ki ilerde yıllarda yapılacak sınıflama sisteminin temelini genetik özellikler belirleyecektir.

2.3.2. AKUT NONLENOBLASTİK LÖSEMİDE (ANLL) SINIFLAMA

1985'de FAB sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesiyle ANLL'ler M1'den M7' ye kadar 7 gruba ayrılmıştır . Tüm tipler içinde en az sıklıkla rastlanılan M6 olup , M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşından daha küçük süt çocuklarında görülmektedir. Son yıllarda FAB sınıflamasına akut farklılaşmamış lösemiye ifade eden M0 kategorisi eklenmiştir. M0' da hastaların KI %30' un altında miyeloblast içerebilmektedir . FAB sınıflama sistemi esas olarak morfolojiye dayandığı için ALL ile ayırım yapılamayan durumlarda histokimyasal boyamadan yararlanılır . Miyeloperoksidaz ve Sudan Black boyaları genellikle löseminin miyelositik orjinli olduğunu göstermesine rağmen, nonspesifik esterazla boyanma monositik farklılaşmayı yansıtır. M6 ve M4E0 alt tipleri dışında ANLL'de blastlar genellikle Periodik Asit Schiff (PAS) negatiftir . Bazı olgularda yüzey immunglobulinleri ile tanı konulur. (ALL' nın L2 alt tipi ile ayrımı güç olan M7'de olduğu gibi)(1,2,3,).

FAB M1 : Farklılaşmamış Miyeloblastik Lösemi

Blastlar çok az granülositik farklılaşma bulguları içerir. % 3 veya daha fazla hücre mieloperoksidaz - pozitifdir, Auer cisimleri bulunabilir. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bir ila altı azurofilik granül vardır

ve çekirdek sitoplazma oranı düşüktür.

FAB M2 : Farklılaşmış Miyeloblastik Lösemi

Morfolojik olarak L2 ile karışabilir. Miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller, auer cisimleri ve belirginleşmiş çekirdekçik dikkati çeker.

FAB M3 : Promiyelositik Lösemi

Normal promiyelositlere benzeyen hücreler ön plandadır. Sitoplazmasında çok sayıda kaba atipik azurofil granüller, böbrek şeklinde nükleus ve sık olarak dallanma ve birbirine yapışma gösteren auer cisimleri içerirler. Sudan Black (+), klorasetat esteraz (KAE) (+), peroksidaz şiddetli pozitifdir. M3V varyantı mikrogranuler promiyelositik lösemiye ifade eder. Bu grupta granüller görülmesede miyeloperoksidaz pozitifdir.

FAB M4: Miyelomonositik Lösemi

Monositik hücreler miyeloblastlar birlikte bulunurlar. Noneritroid seri hücrelerinin %20-80'i monositik seridendir. Noneritroid hücrelerin %30' u blast olabilir. Periferik kanda monositoz görülebilir ve serum veya idrar lizozim düzeyi normalden 3 kat fazla saptanabilir. M4E0 bu grubun bir varyantı olup eoznofili olması karakteristiktir. Eoznofillerin %5 veya daha fazlası anormal granüller içerir.

FAB M5: Monositik Lösemi

Lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Hücreler büyük ve sıklıkla biçimsizdir. Sitoplazmada ince granüller vardır. Auer cisimleri nadir, çekirdek sıklıkla kıvrımlıdır ve 1-4 adet büyük nükleol içerir. NSE (+), SB (-), KAE (-)' dir. PAS granüler ve bloklar halinde görülür. M4 ile karışabilir.

FAB M6: Eritrositik Lösemi

Başlangıçta KI ve çevresel kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar bulunur. Daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar ve gittikçe artarak sahneye hakim olurlar. Bu sahada görünüm miyeloblastik lösemiden

ayırddilemez. Eritroblastlar genellikle şiddetli PAS pozitifler. Eritrolösemi tanısı KI'indeki hücrelerin % 50' den fazlasının eritroblast ve % 30' dan fazlasının miyeloblast olması ile konur.

FAB M7: Megakaryoblastik Lösemi

KI'nde polimorfik megakaryoblastlar hakimdir. Bunlar genellikle miyeloperoksidaz ve sudan blak negatiftir. PAS (+) olabilir ve L2 ile karışabilirler. Öte yandan M7' de tanı için trombosit glikoprotein 1b, 2b/3a, 3a ve Von Willebrand Faktör antijenleri saptanabilir. Çevre kanında blast sayısı azdır ve organ infiltrasyonu nadirdir. Sıklıkla miyelofibroz ile birlikte ve çoğu kez ponksiyonla ilik alınamaz(1,2,3).

Monoklonal antikor tekniği ile belirlenen miyeloid belirleyicilerden CD33, CD13, CD15, CD11b, CD14 ve CD36 ANLL' li olguların %90' dan fazlasında eksprese edilmektedir. Bununla ayırıcı tanıya gidemediği durumlarda trombosit antijenlerinden de yararlanılmaktadır.

Akut lösemilerin sınıflaması esas olarak morfolojik ve histokimyasal kriterlere dayanılarak yapılsa da ALL' lerin % 4-25' i miyeloid antijen, ANLL' lerin %11-28' i lenfoid antijen eksprese eder(20). Bazı çalışmalar miyeloid markır varlığının kötü prognoza işaret ettiğini söylese de bazı çalışmalarda da bunun prognoza etkisi olmadığı yönünde görüş bildirilmektedir(21).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

2.4.1. YAŞ : Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. ABD'nde 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 3.4/100000' dür. Ülkemizde TÜBİTAK' ın dahil olduğu beş büyük pediatri merkezinde incelenen toplam 10548 pediatrik malignite arasında lösemiler ilk sırada yer almaktadır(22).ALL ve AML insidansı tüm toplum ele alındığında yaklaşık olarak eşittir. Fakat ALL çocukluk döneminde,

ANLL erişkin dönemde daha sıktır(4,10). ABD' de bir yılda tanı alan olguların 3/4' ü ALL kalanı ANLL' dir(23). KML ise ender olup çocukluk çağı lösemilerinin %5'inden azını oluşturur(23,24). ALL 3-4 yaşlarda pik yapar(1,2,3). ANLL' de bir pik dönemi saptanmamış olup, doğumdan on yaşa kadar aynı sıklıkla rastlanılabilmektedir. KML' de juvenil form yaklaşık 2 yaşta , Ph kromozomu pozitif tip ise daha çok ileri yaştaki çocuklarda görülür (25). KML tanısı 3 aylık infantta da konulabilmesine rağmen pediatrik vakaların %80' i 4 yaştan, %60' i ise 6 yaştan sonra tanı almaktadır(1,26) .ANLL' li hastaların yaklaşık yarısı 20-59 yaşlar arasındadır. ALL insidansi uluslar arasında yaklaşık 10 kat değişkenlik gösterebilir (4-10/100000). En düşük oranlar siyah ırkta tespit edilmiştir(27). ANLL ve KML' de etnik gruplar arasında eşit bir dağılım söz konusudur. Yalnız akut promiyelositik lösemi latin kökenlilerde sıktır(4,28).

2.4.2. CİNSİYET: Çocukluk çağı ALL olgularında yapılan çalışmalarda, kız erkek oranı 1 / 1.2 olarak belirlenmiştir (1,2,27). Seks dağılımındaki fark puperte döneminde daha da belirginleşir. Beş yaşın altında ANLL daha çok kızlarda, 5-15 yaşlar arası iki sekste de eşit, daha ileri yaşlarda ise erkeklerde daha sık olarak görülür. ALL' li çocuğun kardeşlerinde ve çift yumurta ikizlerinde genel popülasyona oranla ALL gelişim riski 2-4 kat artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde ise bir kardeşte ALL varsa diğerinde 5 yıl içinde ALL gelişme riski %20' dir (3,29). Ayrıca Trizomi 21 , konjenital immum yetmezlik sendromları ve ataksi- telenjiektazi gibi birçok genetik defektili çocukta ALL riskinde artış görülür(27,30). KML' de ırk, cinsiyet ve heredite açısından özellik gösterilememiştir(1)

2.5. ETYOLOJİ : Lösemilerin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber olayın multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. .

2.5.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER : Bunlardan en sık radyasyon ve toksik kimyasal maddeler üzerinde durulmaktadır.

Radyasyon : Çift sarmallı DNA' da kırılmalar yaparak ya da onkojen virus replikasyonunu artırarak lösemi gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (2,31). Çernobil nükleer kazasının neden olduğu düşük düzeyde intrauterin iyonizan radyasyona maruz kalmaya bağlı olarak Yunanistan'da çocukluk çağı lösemilerinde artış olduğu ileri sürülmüştür(27,32). Buna karşın daha büyük çaplı araştırmalarda nükleer reaktör kazalarından etkilenen bölgelerde çocukluk çağı akut lösemi riskinde artış gösterilememiştir(33). 1945'de Hiroşima ve Nagazaki' ye atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanlarda lösemi insidansı artmıştır. Risk artışı ilk 5-7 yıl içinde en belirgin olup 20 yıl sonrasında kadar beklenilenin üzerinde lösemi vakası bildirilmiştir(1,27,34) Risk artışının maruz kalınan toplam radyasyon dozu ile orantılı olduğu saptanmıştır (4). Radyasyona maruz kalma AML ve KML sıklığını artırırken KLL riskinde bir artış saptanmamıştır(4,10).

Kimyasal ajanlar ve ilaçlar : En çok suçlanan ajan benzen ve türevleridir. Daha çok ANLL riskini artırdığı gösterilmiştir (1,3,4,10). Bu kişilerde önce KI aplazisi olmakta daha sonra bir kısmında miyelodisplazi, eritrolösemi ve ANLL' nin diğer tipleri gelişmektedir. Kırk yılı aşkın bir süre 10 ppm üzerinde benzene maruz kalındığında lösemi riskinin normal popülasyondan 154.5 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir (35). M.Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İstanbul' da benzen ile çalışan ayakkabı işçileri arasında Akut lösemi insidansı 13 /100000 olarak bulunmuştur(36).

Yine çocuklarda Fenilbutazon ve Kloramfenikol kullanımından sonra ANLL görüldüğüne dair yayınlar vardır(1,3,4,37). Sigara kullanımıyla lösemi riskinde artış olduğunu bildiren yayınlar vardır (38). ABD' de bir milyon kişi üzerinde yapılan bir

araştırmada lösemi riski sigara içen erkeklerde daha fazla bulunmuştur(39).

Alkilleyici ajanlar başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılan bazı sitotoksik ilaçların lökomojenik olduğu saptanmıştır (1,3,10). Bu ajanlara uzun süre maruziyet ANLL riskini artırmaktadır (1,3,40). Ülkemizde Dursban-4 adlı tarım ilacına bağlı akut lösemi olguları bildirilmiştir(41).

2.5.2.GENETİK FAKTÖRLER: Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerde lösemi insidansının arttığı bilinmektedir. Down sendromunda genel populusyona kıyasla lösemi gelişme riski 15 kat daha fazladır. Özellikle neonatal olgularda olmak üzere ANLL görülebilir, ancak en sık izlenen tip ALL'dir (1,3). Down sendromlu çocuklarda lösemi gelişiminin , diğer lökomojenik faktörlere (örn. virüsler) daha duyarlı, stabil olmayan bir genomun varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kromozom 14 ve 7'de anomali gözlenen bir immün yetmezlik hastalığı olan ataksia talenjiektazide, ALL dahil olmak üzere lenfoid malignite riski yüksektir(42). Klinefelter sendromu ve trizomi G sendromu olan çocuklarda lösemi riski yüksektir(42). İleri yaşlardaki kadınlardan doğan çocuklardaki artmış lösemi riski yaşanan annelerdeki hafif karyotipik anomalilere bağlıdır(43). Rubinstein Taybi, Poland ve Schwachman sendromları ile nörofibromatozisde lösemi riskinde artış gözlenmektedir (44,45,46,47). Genel populusyona göre lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski 4 kat artmaktadır (48). En çok tek yumurta ikizleri risk altındadır. Bu risk %25'lere yükselebilmekte, yaşla birlikte azalmakta ve 7 yaşından sonra hastalısız ikiz kardeş için risk, genel populusyona eşitlenmektedir(1,3)

2.5.3. VİRUSLER : Memeli hayvanlarda retro virüslerin lösemi yaptığı saptanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda insanda lösemi etyolojisinde rol oynayan C tipi bir virus olan HTLV-1 virusu bazı T hücreli lenfoblastik lösemili ve T hücreli lenfomalı hastalarda izole edilmiş ve hastaların serumlarında bu viruse

karşı antikorlar gösterilmiştir. Agresif seyirli bir neoplastik hastalık olan “ Erişkin T hücreli lösemi/lenfoması” güneybatı Japonya ve Karaiblerde endemiktir (4,10,41).

2.5.4. PREDİSPOZAN HASTALIKLAR :Bazı kan hastalıklarının da akut lösemi ile sonlanabileceği bilinmektedir. Bunların bir kısmında uygulanan kemoterapinin rol oynadığı kabul edilmektedir (1,3,10,41). Kronik miyeloproliferatif hastalıklarda akut lösemi insidansı oldukça yüksektir. KML' li hastaların %70' den fazlası akut blastik dönüşümden dolayı kaybedilmektedir. Sıklığı daha az olmakla birlikte miyeloid metaplazili miyelofibroz, polistemia vera ve primer trombositemi de akut lösemiye dönüşebilmektedir (1,3,4,10). MDS ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri de akut lösemi ile sonlanabilir. Akut lösemi daha az sıklıkla KLL, mulltle miyeloma, hodgkin ve nonhodgkin lenfomalı hastalarda da gelişebilir. Bütün bu hastalıklarda gelişen lösemi genellikle miyeloblastik, eritroblastik veya miyelomonositik tipte ANLL özelliğini gösterir. Bazı KML olgularında dönüşüm ALL şeklinde olabilir(1,3,4). Jüvenil Kronik Miyeloid Lösemi'de (JKML), monozomi 7 , diğer miyelodisplastik hastalıklar Predispozisyon oluşturabilirler. Nörofibromatozis geni taşıyan hastalarda da JKML gelişme riski artmıştır(1,3,10).

2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akut löseminin en önemli klinik belirti ve bulguları KI' nin ya da diğer organların lösemik hücrelerce infiltrasyonu, normal hematopoezin ve etkilenen organ fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkar (1,2,3,4,41). Hastalık ALL' li çocuklarda genellikle herhangi bir prodromal belirti olmadan birdenbire ağır bir klinik tablo şeklinde başlar. Belirtilerin başlaması ile tanının konması arasında geçen süre birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişir. ANLL' de ise hastalık

ALL'deki gibi birden veya daha sinsi de başlayabilir. %25'inde prelösemik bir durum olabilir. Bunlarda anemi ve diğer sitopeniler ya da monositoz gibi anormal kan bulguları ile bunlara ilişkin şikayetler, klasik ANLL tablosunun ortaya çıkmasından aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir(1,3,10).

Akut lösemilerin ana klinik belirtileri, anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesi, trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötröpeniye bağlı enfeksiyonlara yatkınlıktır. Muayenede cilt ve mukozalar soluktur. Kanama deride peteşi, ekimoz ve purpura şeklinde olabilir. Burun, dişeti ve konjunktival kanamalar da sıktır. Daha az sıklıkta gastrointestinal sistem (GİS), ürogenital sistem, MSS kanamaları, pulmoner ve retinal kanamalar görülebilir(1,3,4,10). Trombosit sayısı 20000/mm³'ün altına düştüğü zaman kanama riski artar(10). Lökostaz varsa MSS veya akciğerde kanamalar meydana gelebilir. Lökostaz ; daha çok ANLL'de ve blast sayısının > 100000 /mm³ olduğu durumlarda ortaya çıkar. Blastlar beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek tıkanmalara , dolayısıyla enfarkt ve kanamalara yol açar(1,3,4,48). Promiyelositik lösemide ortaya çıkabilen yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP)'da kanamanın bir diğer nedenidir(1,3). Granülositopeniye bağlı olarak her türlü bakteriyel , viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. Mutlak nötrofil sayısı <500/mm³ olduğunda enfeksiyon riski artar. Gerek hastalığın kendisinin gerekse kemoterapinin etkisiyle mukoza bariyerleri bozulan bu hastalarda deri, boğaz ve GİS'de kolonize olmuş mikroorganizmalar sistemik enfeksiyonlara yol açarlar. Deri, dişeti, perirektal bölge , akciğer ve üriner sistem enfeksiyonlarına sık rastlanır. Görünürde bir enfeksiyon odağı olmaksızın sepsisemi oluşabilir. Gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar ve kandida türleri en sık rastlanan patojenlerdir. Hastalığın ilerlemesi ve tedaviye bağlı immüsupresyon nedeniyle ağır fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir(1,3,4,10,41).

Tanı anında hastaların çoğunda (%60) ateş vardır. Ateş genellikle enfeksiyon göstergesi olmakla beraber hastalığın genel sistemik etkisine de bağlı olabilir(3,10). İştahsızlık, kilo kaybı da sık rastlanan şikayetlerdendir. Lösemik infiltrasyon sonucu ortaya çıkan kemik ve eklem ağrıları, sinovit ve eklem şişliği sıklıkla akut eklem romatizması ya da jüvenil romatoid artrit ile karışır. Sternum palpasyonla ağrılı olabilir(1,3,4,10,41). Lenfadenomegali ve hepatomegali daha çok ALL'de saptanan bulgulardır. T hücreli ALL'de lenf bezleri veya timusun büyümesine bağlı mediastinal kitle saptanır (1,3,10). Organomegali gelişimi her zaman lösemik infiltrasyona bağlı olmayıp artmış metabolik aktivite ve artmış hücre yıkımına da bağlı olabilir (49). Tanı sırasında MSS tutulumu %5'den daha az olguda görülür. Genellikle hematolojik remisyon sırasında ortaya çıkar. SSS profilaksi almayan ALL'lerin %70'inde ANLL'lerin ise %20-40'ında görülür(1,4,41)

Kafa içi basınç artışı olan hastalarda ; kusma , başağrısı, papil ödemi oluşurken, parankim invazyonuna bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, hemiparezi ve konvulsiyonlar gelişebilir. Serebellar tutulumla bağlı olarak da ataksi, dismetri, hipotoni görülebilir (3). Genitoüriner sistem tutulumu testislerde ağrısız büyüme şeklinde kendini gösterir. Sakral sinir köklerinin invazyonu, korpus kallozumun ve dorsal venin obstruksiyonu priapizme neden olabilir. Bu durum daha çok lökostatiz ile ilgili olup KML'de görülür. Benzer şekilde akciğer, beyin ve retina damarlarında da tıkanmalar olabilir. Renal infiltrasyona bağlı olarak hipertansiyon ve renal yetmezlik bulguları gelişebilir. Artmış ürik asit yapımı ve atımına bağlı üremik nefropati, kemoterapi etkisiyle ortaya çıkabilen tümör lizis sendromuna bağlı akut böbrek yetmezliği karşılaşılan diğer renal sorunlardır(1,3,4,10).

ALL'den kaybedilen hastaların otopsi bulgularında 1/2 , 2/3 oranında kardiyak tutulum tespit edilmiş olmasına karşılık , yaşayan ALL olgularında

semptomatik kalp hastalığı %5'den az oranda görülmektedir. Bu bulgular miyokart ve perikartta oluşan hemorajiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca verilen bazı kemoterapötiklerin kardiyoyoksisitesine bağlı olarak kardiyomiyopatiler ve aritmiler de görülebilmektedir(2,3). ANLL'de miyeloblast veya monoblast içeren, özellikle deri, orbita, paranazal sinuslar, kemik, göğüs duvarı, meme, GIS, solunum sistemi, genitoüriner sistem, merkez ve periferik sinir sistemi veya lenf nodlarını tutan tümöral oluşumlar görülebilir. Bu tümörler çok miktarda miyeloperoksidaz enzimi içerdiklerinden kesitleri yeşil renkte görünür ve bu nedenle bir dönem "kloroma" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra "granulositik sarkom" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu tümöral oluşumlar ANLL'nin ilk bulgusu olabilmektedir(1,2,3,4,10).

2.7. LABORATUVAR BULGULARI

Akut lösemilerin karakteristik çevre kanı bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve yayma preparatlarda blastların varlığıdır(1,3,10,41). Ancak ilk tanı anında %10 hastada normal çevre kanı değerleri saptanabilir. KML'de ise çevre kanında KI elemanları göze çarpar. Anemi en sık ve en erken görülen bulgudur. Genelde normokrom normositerdir. Eritrolösemide makrositer olabilir. Anizositoz, poikulositoz, polikromazi görülebilir. Trombosit sayısı genellikle başlangıçtan beri düşüktür. Olguların yarısında 50000/mm³'ün altındadır. Dev, granülden fakir, fonksiyon bozukluğu gösteren trombositler görülebilir(1,3,4,10). KML'de trombositoz göze çarpan ilk laboratuvar bulgusudur. Lökosit sayısı 8000-800000/mm³ arasında değişebilir. Akut lösemilerde ise lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Tanı anında yaklaşık %50 olguda artmış %20'sinde ise >100000/mm³'tür. Vakaların %20'sinde ise lökopeni bildirilmektedir(1,3,4,10).

Akut lösemilerin ana laboratuvar bulgusu çevre kanında blastik hücrelerin

varlığıdır. Çok genç hücrelerle tamamen olgun hücreler birarada bulunur, dizinin diğer ara hücreleri yoktur. Bu duruma “lösemik hiatus” denir. Akut lösemiler üç şekilde karşımıza çıkabilirler; Lösemik olanlarda çevre kanı blastlarla doludur ve lökosit sayısı yüksektir. Sublösemik şekilde lökosit sayısı normal veya düşük, blastik hücreler mevcuttur. Alösemik lösemide ise çevre kanında blasta rastlanmaz fakat Kİ blastlarla kaplıdır. KML’de ise çevre kanında Kİ elemanları görülür. Lösemik hiatus görülmez. Bazofil ve eozinofillerde artış dikkati çeker(1,2,3,4,10).

Akut lösemide Kİ genellikle hücreden zengin olup, yaygın bir şekilde tek tip lösemik hücreyle infiltredir. Bu hücreler ilikteki çekirdekli hücrelerin %30-100’ünü oluşturur. Eritroid dizi ve megakaryositler belirgin derecede azalmıştır. Bazen aspirasyonla Kİ alınamaz. Bu durumda ya Kİ’nin lösemi hücreleriyle ileri derecede dolu olduğu ya da miyelofibroz veya Kİ’nin nekroze olduğu düşünülür. Tanı için Kİ biopsisi yapılır (3,4,11). KML’de Kİ hiperselülerdir. Çoğunlukla megakaryositik seride artış vardır. Hastalığın seyri sırasında %30-40 miyelofibroz olabilir. Kİ ve dalakta lipit yüklü histiositler dikkat çeker.

Çevre kanı ve Kİ’de görülen lösemik hücrelerin morfolojik özellikleri ve histokimyasal boyamaları sayesinde lösemi tipi ve alttipi saptanır. Ayrıca immunfenotiplendirme ve sitogenetik de çalışılabilir.

Akut monositik ve miyelomonositik lösemilerde serum ve idrarda muramidaz düzeyleri yüksek bulunur(3,4,10,41). Yine bu alt tiplerde daha çok olmak üzere serum protein elektroforezinde poliklonal gammopati şeklinde diffuz immunglobulin artışı saptanabilir(41).

ALL’li çocukların yaklaşık 1/3’ünde bir yada daha fazla immunglobulin türünde düşüklük saptanmıştır(50). Lösemik hücreler invitro immunglobulin sentezini baskılama yeteğine sahiptir, bu da bazı hastalarda bu mekanizmanın rol

oynadığını düşündürmektedir(51). KML'de ise immunglobulin seviyeleri artmış bulunabilir.

Akut promiyelositer lösemili hastalarda trombositopeninin yanısıra hipofibrinojenemi, faktör 5 ve 8 konsantrasyonlarında azalma , protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde (FYÜ) artma ile karakterize yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) bulguları saptanabilir(1,2,3). Lösemik hücrelerde pürin metabolizmasında artış sonucu gözlenen hiperürisemi tanı anında ya vardır ya da tedavinin başlarında hücre yıkımının artmasıyla provake olur. Yeterli hidrasyon, alkalizasyon ve allopürinol tedaviye eklenmezse ürik asid nefropatisi gelişebilir. Eklenmesede nefropati gelişebilir. Tabloya azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipomagnezemi eklenmesiyle tümör lizis sendromu gelişir.

Akut lösemilerde seyrek olarak hiperkalsemi de olabilir. Lizozimüri ve lösemi hücrelerinin diğer ürünlerin etkisiyle gelişebilen renal tubulopati, hiponatremi ve hiperpotasemiye yol açabilir. Lösemik hücre yıkımı sıklıkla yüksek serum LDH düzeylerine yol açar. Tanı sırasında muhtemelen lösemik hücrelerin karaciğeri infiltre etmesi nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri bozuk olabilir. KML'de vitamin B12 ve transkobalamin düzeylerinde de artış saptanabilir(1). KML'de başlıca histokimyasal bulgu granülositlerdeki düşük lökosit alkalen fosfataz(LAF) aktivitesidir. İnflamasyonda görülen lökositozdan ayırmda bu bulgu önem arzeder. Yine JKML'de fetal tip eritropoezis olduğu için HbF düzeyi artar.

Göğüs radyogramlarında mediastinal kitle veya plevral mayi saptanabilir. Yaygın osteoporoz, periost reaksiyonu ve osteolitik lezyonlara ALL'de sıkça rastlanır. Kemik lezyonları ağrı olmasa da radyolojik olarak saptanabilir. Nadiren kemik lezyonları osteomiyeliti taklit eder ve tanıda karışıklığa neden

olabilir(1,3,52,53).

2.8. AYIRICI TANI

Lösemi tanısı, çevre kanı ve Kİ bulgularıyla kolayca konabilsede nadiren bazı hastalıklarla karışabilir. Enfeksiyöz mononükleoz, aplastik anemi ve lökomoid reaksiyonlar bunların başında gelir. Enfeksiyöz mononükleozda ateş, faranjit, lenfadenomegali ve splenomegali ile birlikte çevre kanında atipik lenfositler vardır. Fakat genelde anemi ve trombositopeni bulunmaz. Paul bunnell testi pozitifdir. Kİ incelemesi ile kesin ayırım yapılabilir. Kİ'de az sayıda atipik lenfosit bulunsa da blastik karakterde değildir. Eritroid, miyeloid ve megakaryositik elemanlar normaldir. Aplastik anemide pansitopeni vardır. Sublösemik ya da alösemik lösemilerle karışabilir. Aplastik anemide Kİ hücreden fakir, yağ oranı artmıştır ve blastik hücre yoktur. Lökomoid reaksiyonlarda lökosit sayısı bazen çok yükselir ve çevre kanında genç miyeloid elemanlar görülür. ANLL ve KML ile karışabilir. Bunlarda da anemi ve trombositopeni olmaz. Kİ normaldir. Lökosit alkalen fosfataz düzeyi artmıştır. Oysa KML'de azalır. Boğmaca ve enfeksiyöz mononükleozda ileri derecede lenfositoz ALL ile karıştırılabilir. Burdaki lenfositler olgun olup anemi ve trombositopeni yoktur. ALL lenfositik lenfomaların lösemik şekli ile karışabilir. Çevre kanında iyi farklılaşmamış atipik lenfositler vardır. Bu hücrelerin sitoplazması lenfoblasttan daha fazla , çekirdek kromatin ağı daha kaba ve nükleolusu daha belirgindir. T hücreli lenfoblastik lenfomanın, T hücreli lösemiden ayırımı oldukça güçtür. B hücreli ALL Burkitt lenfoma ile karışabilir. NHL'ların ALL'den ayırımı Kİ ile olmaktadır. Ewing sarkomu,embriyonal rabdomiyosarkom ve nöroblastom gibi solid tümörlere bağlı Kİ infiltrasyonu ALL ile karışabilir. Kİ'de lenfoblastta benzeyen hücreler olmakla birlikte çevre kanı normaldir. ALL'nin diğer klinik özellikleri yoktur ve tümöre bağlı klinik bulgular sözkonusudur. Eritrolösemi megaloblastik anemilerle

karışabilir. Megaloblastların acayip ve çok çekirdekli atipik görünmeleri, aneminin B12 ve folik asit vermekle düzelmemesi, zamanla miyeloblastların artması ile megaloblastik anemiden ayırte edilir. KML'nin blastik dönüşüm fazı akut lösemilerle karışabilir. Belirgin splenomegali, bazofili ve Ph varlığı KML lehinedir(1,3,4,10).

2.9. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.9.1. ALL İÇİN : İlk lökosit sayısı ve tanı sırasındaki yaş, remisyon ve sağkalım süresi açısından en güvenilir prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (1,3,10,54). İlk lökosit sayısı ile klinik gidiş arasında lineer bir ilişki söz konusudur. Yüksek lökosit sayısına sahip çocuklarda prognoz daha kötüdür. Yine <2 yaş ve >10 yaş olan çocuklarda prognoz kötüdür. En kötü prognoz <1 yaş olan infantlarda izlenir(55,56). Prognozla korelasyon gösteren diğer faktörler arasında cinsiyet, ırk, organomegali, LAP, mediastinel kitle, ilk hemoglobin sayısı, ilk trombosit sayısı, FAB morfolojik sınıflaması, immumfenotip, tanı sırasındaki immunglobulin düzeyleri, tanı anında SSS tutulumunun olması, tam remisyona girme hızı, kromozom anomalileri, serum LDH ve insan lökosit antijen (HLA) tipi sayılmaktadır (57). Ancak çok değişkenli analizlerle değerlendirildiğinde bu özelliklerin çoğunun bağımlı değişkenlikler olduğu gözlenmektedir (57). Miller ve ark.(58)'a göre iyi prognoz gösteren grup; ilk lökosit sayısı <10000/mm³, 2-10 yaş arası olgular, L1 morfolojisi, normal immunglobulin, düşük Hb düzeyi (<10g/dl), lenfomatoz löseminin bulunmayışı, Kl'nde 14. günde %5'den az blast, hiperdiploid karyotip ve erken pre B ALL (Ia+,CAAL+,BA 1+,TdT+). Kötü prognoz gösteren grup;ilk lökosit sayısı>50000/mm³, L2 veya L3 morfolojisi, konjenital yetmezlik sendromu, <12 ay olan çocuklar, lenfomatoz bulgular, ilk induksiyon tedavisine yavaş yanıt ya da yanıtızsızlık, immunolojik olarak indiferansiye ya da matür B hücreli

ALL, mikst dizi (hibrid) ALL/ANLL ve t(4;11), t(9;22) ya da diğer translokasyonlarla birlikte psödodiploidi.

A.B.D'de Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) son yıllarda yapılan bir çalışmada, katılımcılar düşük riskli ALL'nin minimal kriterleri olan 1-9 yaş arasında olma ve lökosit sayısının 50000/mm³'ün altında olması hariç diğer tüm vakaları yüksek riskli olarak nitelendirmiştir(14). B hücreli ALL de ise genetik özelliklere göre üç farklı prognostik alt grup belirlenmiştir:

a. Düşük riskli ALL olguları: Hiperdiploidi (> 50 kromozom) TEL/AML 1 füzyon veya dic(9;12)'li hastalar.

b. Yüksek riskli ALL olguları:Yeniden düzenlenmiş MLL, BCR / ABL füzyonu (Ph kromozomu) veya hipoploidi (<45 kromozomu) taşıyan olgular.

c. Orta riskli ALL olguları: t(1;19) içeren, yüksek ve düşük riskli gruplar dışında kalan olgulardır.

St Jude Total XI ve XII protokolu alan hastaların değerlendirilmesiyle ortaya konan risk sınıflamasında geçerli özellikler şöyledir(59):

Düşük risk: DNA indeksine (DI) 1.6 ile 1.16 arasında, yaşı 1 ile 10 arasında , lökosit sayısının <25000/mm³ olması, SSS tutulumunun ve Ph kromozomunun olmaması.

Yüksek risk: DNA indeksinin <1.16 veya > 1.6, yaşı <1 veya >10 , lökosit sayısının >25000/mm³ olması , SSS tutulumu, Ph kromozomu veya t(1;19) varlığı.

2.9.2. ANLL İÇİN: Prognoza etki eden çok az faktör tespit edilmiştir. Bazılarının remisyona giriş hızı, bazılarının da remisyonda kalış süresi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir(1). Düşük remisyon hızıyla ilişkili faktörler;>100000/mm³ lökosit sayısı, monozomi 7 gibi kromozomal anomaliler ve MDS sonrası gelişen ANLL , auer cisimciği içermeyen M1 alt tipi, t(9;11) taşıyan M3 alt tipi, t(8;21) ve inv(16)

varlığı remisyona girişı hızlandırdığı için iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir(1). Tanı yaşıнын <2 olması, M4, M5 FAB morfolojisi ve splenomegali varlığı kötü prognoza işaret eder. BFM çalışma grubuna göre auer cisimciğı (+) M1 , lökosit sayısı>20000/mm3 M2, eozinofilinin eşlik ettiğı M4 ya da M3 düşük risk grubunu oluşturmaktadır(1). Relaps olmaksızın 6 yıllık sürvi hızı bu grupta %91'dir. Yüzey markırlarının analizinin çocukluk çağı AML'lerinde prediktif bir önemi olduğı gösterilememiştir(60). Çoklu ilaç direncinin (MDR: Multi drug resistance) görüldüğü olgular kötü prognoza sahiptir(61). SSS tutulumunun kötü prognoza neden olduğı ise gösterilememiştir(1).

2.10. TEDAVİ: ALL günümüzde başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu dikkate değer başarı 1940'lı yılların sonunda etkili antinoplastik ajanların bulunmasıyla başlamıştır. 1960'lı yıllarda kombine kemoterapi uygulanması ve MSS lösemisinin tedavisi, 70'li yıllarda klinik ve laboratuvar özelliklerine göre risk yönelimli tedavilerin seçilmesi bu başarıyı artırmıştır (1,3,14). Tedavi protokolleri merkezler arasında farklılık gösterse de aynı ana başlıkları içermektedir. Remisyon-indüksiyon, MSS profilaksi, konsolidasyon ve remisyonun devamı.

2.10.1. Remisyon- indüksiyon : Glukokortikoid, vinkristin ve L- asparaginaz uygulanmasını kapsar. Amaç remisyon sağlamaktır. Tam remisyon; blastların çevre kanında gözükmemesi, Kl'inde <%5 olması, kan değerlerinin (Hb,lökosit,trombosit) normale gelmesi, organomegalinin azalması veya kaybolması ve hastanın normal performansının geri dönmesi olarak tanımlanır. İkili kemoterapilerle (VCR+Prednizolon) remisyon %85 iken L-asparaginaz, antrasiklin veya her ikisinin birden tedaviye eklenmesiyle remisyon %95'lere çıkmıştır(1,62). Üçlü tedavilerin remisyon süresini uzatmadığı fakat dördü tedavi ve yoğun konsolidasyon ve devam tedavilerinin yüksek riskli hastalarda bile remisyon süresini uzattığı görülmüştür.

2.10.2. MSS koruma tedavisi: MSS koruma tedavisi ile ilgili ilk dokümantasyon bilgileri St Jude Çocuk ve Araştırma Hastanesi tarafından verilmiştir (63,64). 500-1200 cGy kraniyospinal radyoterapinin düşük koruyucu etkisi olduğu, 2400 cGy radyoterapinin tek başına ya da eş zamanlı beş intratekal (İT) metotreksat (MTX) tedavisi ile birlikte uygulanmasının MSS relaps riskini %10 azattığı görülmüştür. MSS radyoterapisinin spinal komponentinin aşırı miyelosupresyon ve büyüme geriliği yapması nedeniyle alternatif tedavi şekilleri aranmıştır. 1800 cGy radyoterapinin İT tedavi ile birlikte verilmesinin tek başına verilen 2400 cGy kadar etkin olduğu bulunmuş fakat MSS yan etkileri açısından daha avantajlı olduğu gösterilememiştir. Yüksek lökosit sayısı, T hücreli ALL ,çok küçük yaş , trombositopeni, LAP, HM, SM ve siyah gibi bazı özelliklerin artmış MSS lösemisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(65). MSS relaps riski yüksek lökosit sayısı veya lenfomatöz durum ve küçük yaş ile kuvvetle ilişkili olmakla beraber diğer faktörler ya da faktör grupları için aynı durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Bu yüzden iyi risk grubundaki hastalara kraniyal radyasyon vermenin gerekli olmadığı fikri savunulmuştur(66). Uzun süreli İT üçlü tedavi , kraniyal radyoterapiye eşit koruma sağladığı ve daha az yan etki yaptığı için günümüz tedavi protokollerinde tercih edilmektedir(1). Fakat endikasyon durumlarında (St Jude total XIII protokolüne göre lökosit sayısı $>100000/mm^3$, T hücreli ve lökosit sayısı $>50000/mm^3$ olanlarla Ph kromozomu pozitif olan hastalar) kraniyal radyoterapi uygulanmaktadır(59). Son MSS koruma tedavi rejimleri ile relaps riski tüm hastalar gözönüne alındığında %10, iyi risk grubundaki hastalarda ise %5'in altına düşmüştür(65).

2.10.3.Konsolidasyon ve idame tedavisi: Tam remisyon sağlandıktan sonra tedavinin devamı gerekmektedir. Devam tedavisi almayan olgularda 1 ila 2

ay içinde relaps riski vardır. Erken klinik çalışmalarda tekli kemoterapötik ajanlar kullanılırken tecrübeler çoklu ilaç tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Konsolidasyon tedavisi remisyon indüksiyonun hemen ardından yoğunlaştırılmış bir tedavi periyodunun uygulanmasıdır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalara verilmekle birlikte çoğu tedavi rejiminde yer almaktadır. Bu uygulama ile yüksek riskli hastalarda; Berlin-Frankfurt - Munster (BFM) grubu hastalıksız sağ kalımı %70, Children's Cancer Group (CCG) ise %60'lar dolayında bildirmişlerdir(66). Devam tedavisi çoğu merkezde 2.5 -3 yılı bulmaktadır. Genel ortak yaklaşım bu yöndedir.

2.11. TEDAVİNİN GEÇ ETKİLERİ:

Yoğun tedavi protokolleri ile lösemili çocukların yaşam süresi uzamıştır. Bu da gerek hastalığa gerekse tedaviye bağlı geç yan etkileri gündeme getirmiştir.

MSS bulguları: MSS lösemisi olan olgularda % 75 oranında nöroradyolojik bulgulara rastlanılmaktadır. Beyin atrofi, ventriküllerde dilatasyon , demiyelinizasyon ve serebral kalsifikasyonlar gibi. Kraniyal radyasyon alan çocuklarda ise dikkat, hafıza ve öğrenme güçlüğü olduğu gösterilmiştir. Yine bu hastalarda nöropsikolojik bozuklukların yanısıra kemoterapötiklere bağlı konvülsiyon, ataksi ve lökoensefalopati bildirilmiştir(67).

Büyüme: Kraniyal radyasyon dozu 3000 cGy'i geçtiği zaman büyüme geriliğine neden olmaktadır. 1800-2400 cGy arasında ise çocuğun yaşına , pubertal durumuna, sistemik tedavi tipine ve radyasyon dozunun fraksiyone şemasına göre büyüme etkilenebilmektedir.

Obezite: Sık rastlanılan bir problemdir. Alınan steroid tedavisine ve kraniyal radyasyona bağımlı olduğu düşünülmektedir. Aktiviteden kaçınma ve aşırı beslenme de diğer olası nedenlerdendir.

Üreme fonksiyonları: Kızlarda genelde normal seksüel gelişme gözlenmekte iken bazı olgularda erken menarş olabilmektedir. Erkeklerin de seksüel gelişimleri çoğunda normal iken, siklofosfamid kullananların spermatojenik disfonksiyon riski yüksektir. Testislere radyoterapi uygulanması da germ hücre disfonksiyonunu artırmaktadır.

Kardiyak bulgular: Birçok lösemi tedavi protokolünde yer alan antrasiklin grubu ajanlar doza bağlı kardiyotoksisiteye yol açar. Ayrıca doz bağımlı olmaksızın nonspesifik EKG değişiklikleri, taşikardi ve bloklar, nadiren ise miyokardit ve perikarditlere rastlanılabilmektedir. Son yıllarda antrasiklinlerin bu yan etkisini önlemek için kalp koruyucu tedavilerle (dexrazoxane) birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. Aynı amaçla E vitamini , N-asetilsistein ve probucol gibi antioksidan ajanlarla ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir.

Sekonder malignansiler : ALL'li çocuklarda sekonder malignensi görülme riski 20 yaşına kadar %2,9, 15 yaşına kadar %2,5 olarak bildirilmiştir. Radyoterapiye bağlı beyin, tiroid, paratiroid tümörleri gelişebilmektedir(67).

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Hematoloji-Onkoloji servisinde 1993-2004 yılları arasında izlenen rutin hematolojik ve biokimyasal ölçümlerin dışında Giemsa ve özel sitokimyasal boyalar (PAS, Peroksidaz, SB, NSE...gibi) kullanılarak periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu preparatları değerlendirilmiş ve akut lösemi tanısı konulmuş, FAB sınıflandırılmasına göre gruplandırması yapılmış 350 olgu geriye dönük olarak incelendi.

350 olgunun başvuruları sırasındaki semptomları, öz ve soy geçmişlerine ilişkin anamnezleri, fizik muayene bulguları, hemotokrit, lökosit ve trombosit sayıları lökosit formülleri ve buradan indirekt hesaplanan blast sayıları, serum üre, kreatinin, ürik asit, LDH, ALT, bilirubin,alkali fosfataz, protein gibi biyokimyasal değerleri, idrar tahlilleri bakteriyolojik tetkikleri, akciğer ve tüm vücut grafileri, ultrasonografi ve bazı olgularda planlanan diğer özel görüntüleme tetkik sonuçları değerlendirildi.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde survival analizi ve varyans analizleri kullanıldı. Yaşam süresine etkili olduğu düşünülen yaş, cins, Hb, lökosit ve trombosit sayıları Cox regresyon modeli ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında 'Pearsan Chi Square' kullanıldı.

BULGULAR

Hastahanemizde 1993-2004 yılları arasında lösemi tanısı alan toplam 357 hastadan beşi KML(%1.4), biri NK hücreli lösemi (%0.3), biri undiferansiye lösemi (%0.3) idi. ALL ve AML dışındaki vakalar istatistiksel olarak anlamlı sonuç verecek kadar hasta sayısı olmadığından çalışma dışı bırakıldı.

1. VAKALARIN YILLARA GÖRE DAĞILIMI: 1993-2004 yılları arasında kliniğimize başvuran akut lösemi vakalarının yıllara göre dağılımı incelendi(Tablo 1).

yıllar	ALL vaka sayısı	AML vaka sayısı	Toplam
1993	14	6	20
1994	23	10	33
1995	16	6	22
1996	26	4	30
1997	29	3	32
1998	25	6	31
1999	26	6	32
2000	28	4	32
2001	29	4	33
2002	26	10	36
2003	22	5	27
2004	16*	6*	22*
Toplam	280	70	350

(*:Ağustos 2004 öncesi)

Tablo 2. Akut Lösemi vakaların yıllara göre dağılımı

Tabloda görüldüğü gibi ALL vakalarının AML ye göre belirgin olarak fazla görüldüğü ama, ALL ve AML hasta sayılarının yıllar içinde görülme insidansında istatistiki anlamda bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

2. VAKALARIN AYLARA GÖRE DAĞILIMI:

Aylar	ALL vaka sayısı	AML vaka sayısı	Toplam
Ocak	21	5	26
Şubat	24	5	29
Mart	25	9	34
Nisan	21	5	26
Mayıs	24	7	31
Haziran	21	6	27
Temmuz	27	9	36
Ağustos	22	4	26
Eylül	19	5	24
Ekim	30	6	36
Kasım	24	5	29
Aralık	22	5	27
Toplam	280	70	350

Tablo2 Akut Lösemi vakalarının aylara göre dağılımı

Vakaların mevsimsel ilişkisi tablodan da görüleceği gibi istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($p>0.05$).

3. VAKALARIN CİNSİYETE VE YAŞ DURUMUNA GÖRE

DAĞILIMI: Akut lösemilerin cinsiyet dağılımı tablo 3'de incelendi. İncelemeye alınan toplam 350 olgunun 187'si (%53.4) erkek, 166'si (%46.6) kız idi. Erkek/kız oranı 1.12 olup yaş ortalaması 7,2+-4,6 yıl ve yaş sınırları 2 ay-15 yıl idi. 14 olgu

(%4) bir yaşın altında, 260 olgu (%74,3) 1-10 yaş arasında ve 76 olgu (%21,7) 10 yaşından büyüktü. 350 hastanın 280'ni ALL, 70'i AML olup, ALL'li olgularda E/K oranı 1.10, yaş ortalaması 5,3+-3,4 yıl ve AML'li olgularda E/K oranı 1.33, yaş ortalaması 10,0+- 4,3 yıl bulundu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda ALL ve AML arasında cinsiyet dağılımı açısından fark bulunamadı($p>0,05$). Yaş ortalaması ALL'de anlamlı olarak daha düşük bulundu($p<0,0001$). Medyan yaş ALL'de 5 yıl, AML'se 10 yıl olarak saptandı. (tablo 4).

	Olgu sayısı	cinsiyet		Yaş ortalaması yıl+_SD
		Erkek n(%)	Kız n(%)	
ALL n(%)	280(80)	147(52,5)	133(47,5)	5,3+-3,4
AML n(%)	70(20)	40(57,5)	30(42,5)	10,0+-4,3
Toplam n(%)	350(100)	187(53,4)	163(46,6)	7,2+-4,6

Tablo 3. Akut Lösemi vakalarının tip,yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş(yıl)	<1	1-10	>=10	Toplam
ALL n(%)	9(3,2)	221(79)	50(17,8)	280(100)
AML n(%)	5(7,1)	39(55,8)	26(37,1)	70(100)
Toplam n(%)	14(4)	260(74,3)	76(21,7)	350(100)

Tablo 4. Akut Lösemi vakalarının başlangıç yaş durumuna göre dağılımı.

4. VAKALARIN FAB SINIFLAMASINA GÖRE DAĞILIMI: Vakaların dağılımı

tablo 5'de görülmektedir. ALL olgularının %73,2'si L1, %24,7'si L2, %2,1'i L3, AML

olgularının %5,6'si M0, %5,6'si M1, %21,4'ü M2, %29'ü M3, %30'ü M4, %7'si M5 ve %1,4'ü M7 olarak saptandı. Akut lösemilerin %58,5 L1, %19,8'i L2, %1,7'si L3, %1,1'i M0, %1,1'i M1, %4,2'si M2, %5,8'i M3, %6'si M4, %1,5'i M5, %0,3'ü M7 idi. E/K oranı açısından tüm gruplarda erkekler lehine daha fazla olduğu gözlemlendi. Tüm vakaların %80'ni ALL, %20'sini ise AML oluşturdu. ALL'de L1 ve AML'de M2,M3 ve M4 diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0,001$).

	Vaka sayısı	Tüm seriye göre % değeri	Alt tipe göre % değeri	Erkek %	Kız %
L1	205	58,5	73,2	30,0	28,5
L2	69	19,8	24,7	10,0	9,8
L3	6	1,7	2,1	1,3	0,4
M0	4	1,1	5,6	0,6	0,5
M1	4	1,1	5,6	0,6	0,5
M2	15	4,2	21,4	2,5	1,7
M3	20	5,8	29,0	3,5	2,3
M4	21	6,0	30,0	3,5	2,5
M5	5	1,5	7,0	1,4	0,1
M6	-	-	-	-	-
M7	1	0,3	1,4	-	0,3
Toplam	350	100	-	53,4/46,6	

Tablo 5. Akut lösemi vakalarının FAB sınıflamasına göre dağılımı.

5. VAKALARIN BAŞVURU SIRASINDAKİ YAKINMALARINA GÖRE

DAĞILIMI: Hastaların geliş şikayetleri tablo 6'da gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi vakaların çoğunda başlangıç semptomlarının başında anemiye bağlı

bulgular gelmekte , infeksiyon ve kanamaya bağı bulgular ise anemiden sonra en sık görülen bulgular olarak göze çarpmaktadır.

Yakınma	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam n(%)
Halsızlık	168 (60)	45 (65)	213 (60,8)
Ateş	159(57)	35(51)	194(55,4)
Döküntü	126(45)	35(50)	161(46)
Solukluk	112(40)	35(50)	147(42)
İştahsızlık	86(31)	24(34)	110(31,4)
Eklem ağrısı	70(25)	14(20)	84(24)
Karın ağrısı	56(20)	5(7)	60(17,1)
Kilo kaybı	45(16)	9(12)	54(15,4)
Öksürük	39(14)	12(17)	51(14,5)
Kanama	31(11)	19(28)	50(14,2)
Boyunda şişlik	23(8)	6(9)	29(8,2)
Sık enfeksiyon	25(9)	4(6)	29(8,2)
Gece terlemesi	19(7)	3(4)	22(6,2)
Nefes darlığı	19(7)	4(6)	22(6,2)
Baş ağrısı	11(4)	6(8)	17(4,8)
Terleme	8(3)	3(4)	11(3,1)

(* : $P < 0,0001$)

Tablo 6. Vakaların başvuru sırasındaki yakınmalarına göre dağılımları.

Tablo 6'da görüldüğü gibi halsızlık, solukluk, iştahsızlık, ateş, döküntü, baş ağrısı, eklem ağrısı, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, karın ağrısı, nefes darlığı, sık enfeksiyon geçirme sıklığı açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kanama yakınmasına ise AML'de anlamlı olarak daha sık

rastlandı ($p<0,0001$).

6. AKUT LÖSEMİ VAKALARININ GELİŞ ÖNTANISI:

Geliş öntanısı	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam n(%)
Lököz	241 (86)	56 (80)	297 (84)
trombositopeni	4 (1,4)	2 (2,8)	6 (2)
Anemi	9 (3,2)	-	9 (3)
ASYE	3 (1,1)	-	3 (0,8)
LAP	2 (0,8)	-	2 (0,6)
Artrit,atralji	19 (6,7)	8 (11,6)	27 (8)
Aplastik anemi	2 (0,8)	2 (2,8)	4 (19)
Nöroblastom	-	2 (2,8)	2 (0,6)
Toplam	280 (100)	70 (100)	350 (100)

Tablo 7. Akut lösemi vakalarının geliş öntanılarına göre dağılımı.

Tablo 7’de görüldüğü üzere vakaların %84’ü löküz öntanısı ile yatırılmış olup akut lösemi tanısı almıştır. Trombositopeni öntanısı ile yatırılıp akut lösemi tanısı alan 6 hastadan ikisi daha önceden ITP ve trombositopeni nedeniyle takipliydi. Vakaların %8’i artrit, atralji öntanısı ile yatırılarak akut lösemi tanısı aldı.

7. AKUT LÖSEMİ VAKALARININ BAŞVURU SIRASINDAKİ FİZİK

MUAYENE BULGULARI: Tablo 8’de görüldüğü gibi fizik muayenede lenfadenomegali, splenomegali ve hepatomegali ALL’de anlamlı olarak daha sık bulundu ($p < 0,0001$). ALL vakalarının 112’sinde (%40) splenomegali 98’inde (%35) hepatomegali, AML vakalarının 3’ünde (%5) splenomegali 7’sinde (%10) hepatomegali saptandı. Diğer fizik muayene bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$).

Ateş şikayeti nedeniyle başvuran vakaların yapılan fizik muayene, kültür ve radyolojik incelemeleri sonucunda enfeksiyon sıklığı açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hem ALL hem AML'de en sık rastlanan enfeksiyon üSYE'dur (%31,7). Diğer enfeksiyon ve nedeni bilinmeyen ateş sıklığı açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)

Fizik muayene	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam n(%)
LAP*	168 (60)	24 (35)	192 (54,8)
Splenomegali>5cm*	112 (40)	3 (5)	115 (32,8)
Hepatomegali>5cm*	98 (35)	7 (10)	105 (30)
Kanama bulgusu	112 (40)	31 (45)	143 (40,8)
Nörolojik bulgu	5 (2)	2 (2,5)	7 (2)
Üfürüm	42 (15)	10 (15)	52 (14,8)
Mediastinal kitle	8 (3)	-	8 (2,2)
ASYE	18 (6,4)	5 (7,1)	23 (6,5)
ÜSYE	90 (32)	21 (30)	111 (31)
İYE	5 (1,7)	1 (1,4)	6 (1,7)
AGE	2 (0,7)	-	2 (0,5)
Toplam	280 (100)	70 (100)	350 (100)

(* için $p<0,0001$)

Tablo 8. Akut lösemi vakalarının başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları.

8. AKUT LÖSEMİ VAKALARININ BAŞVURU SIRASINDAKİ TAM KAN SAYIM DEĞERLERİNE GÖRE DAĞILIMI:

Tüm akut lösemi vakaların Hb değerleri tespit edildi. % 37,4'ü 1-4,9 g/dl, %40,5'i 5-7,9 g/dl, % 19,4'ü 8-11,9 g/dl ve % 2,7'si 12 g/dl üstünde idi. Vakaların lökosit değerleri ise; % 21'i 3999 (mm³) altında, % 18'i 4000-9999 (mm³) arasında, %22'si 10000-24999 (mm³) arasında, % 16'si 25000-49999 (mm³) arasında, %12'si 50000-99999 (mm³) arasında ve %11'ide 100000

mm³ üstünde idi. Trombosit değerleri ise %31'i 20000 (mm³) altında, %27'si 20000-49999 (mm³) arasında, %22'si 50000-99999 (mm³) arasında ve %20'side 100000 (mm³) üstünde idi. Lökosit ve trombosit düzeyleri açısından ALL ve AML arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p>0,05). Hemogloblin düzeyleri açısından ise AML'de ALL'ye oranla daha düşük düzeyde bulundu(p<0,05). (Tablo 9)

Hb(g/dl)	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam n(%)
1-4,9	98(35)	33(48)	131(37,4)
5-7,9	112(40)	30(42)	142(40,5)
8-11,9	61(22)	7(10)	68(19,4)
>12	9(3)	-	9(2,7)
Lökosit(mm ³)			
<3999	56(20)	18(26)	74(21)
4000-9999	53(19)	11(16)	64(18)
10000-24999	59(21)	17(24)	76(22)
25000-49999	44(16)	11(16)	55(16)
50000-99999	36(13)	7(10)	43(12)
>100000	32(11)	6(8)	38(11)
Trombosit(mm ³)			
<20000	84(30)	25(35)	109(31)
20000-49999	70(25)	25(35)	95(27)
50000-99999	70(25)	8(12)	78(22)
>100000	56(20)	12(18)	68(20)
Toplam n(%)	280(100)	70(100)	350(100)

Tablo 9: Akut lösemi vakalarının tam kan sayım değerlerine göre dağılımı.

9.AKUT LÖSEMİ VAKALARININ KAN GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI:

Tablo 9'da görüldüğü gibi vakaların kan gruplarına göre dağılımı şöyleydi:140 hasta (%40) A Rh(+),15 hasta (%4,3) A Rh(-),40 hasta (%11,4) B Rh(+), 11 hasta (%3,2) B

Rh(-), 100 hasta (%28,5) 0 Rh(+), 17 hasta (%4,8) 0 Rh(-), 25 hasta (%7,2) AB Rh(+), 2 hasta (%0,6) AB Rh(-). Tablo 10'da görüldüğü gibi özellikle A Rh(+) kan grubu ($p<0,001$) ve 0 Rh(+) kan grubu ($p<0,01$) diğer kan gruplarına oranla istatistiksel olarak daha fazla bulundu.

Kan grubu	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam n(%)
A Rh(+)	103(36,7)	37(52,8)	140(40)
A Rh(-)	13(4,6)	2(2,8)	15(4,3)
B Rh(+)	34(12,3)	6(8,5)	40(11,4)
B Rh(-)	11(3,9)	-	11(3,2)
0 Rh(+)	81(28,9)	19(27,3)	100(28,5)
0 Rh(-)	14(5)	3(4,3)	17(4,8)
AB Rh(+)	22(7,8)	3(4,3)	25(7,2)
AB Rh(-)	2(0,7)	-	2(0,6)
toplam	280(100)	70(100)	350(100)

Tablo 10: Akut lösemi vakalarının kan gruplarına göre dağılımı.

10. AKUT LÖSEMİ VAKALARININ BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE

GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ: Hastaların başvuru anında bakılan üre, kreatinin, ürik asit, LDH, total bilirubin, ALT, AST ve ALP vb parametrelere bakıldı. Böbrek fonksiyon testleri açısından üre, kreatinin ve ürik asit değerleri ortak olarak değerlendirildi. Hastaların %24'ünün bir parametresi bozuk, %16'sinin iki veya üç parametresi bozuk ve geri kalan %60 hastanın böbrek fonksiyon testleri normaldi. %80 hastada ürik asit değeri 7 mg/dl'nin altındayken %20 hastada 7 mg/dl'nin

üzerindeydi ve kanda ortalama ürik asit düzeyi ALL'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$). Başvuru esnasında LDH bakılan hastaların %30'ü 500 IU/L'nin üstünde olup ALL ve AML grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). %85 hastanın bilirubin değerleri normal iken %15 hastanın bilirubin değeri 1,2 mg/dl'nin üstünde idi. ALT düzeyi %15 hastada 40-80 IU arasında, %5 hastada 80 IU'nin üstünde ve %80 hastada normal sınırlarda olduğu görüldü ve ALL ile AML arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama alkalin fosfataz değeri ise ALL'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).

11. AKUT LÖSEMİ VAKALARINDA YAŞ, CİNSİYET, BEYAZ KÜRE, HEMOGLOBİN VE TROMBOSİT SAYILARININ YAŞAM ŞANSI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kaybedilen vakaların cinsiyete göre oranları karşılaştırıldığında; ALL hastalarının %52,4'ü erkek , %47,6'si kız , AML'li hastaların %59,6'si erkek ve %40,4'ü kız idi. Toplam akut lösemilerin %54,9'ü erkek, %45,1'i kız idi. Erkek kız oranı 1,21 olarak belirlendi. Cinsiyetin yaşam şansı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi ($p>0,05$).

	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam
Erkek	53(52,4)	31(59,6)	84(54,9)
Kadın	48(47,6)	21(40,4)	69(45,1)
Toplam	101(100)	52(100)	153(100)

Tablo 11: Kaybedilen vakaların cinsiyete göre dağılımı.

ALL'li hastalarda yaşı, yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Beyaz küre sayısı $> 100000 /\text{mm}^3$ olan 32, $>50000/\text{mm}^3$ olan 68, $>25000/\text{mm}^3$ olan 112 ve $>10000/\text{mm}^3$ olan 171 ALL'li hasta

vardı. Beyaz küre sayıları tek tek bakıldığında yaşam şansı üzerine etkisiz bulundu($p>0,05$).

AML'li hasta grubunda yaş ve cinsiyetin yaşam şansı üzerine etkisi olmadığı saptandı($p>0,05$). Beyaz küre sayısı $> 100000/\text{mm}^3$ olan 6, $>50000/\text{mm}^3$ olan 13, $>25000/\text{mm}^3$ olan 24 ve $>10000/\text{mm}^3$ olan 41 AML'li hasta vardı. Beyaz küre sayısı $>100000/\text{mm}^3$ olan hastalarda yaşam şansı anlamlı olarak düşük bulundu. $p<0,0001$

Çalışmamızda trombosi sayısı $< 50000/\text{mm}^3$ ve $>50000/\text{mm}^3$ olan hastalar yaşam süresi açısından karşılaştırıldı ve yaşam şansı açısından anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). Yine çalışmamızda $\text{Hb}<8 \text{ gr/dl}$ ve $\text{Hb} >8 \text{ gr/dl}$ olan vakalar karşılaştırıldı. Hem ALL hem AML'de yaşam sansları açısından bir farklılık yoktu.

	ALL n(%)	AML n(%)	Toplam n(%)
Yaşayanlar	132 (56,6)	12(18,7)	144 (48,5)
Kaybedilenler	101 (43,4)	52 (81,3)	153 (51,5)
Toplam	233 (100)	64 (100)	297 (100)

Tablo 12: Tedavisi bitip hayatta olan ve kaybedilen hastaların sonuçları

TARTIŞMA

Akut lösemiler çocukluk çağı malign hastalıkları içinde en sık görülen gruptur. Görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve Batı Avrupa ülkelerinin çoğunda yılda 100 binde 3,5 olgu olarak bildirilmektedir. Pediatrik yaş grubundaki malignitelerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturan akut lösemiler gelişmekte olan ülkelere hem oran hem de immunfenotip veya karakter olarak farklılık gösterirler. Afrika'da Nijerya ve Uganda gibi ülkelere yüksek oranda lenfoma yanında çok az ALL görüldüğü (%4,5-%7,1), buna karşılık T hücreli ALL gibi farklı kliniko-biyolojik özellikler taşıyan bir ALL tipinin batıda %14-15 iken Hindistan ve Mısır'da %35-52 arasında değiştiği gözlenmektedir(68). Ülkeler sanayileştikçe "common-ALL" tipi artmaktadır. Akut lösemilerin alt tiplerinde de gelişmekte olan ülkelere farklılıklar görülebilmektedir. Örneğin AML sıklığı Afrika'da lösemilerin %50'sine çıkmakta ve klinik prezentasyon olarak ise orbital granulositik sarkom belirgin olarak dikkati çekmektedir(68).

Ülkemizde TÜBİTAK'ın da dahil olduğu beş büyük Pediatrik Onkoloji merkezinde incelenen toplam 10548 pediatrik malignite arasında lösemiler ilk sırasındaki yerini korumaktadır(22,68). Çukurova bölgesinden 7 yıllık sürede bildirilen 782 pediatrik malignitenin ilk sırasında %45,3 oranında lösemiler yer almaktadır (tablo 14),(69). Tüm yaş grupları ele alındığında ALL ve AML insidansı birbirine eşit görünmekle beraber, ALL daha çok çocuklarda AML ise erişkinde görülmektedir(1,4). Yaklaşık olarak çocukluk çağı akut lösemi olgularının %80'i ALL, erişkinlerdeki akut lösemilerin %80'i AML'dir(1,3,10). ALL 3-4 yaşlarında pik yapar. Çocukluk çağı ALL olgularında 1-10 yaş arası çocuklarda diğer yaş gruplarına oranla yaşam şansının daha yüksek olduğu olduğu çeşitli yayınlarla bildirilmiştir(1,2,3,4,10). Bir yaşından küçük çocuklarda prognoz belirgin olarak kötü bulunmuş, bu durum infantlarda MSS

lösemisinin daha fazla olmasına ve iyi prognoz gösteren preB hücreli ALL olasılığının düşük olmasına bağlanmıştır(70). Pui ve arkadaşları küçük çocuklarda prognozun kötü olmasını 11g 23 / MLL anomali sıklığının fazla olmasına bağlamışlardır. Yine aynı çalışmada ALL'li infantları 0-6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay ve 18-24 ay olarak dört gruba ayırmışlar, ilk iki grupta 5 yıllık hastalıksız yaşam şansını en düşük bulmuşlar. Son iki grupta ise yaşam sürelerini eşit olarak tespit etmişlerdir(71).

Çalışmamızda, 1 yaş altı, 1 - 10 yaş , 10 yaş ve üstü olarak gruplandığımız vakaların olaysız yaşam şansı ALL ve AML'li çocuklarda ayrı ayrı baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığını saptadık ($p>0,05$). Bunu vakalarımızın % 74,3'ü gibi büyük çoğunluğunun 1 - 10 yaş arasında olması ve diğer gruplarda, özellikle 1 yaş altı grupta az hasta sayısının bulunmasına bağladık. AML'de çocukluk dönemi içinde belli bir pik dönemi saptanmamıştır. Doğumdan 10 yaşa kadar aynı sıklıkla rastlanılabilmektedir(1,3). Bizim AML'li olgularımızın %37,1'i 10 yaş ve üzerindeki grupta bulunmaktaydı. Her iki grup kıyaslandığında ALL'de yaş ortalaması anlamlı olarak daha düşük bulundu($p<0,0001$).

Çocukluk çağı akut lösemileri erkeklerde biraz daha sık görülür. Çeşitli yayınlarda erkek/kadın oranı 1.2 ile 1,7 arasında bildirilmiştir (27). 1995 yılında Çukurova bölgesinde yapılan bir çalışmada erkek / kadın oranı ALL'de 1,92, AML'de 1,24 ve genelde 1,67 belirlenmiş(69). Yine 2002 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada da erkek /kadın oranı ALL'de 1,32, AML'de 0,85 belirlenmiş(89). Bizim serimizde ise erkek/kadın oranı ALL'de 1,10 , AML'de 1,33 ve genelde de 1,14 olarak belirlendi. Bir çok çalışmada erkek cinsiyetin kötü prognoz işaret ettiği bildirilmiştir (72,73). Bir çalışmada da 5 yıllık yaşam şansı erkek cinsinde 1,8 kat daha düşük bulunmuştur(74). Çok değişkenli bir

analizde ise erkek cinsiyet ve yapısal kromozomal anomalilerin varlığı, bağımsız olarak tedavi başarısızlığı ile birlikte gösterilmiştir(73). Erkek hastalarda prognozun daha kötü olması kemoterapötik ilaçların cinsler arasındaki farmakokinetik farklılığına bağlanmıştır(73). Günümüzde kullanılan yoğun indüksiyon protokolleri ve yüksek ya da orta doz MTX tedavileri testis relapsini azaltmıştır. Bunun sonucu olarak erkek cinsiyet prognoza kötü etki eden kriterler arasında dikkate alınmamaya başlanmıştır.

Bizim serimizde de gerek ALL,gerekse AML vakalarında cinsiyetle arasında yaşam şansları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Kaybedilen vakaların erkek/kadın oranı ALL'de 1,10 , AML'de 1,47 ve genel akut lösemilerde 1,21 olarak bulundu.Yapılan istatistiksel analizler sonucunda ALL ve AML arasında cinsiyet dağılımı açısından da bir fark bulunamadı($p>0,05$).

Yurdaışık ve arkadaşlarının yaptığı 171 vakalık bir çalışmada ALL/AML oranı 2,42(89), Tanyeli ve arkadaşlarının yaptığı 355 vakalık bir çalışmada da bu oran 3,79 bulunmuştur(69). Bizim serimizdeki ALL/AML oranı ise 4,0 olarak belirlendi.

Ürdün'de yapılan ve tüm yaş gruplarını kapsayan bir çalışmada ALL'ye büyük bir sıklıkla birinci dekatta rastlanılmış, 20 yaştan sonra sıklığın gittikçe azaldığı ve 40 yaşından sonra nadir görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada AML en sık 3. dekatta görülmüş, 40 yaşından sonra sıklığının azaldığı tespit edilmiştir(81). Çalışmamızda ALL'de yaş ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,0001$). Medyan yaş ALL'de 5 yıl, AML'de 10 yıl olarak saptandı. ALL'de yaş ortalaması 5,3+-3,4, AML'de yaş ortalaması 10+-4,3 ve tüm vakalarda yaş ortalaması 7,2+- 4,6 olarak bulundu.

Tanı	Hasta sayısı n(%)	Erkek n(%)	Kadın n(%)	E/K
Lösemi	355(45,3)	216(60,8)	139(39,1)	1,67
ALL	281(35,9)	185(65,8)	96(34,1)	1,92
AML	74(9,4)	41(55,4)	33(44,5)	1,24
KML	12(1,5)	8(66,6)	4(33,3)	2,00
Lenfoma	186(23,7)	132(70,9)	54((29,0)	2,44
NHL	121(15,4)	81(66,9)	40(33,0)	2,02
HL	65(8,3)	51(78,4)	14(21,5)	3,64
Wilm's	53(6,7)	28(52,8)	25(47,1)	1,12
Nöroblastom	31(3,9)	18(58,0)	13(41,9)	1,38
Retinoblastom	23(2,9)	13(56,5)	10(43,4)	1,30
RMS	20(2,5)	12(60,0)	8(40,0)	1,50
GHT	13(1,6)	9(69,2)	4(30,7)	2,25
SSS tm	13(1,6)	5(38,4)	8(61,5)	0,62
Kemik tm	12(1,5)	8(66,6)	4(33,3)	2,0
Hepatoblastom	7(0,8)	4(57,1)	3(42,8)	1,33
Histiositoz	13(1,6)	5(38,4)	8(61,5)	0,62
Diğer tm	44(5,6)	20(45,4)	24(54,5)	0,83
Toplam	782(99,9)	478(61,1)	304(38,8)	1,57

Tablo 14: Çukurova Üniv. Tıp Fakültesinde 1987-1994 yılları arasındaki 7 yıllık sürede başvuran toplam 782 vakanın kanser türlerine göre dağılımı.

Günümüzde akut lösemi sınıflandırılması monoklonal antikor ve sitogenetik çalışmalarla giderek daha gelişmiştir(85,91). 10 yıllık dönemi kapsayan bu geriye dönük çalışmada, gruplandırmada azami müştereğin sağlanabilmesi için FAB sınıflandırma ilkeleri göz önüne alındı. Yurdaşık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %28,1 L1,%39,8 L2, %2,9 L3, %1,2 M0, %9,9 M1, %11,7 M2, %4,7 M3, %1,2 M4 ve %0,6 M5 olarak bulunmuştur(89). Bizim çalışmamızda %58,5 L1, %19,8 L2, %1,7 L3, %1,1 M0, %1,1 M1, %4,2 M2, %5,8 M3, %6,0 M4, %1,5 M5 ve %0,3 M7 olarak bulundu.

Halsızlık ve çabuk yorulma akut lösemilerde sık rastlanılan yakınmalardan-
dır. Boggs ve arkadaşlarının(82) yaptığı bir çalışmada bu yakınmalara ALL'de %92, AML'de %88 oranında rastlandığı ve her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. İstanbul üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde erişkin yaş grubunda yaptığı 297 vakalık serilerinde de bu yakınmalara benzer sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir(79). Bizim çalışmamızda ise ALL'li olgularda %60, AML'li olgularda %65 oranında halsızlık yakınması mevcuttu.

Akut lösemili hastaların başlıca yakınmalarından bir diğeri de ateştir. Boggs ateş yakınmasının ALL'de AML'den anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade etmiştir(82).Yurdaşık ve bizim çalışmamızda ALL ve AML arasında bu semptomun sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Farklı çalışmalarda enfeksiyon sıklığı açısından ALL ve AML arasında anlamlı fark bulunmamıştır (82,88). Bizim çalışmamızda da fark bulunmadı. Çalışmamızda hem ALL hem AML vakalarında en sık üst solunum yolu(ÜSYE) enfeksiyonuna rastlandı (%31). Sonra sırasıyla %6,5'nde alt solunum yolu enfeksiyonu, %1,7'si idrar yolu enfeksiyonu geliyordu. Boggs'un çalışmasında ALL'de sıklık sırasına göre KBB, deri, akciğer AML'de ise deri, akciğer, KBB

enfeksiyonları saptanmıştır(82). Godall'ın bir serisinde AML vakalarında saptanan enfeksiyonlar sıklık sırasına göre pnömoni, üriner enfeksiyon ve bakteriyemi olarak bildirilmiştir(90).

Genellikle trombositopenite bağlı olarak akut lösemilerde kanamalar sık görülür. Bunlar mukoza veya iç dokuların kanamaları şeklinde ya da deri içi kanamaları şeklinde olabilir (4,31). Boggs'un çalışmasında hemoraji sıklığı açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark saptanmazken(82), Yurdaışık ve bizim serimizde istatistiksel olarak anlamlı olarak AML'de daha yüksek bulundu ($p>0,0001$).

Kilo kaybı sıklığı açısından Yurdaışık ve Boggs'un çalışmalarında ALL ve AML arasında fark saptanmamış(82,85). Bizim çalışmamızda da fark saptanmadı.

Eklem-kemik ağrıları sıklığı açısından farklı çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmıştır. Boggs'un çalışmasında ALL'de anlamlı olarak daha sık bulunurken Yurdaışık ve bizim serilerimizde anlamlı bir fark çıkmadı.

Akut lösemilerde lenfadenomegali, splenomegali ve hepatomegali başta gelen fizik muayene bulgularındandır. Çeşitli çalışmalarda ALL'de lenfadenomegali , splenomegali ve hepatomegaliye daha sık rastlanmıştır (82,89). Bizim vakalarımızda ise hem dalak hamde karaciğerin ortalama büyüme miktarı ile LAP varlığı açısından ALL'de anlamlı olarak daha fazla bulundu($p<0,0001$). Hastaların tanı anındaki fizik muayenelerinde saptanan organomegali ile prognoz arasında ilişki olup olmadığı hakkında çeşitli yorumlar yapılmıştır. BFM 86 grubu(74) hepatosplenomegali ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulamazken, Hammond ve arkadaşlarının(72) 1490 ALL'li hasta grubunda yaptığı bir çalışmada hastalıksız yaşam hızının splenomegalisi olanlarda 1,9 , hepatomegalisi olanlarda ise 1,6 kat daha kısa olduğu bildirilmiştir. 101 hastadan oluşan bir başka çalışma grubunda ise

hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkan splenomegalinin prognostik rolü araştırılmış, tam remisyon oranı, remisyon süresi ve hastalıksız yaşam hızları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır (80). Bizim vakalarımız bu yönden değerlendirildiğinde organomegali varlığının yaşam şansı üzerine etkisi görülmedi ($p>0,05$).

Üfürüm duyulan hastaların hepsinin hemoglobin düzeyleri düşük olup kan tranfüzyon sonrasında çoğu düzeldi. Karın ağrısı şikayeti ALL vakalarında daha fazla idi. Bunun hepatomegalinin daha fazla olduğu bu grupta Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Akut lösemilerde özellikle ALL'de mediastinal lenf bezlerinin büyümesine bağlı bası belirtilerine yol açabilen mediastinal kitle saptanabilir. Bu durum T hücreli ALL'lerde daha karakteristiktir (31,86,87). Değişik ALL serilerinde mediastinal tutulum %6,5 ile 12,5 arasında bildirilmiştir (72,92,93). Boggs'un çalışmasında anlamlı fark olmasada yine de ALL'de mediasten tutulumu daha sık bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda ALL'de anlamlı olarak AML'ye göre daha yüksek bulundu ve genellikle T hücreli ALL idi.

Akut lösemilerde kemik iliği blastik hücrelerle infiltredir. Çevre kanında karakteristik olarak ileri derecede anemi, trombositopeni ve yayma preparatlarda blastlar görülebilir. Boggs'un çalışmasında ortalama Hb değerleri tüm gruplarda %12 gr altında bulunmuş, ALL ve AML arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (82). Yurdaşık ve bizim çalışmamızda AML'li hastaların tümü, ALL'li hastaların %97'sinin Hb değerleri 12 gr/dl'nin altında idi. Ortalama Hb değeri açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tanı sırasındaki Hb düzeyinin prognoz üzerine etkisini araştıran Harousseau

ve arkadaşları (75) 141 vakadan oluşan serilerinde tam remisyon oranlarını Hb düzeyi 8 gr/dl'nin altında olan olgularda %63, 8-10 gr/dl arasında olan olgularda %84, 10-12 gr/dl arasında olan olgularda %70 ve >12 gr/dl olan olgularda %60 olarak bildirmişlerdir. Buna karşılık bazı çalışmalarda tanı esnasındaki Hb düzeyi yaşam süresi üzerine etkili bulunmamıştır (78,89). Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nin 54 hastadan oluşan ALL serisinde(77) Hb düzeyi 8 gr/dl altında olan vakalarda yaşam hızının daha kısa olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da tanı esnasındaki Hb düzeyinin yaşam şansı üzerine etkili olmadığı görüldü.

Akut lösemilerde lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Boggs lökosit sayısı açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark bulmamış ve olguların %60'ında lökosit sayısı mm³'te 2000 - 50000 arasında saptamıştır (82). Tanı sırasındaki lökosit sayısının prognoz üzerine etkisi bir çok araştırmacı tarafından incelenmiş, bazı gruplarda >50000/mm³, bazı gruplarda ise >25000/mm³ üzerinde lökosit varlığı kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir(59,74,75,76).

Çalışmamızda vakaları lökosit sayılarına göre >10000/mm³, >25000/mm³, >50000/mm³ ve >100000/mm³ olarak dört gruba ayırdık. Hem ALL hem de AML'li olgularda bu üç grubun yaşam şansı üzerindeki etkilerine ayrı ayrı bakıldı ve lökosit sayısının yaşam şansı üzerindeki etkisi anlamlı bulunmadı. Yurdaışık ve bizim yaptığımız çalışmada ALL'de anlamlı bulunmazken AML grubunda >100000/mm³ lökosit sayısı yaşam şansı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü bulundu($p<0,0001$).

Boggs trombositopeni sıklığını ALL'de anlamlı olarak daha yüksek bulmuş, mm³'te 50000'nin altında trombosit sayısını ALL'de %59, AML'de %39 olarak bildirmiştir(82). Yurdaışık ve bizim çalışmamızda ise ortalama trombosit sayısı ve mm³'te 20000'in altında trombosit sayısı olan vakaların sıklığı açısından ALL ve AML

arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ruggero ve arkadaşları(78) tanı sırasındaki trombosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve trombosit sayısının <50000/mm³ olduğu olgularda prognozun kötü olduğunu bildirmişlerdir. Yurdaışık ve bizim çalışmamızda trombosit sayısı ile yaşam şansları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p>0,05).

Kan gruplarına göre vakalarımızın dağılımı literatür bilgileri ve diğer çalışmalarla paralel idi(82,89). Yurdaışık ve arkadaşlarının çalışmasında A Rh(+) %43,3, B Rh(+) %12,3, O Rh (+) %30,4, AB Rh (+) %5,3, A Rh (-) %2,3, B Rh(-) %1,2, O Rh (-) %4,7 ve AB Rh (-) %0,6 olarak bulunmuş. Normal popülasyondaki oranlar ile karşılaştırıldığında da ALL ve AML arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Uygulanan protokoller arasında farklılık olsa da verilen kemoterapi ile elde edilen sitoredüksiyon hızı, tam remisyon olasılığının ve remisyon süresinin önemli bir belirleyicisidir. Bu konuda yapılan çalışmalardan birisi Frei ve Sallon'a ait olup (81) indüksiyon tedavisinin 15. gününde yapılan Kİ'ndeki blastik hücrelerde %50'den fazla azalma sağlanan hastalarda yaşam süresi daha uzun olarak saptanmıştır. Yine Children's Cancer Group (CCG)'un yaptığı çalışmalarda (82), farklı üçlü ilaç indüksiyonu sırasında 14. günde yapılan Kİ'nin M3 kategorisinde olmasının hastalıksız yaşam şansını belirgin ölçüde azalttığı bulunmuştur. Rivera ve arkadaşları 15. gün Kİ blast oranlarının <%5 olduğu çocuklarda %81, %5 olduğu çocuklarda ise %19'luk hastalıksız yaşam şansı rapor etmişlerdir. Dört ilaçlı indüksiyon protokolu alan hastaların 7. günde Kİ değerlendirilmiş ve yüksek blast oranları azalmış yaşam hızıyla birlikte bulunmuştur(82).

1974 yılında Aur ve Simone vincristine ve prednisone'den oluşan indüksiyon tedavisi ile %90 oranında tam remisyon sağladıklarını bildirmişlerdir(63). Charles ve Zirkle erişkin hastalarda aynı indüksiyon tedavisi ile %66 oranında tam remisyon

bildirmişler, elde edilen remisy on oranının düşük lüğ ünü yaş a bağ lamış lardır (94). 1980'li yıllarda ise Gottlieb ve arkadaş ları (83) 3'lü (VCR, L-Asparajinaz, Prednisone) indüksiyon tedavisi ile bu protokole eklenen Daunorubicin'li tedavi rejimini karşı laşt ır mış, üç lü tedavi ile %50 oranında tam remisy on sağ lanırken dör t lü tedavide %83 oranında tam remisy on sağ lamış lar. Yıllar ilerledikçe yeni tedavi protokollerinin uygulanması ile 5 yıllık hastal ı ks ız yaş am ş an s ı %90'lara ulaş mış tır. St Jude Çocuk Araşt ır ma Hastahanesi'nin uygulad ı ğ ı total 11, 12 ve 13A tedavi sonuç larına göre total 11'de %71,8 yaş am ş an s ı ve %69,3 olays ız yaş am sağ lanmış. Total 12'de %67,6 yaş am ş an s ı ve %61,5 olays ız yaş am sağ lanmış. Total 13A'da ise %76,9 olays ız yaş am ş an s ı sağ lanmış(84).

Yapılan ç alış malarda hastalar tanı konulma tarihlerine göre yaş am hız ları açısından incelendiğ inde son yıllarda tanı konulan olgular da yaş am hız ının art ı ğ ı saptandı(77,82,89). Bunu son yıllarda uygulanan intensif tedaviler, geliş en komplikasyonların ve nötropenik ateş in uygun şekilde tedavisinin edilmesi, TPN kullanımının daha fazla olması, yetiş miş kalifiye eleman sayısının artması, kan ü r ün ü ve trombosit solüsyonlarının daha kolay elde edilip kullanılması, laboratuvar ve radyoloji imkanlarının geliş mesi ile açıklamak mümkündür.

ÖZET VE SONUÇ

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları hematoloji onkoloji servisinde 1993-2004 yılları arasında izlenen 350 akut lösemi vakasının başvuru sırasındaki semptomları, öz ve soy geçmişlerine ilişkin anamnezleri, fizik muayene bulguları, hemotokrit, lökosit ve trombosit sayıları, lökosit förmülleri, serum üre, ürik asid, kreatinin, LDH, ALT, AST, ALP, bilirubin, protein vb biyokimyasal değerleri, idrar ve bakteriyolojik tetkikleri, akciğer ve tüm vücut grafileri, ultrasonografi ve bazı olgularda planlanan diğer özel görüntüleme tetkik sonuçları ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Yaşları 2 ay-15 yaş arası değişen vakalarımızın yaş ortalaması 7,2+4,6, E/K oranı 1,12, medyan yaş ALL'de 5 yıl, AML'de 10 yıl, ALL/AML oranı 4 idi. ALL ve AML arasında cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmadı. Yaş ortalaması ALL'de anlamlı olarak daha düşük bulundu.

ALL ve AML vakalarının yıllara ve aylara göre dağılımları incelendiğinde anlamlı olarak bir fark saptanmadı.

FAB sınıflamasına göre vakaların %80'ni ALL %20'sini AML oluşturdu. Tüm akut lösemi vakalarının %58,5'i L1, %19,8'i L2, %1,7'si L3, %1,1'i M0, %1,1'i M1, %4,2'si M2, %5,8'i M3, %6'si M4, %1,5'i M5, %0,3'ü M7 olarak belirlendi. ALL'de L1, AML'de M2, M3 ve M4 diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Başlangıç semptomlarının başında anemiye bağlı bulgular gelmekte enfeksiyon ve kanamaya bağlı bulgular ise anemiden sonra en sık görülen bulgular olarak göze çarpmaktadır. Halsizlik, solukluk, iştahsızlık, ateş, döküntü, baş ağrısı, kilo kaybı, eklem ağrısı, gece terlemesi, öksürük, karın ağrısı, nefes darlığı, sık enfeksiyon geçirme sıklığı açısından ALL ile AML arasında anlamlı bir fark

saptanmazken kanama bulguları AML'de anlamlı olarak daha sık rastlandı.

Fizik muayene bulgusu olarak LAP, splenomegali ve hepatomegali ALL'de daha sık bulundu. Enfeksiyon sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunmazken en sık rastlanılan enfeksiyon her iki grupta üst solunum yolu enfeksiyonu idi.

Hemoglobin düzeyleri AML'de daha düşük düzeyde bulunurken lökosit ve trombosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Serum ürik asid ve alkalin fosfataz değerleri ALL'de daha yüksek bulunurken diğer biyokimyasal parametreler açısından bir fark bulunmadı.

Yaş, cinsiyet, hemoglobin ve trombosit sayısının yaşam şansı üzerine etkisi görülmedi. Tanı sırasında lökosit yüksekliğinin $> 100000 / \text{mm}^3$ olduğu AML vakalarında yaşam şansı kısalmış bulunurken ALL vakalarında fark bulunmadı.



KAYNAKLAR

1. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philadelphia: Saunders, 1997:409-504.
2. Lanzkowsy P. Editors. Leukemias. San Diego: Academic press, 1999:359-411.
3. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nayhan DG editors. Hematology of Infancy and Childhood II. Philadelphia; Saunders, 1993:1249-1353.
4. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. Hematology 4 ed. McGraw Hill Publishing Company 1991:236-251.
5. Bennett J. M, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33:451-458.
6. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation. Geneva 1976.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French - American - British (F A B) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol 1981;47:533-561.

8. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. *J Clin Pathol* 1986;39:998-1002.
9. Miller DR, Krailo M, Bleyer WA. Prognostic implications of blast cell morphology in acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1211-1221.
10. Champlin R, Golde DW. The leukemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine II Philadelphia*: Saunders, 1991: 1552-1561.
11. Korsmeyer SJ, Arnold A, Bakshi A, Ravetch JV, Sienbenlist U, Sharrow SO, Le Bien TW, Kersey JH, Poplack DG, Leder P, Waldmann TA: Immunoglobulin gene rearrangement and cell surface antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of T-cell and B-cell precursor origins. *J Clin Invest* 1983;71:301-313.
12. Sklar J, Weiss LM. Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterization of lymphoid neoplasms. *Ann Rev Med* 1983;39:315-334.
13. Wiersma RS, Ortega J, Sobel E. Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Eng J Med* 1991;321:800-808.
14. Ching – Hon Pui MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics Of North America* 1997;44:831-841.

15. Thid International Workshop on Chromosomes in Leukemia: Chromosomal abnormalitis and their clinical significanse in acute lymphoblastic leulemia. Cancer Res 1983;43:868-873.
16. Williams DL, Tsiatis A, Brodeur GM, Look T, Melvin SL, Brwman EP, Kalwinsky DK, Rivera G Dahl GV. Prognostic importance of chromosome nıumber in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1982;60:864-871.
17. Uçkun FM, GajPeczalska KJ, Provisor AJ, Heerama NA. Immunophenotype - karyotype associations in human lymphpblastic leukemia. Blood 1989;73:271-280.
18. Look AT. The emerging genetics of acute lymphoblastic leukemia. Clinical and biological implications. Semin Oncol 1985;12:92-1004.
19. yunis JJ, Brunning RD. Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute leukemias and myelodisplastic syndromes. Clin Haematol 1986;15:597-620.
20. Wiersma SR, Ortega J, Sobel E et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. N Eng Med 1991;324:8003
21. Pui C-H, Raimondi SC, Head DR et al. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. Blood 1991;78:1327.
22. Çevik N.Hodgkin's Disease in Turkey. ESO meeting pp 1992:1-22.

23. Pierce MI, Borges WH, Heyn R, Wolff JJ, Gilbert ES. Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia treated by members of Children's Study Group a between 1957 and 1964. *Cancer* 1969;23:1296-1304.
24. Smith KL, Johnson W. Classification of chronic myelocytic leukemia in children. *Cancer* 1974;42:672-679.
25. Altman A, Altman AJ. Chronic leukemias of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:765-787.
26. Castro - Male spind H, Schaison G, Briere J et al. Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in children. Survival and prognostic features. *Cancer* 1983;52:781.
27. Greaves MF, Colma SM, Beard MEJ. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: Second Report of the Collaborative Group Study. *Leukemia* 1992;7:327-34.
28. Dover D, Preston – Martin S. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latines with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:303.
29. Fort AM, McCarty KP, Macleanjm P. Monoclonal origin of concordant T - cell malignancy in identical twins. *Blood* 1997;89:281-285.
30. Berg AD, Bartram CR, Basso G. Minimal requirements for the diagnosis classification and evaluation for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the BFM Family Cooperative Group. *Med Ped Oncol* 1992;20:497-503.

31. Tunalı A. Kan hastalıkları: Lösemiler. Editör Öbek A. İç Hastalıkları Bursa Güneş Kitabevi 1992:514-538.
32. Peridou E, Trichopoulos D, Dessypris N. Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996;382:352-353.
33. Parkin DM, Clayton D, Black RC. Childhood Leukemia in Europe after Chernobyl. 5 year follow up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-1011.
34. Ross JA, Davies SM, Potter JD. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiologic* 1994;16:243-272.
35. Rinsky RA, Smith AB, Hornung P. Benzene and leukemia. *N Med* 1987;316:1044-1050.
36. Aksoy M, Erdem Ş, Dinçol G. Leukemia in shoeworkers exposed chronically to benzene. *Blood* 1974;44:337.
37. Brauer MJ, Dameshek W. Hypoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloramphenicol therapy. *N Eng J Med* 1967;277:1003.
38. Austin H, Cole P. Cigarette smoking and leukemia. *J Chron Dis* 1986;39:417-421.
39. Sandler DP. Epidemiology of acute myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1987;14:359-364.

40. Zarrabi MH, Rosner F. Acute myeloblastic leukemia following treatment for non hematopoietic cancers: Report of 19 cases and review of the literature. Am j Hematol. 1979;7:357.
41. Tunalı A. Kan hastalıkları: Lösemiler. Editör: Öbek A. İç Hastalıkları. Bursa Güneş Kitapevi 1991;773.
42. Hecht F, McCaw BK, Koler RD. Ataxia-telangiectasia clonal growth of translocation lymphocytes. N Eng J Med 1988;289:299-307.
43. Stark CR, Mantel N. Maternal age and birth-order effects in childhood leukemia: Age of child and type of leukemia. JNCI 1969;42:857-866.
44. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. J Pediatr 1978;92:925-929.
45. Boaz D, Mace JW, Gotlin RW. Poland's syndrome and leukemia. Lancet 1971;1:349-350.
46. Jonas DM, Heilbron DC, Ablin AR. Peabody-Taybi syndrome and acute leukemia. J Pediatr 1978;92:851-852.
47. Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB. Schwachman's syndrome and acute leukemia Br J Med 1978;2:18.
48. Lichtman MA, Heal J, Rowe LM. Myelomonocytic leukemia: Rheological and clinical features and management. Balliere's Clin Hematol 1987;1:725.

49. Prise PY, Youjas L, Gandhour CL. Selenomegaly and ALL. Lancet 1980;10:1035-1039.
50. Leikin S, Miller D, Sather H et al. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from childrens cancer study group. Blood 1981;58:501.
51. Broder S, Poplack D, Wang-Peng J, Durr M, Goldman C, Muul L, Waldman TA. Characterization of a suppressor-cell leukemia: Evidence for the requirement of an interaction of two T-cell in the development of human suppressor effector cells. N Eng J Med 1978;298:66-72.
52. Hann IM, Gupta S, Palmer MK. The prognostic significance of radiological and symptomatic bone involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1979; 6:51-55.
53. Hughes RG, Key HEM. Major bone lesions in acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol. 1982;10:67-70.
54. Coccia P, Sather H, Nesbit M. Interrelationship of initial WBC, age and sex in predicting prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc Am Soc Hematol 1976:125.
55. Crist W, Pullen J, Boyett J, Falletta L, Van Eys J, Vietti T. Clinical and biologic features predicting poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: A Pediatric Oncology Group Study. Blood 1986;67:135-140.
56. Reaman Gh, Zeltzer P, Bleyer Wa, Amendola B, Jell C, Hammond GD. Acute Lymphoblastic Leukemia in infants less

- than one year of age: A Cumulative Experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3:1513-1521.
57. Sather HN. Statistical evaluation of prognostic factors in ALL and treatment results. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:158-165.
 58. Miller DR. Clinical and biologic features of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;67:227.
 59. Grier HE, Gelber RD, Cella DM. Prognostic factors in childhood acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:1026
 60. Creutzig U, Harbott J, Sperling C et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myelogenous leukemia; results of study AML-BFM-95. *Blood* 1995;86:1026.
 61. Dahl GU, Grier H, Sikic P et al. Multidrug resistance reversal utilising mitoxantrone, etoposide, and continuous infusion cyclosporine in pediatric AML. *Haematol and Blood* 1994;490
 62. Miller D, Leikin S, Albo V et al. The use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1987;64:257.
 63. Auer R, Simone J, Husto et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy: early induction of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987;29:331.
 64. Aur J, Simone J, Husto H, Mersoza. A comparative study of central nervous system irradiation or intensive chemotherapy

- early in remission of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1972;29:381.
65. Bleyer W, Poplack D. Prognosis and treatment of leukemia in the central nervous system. *Medical Oncology*. *Semin Oncol* 1985;12:131.
66. Pullen J, Boyett J, Shuster J et al. A doublet triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of relapse in good risk and poor risk patients with B precursor acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1993;11:839.
67. Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı malignitelerinde epidemiyoloji. *Katkı* 1995;471-475.
68. Çavdar AO. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı malign hastalıkları TÜBİTAK 1997.
69. Taneli A, Kılınc Y, Erkman M et al. Çukurova bölgesinde çocukluk çağı malignitelerinin retrospektif analizi. *Fakültesi Dergisi*. 1995;20:157-161.
70. Ribeiro RC, Raimondi SC, Campana D. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemia of children. 1996;10:952-956.
71. Pui CH, Raimondi SC, Hancock M. Immunologic, cytogenetic and clinical characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(1;19) (q23;q13). *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 1994;12:2601-2606.

72. Hammond D, Sather H, Nespoli J. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1986;14:124-134.
73. Pui CH, Raimondi SC, Downing JK. Prognostic importance of structural chromosomal changes in children with hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989;73:1963-1967.
74. Reither A, Schrappe M, Ludwig JD. The outcome of B cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of BFM Group BFM 77. *Blood* 1991;80:2471-2478.
75. Harousseau JL, Tobelem G, et al. High risk acute lymphoblastic leukemia: a study of patients with initial white blood cell counts over 10000 /mm³. *Leukemia* 1996; 46:1996-2003.
76. Keating MJ, Smith TL, Gehl B, et al. Factors related to length of complete remission in childhood acute leukemia. *Cancer* 1980;45:2017-2029.
77. Yozgat Y. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Dergisi* TA Ankara, 1998.
78. Ruggero D, Baccarani M, Gehrmann H. Acute lymphoblastic leukemia: study of patients and analysis of prognostic factors. *Scand J Haematol* 1989;22: 1-4.

79. Dolar G. 291 Akut lösemilerin morbiditeyolojik, etyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri üzerine Türkiye'de ilk kez yapılan çalışmanın incelenmesi. Uzmanlık Tezi Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul, 1994.
80. Schauer P, Freidman A, Gitterman B. The significance of splenomegali in 101 adults with acute lymphoblastic leukemia at presentation and during remission. *Blood* 1991;47:89-801.
81. Sallan SE, Frei E. Acute lymphoblastic leukemia: Treatment. *Cancer* 1978;42:828-838.
82. Cocia PF, Miller DR, Blaney RW. Early response to induction therapy as a predictor of outcome from survival and late recurrence of childhood ALL: A report from the CCG. *J Clin Oncol* 1989;7:1807-1815.
83. Ellison RR, Gottlieb AJ, Wolfson M, et al. Efficacy of Daunorubicin in the therapy of adult ALL: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. *Blood* 1984;64:267-274.
84. Boyett JM, Pui CH, Rivera G, et al. Long-term results of total therapy studies 11,12,13A for childhood ALL. St. Children's Research Hospital. *Leukemia* 1991;5:221-231.
85. Campana D, Jacques RM, Morin F, Stashenko E. T-cell Receptor Protein EXpression in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1991;77:1546-1554.
86. Pain C, Catovsky D, Greaves MF. Acid phosphatase reaction in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1991;5:749-751.

87. Farber D, Diamond LK, Miller RD. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by a purine antagonist, 4 aminopteroyl-glutamic acid. *New Engl J Med*. 1963;238:787-793.
88. Fort AM, McCarty KP, Maitreanjm. Identical clonal origin of concordant T-cell malignancies in identical twins. *Blood* 1997;89:281-285.
89. Yurdaışık Y. Çocukluk çağı akut lösemili olgularının geriye dönük incelenmesi. *Uzmanlık Dergi* 2008;
90. Nichimura M, Uchida S, Miyazawa T. Clonal evolution of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1997;89:1440-1445.
91. Gurney JG, Severson RK, Davis S. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1983;51:136-2195.
92. Janka G, Haas RJ, Geeddi B. Therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood with intensive chemotherapy, methotrexate and CNS irradiation. *Blut* 1992;77:321-324.
93. Özbek N, Tuncer M, İlhan H. Akut lösemi moleküler biyolojisinde yenilikler. *Türk patoloji derneği ilköller, (derleyen)* Yurdakök M, Çoşkun T 1999; 36-434.
94. Zirkle JW, Hess CE. Results of treatment with Vincristine and Prednisone alone in acute non-lymphoblastic leukemia: Report of 43 patients and a review of the literature. *American journal of Hematology* 1983;13:3-21.