



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SON 15 YILDA
İZLENEN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARIN
GÖZ BULGULARI**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül ORHAN

ANKARA, 2011



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SON 15 YILDA
İZLENEN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARIN
GÖZ BULGULARI**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül ORHAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Namık ÖZBEK

ANKARA, 2011

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA11/53

TEŞEKKÜR

Başta üniversitemizin kurucu rektörü ve bugünlere gelmesinde en büyük pay sahibi olan çok değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Haberal'a

Tıp Fakültesi sürecimden itibaren her aşamada tıbbi bilgi ve becerelerime katkısıyla beraber ileri görüşlülüğü, adaletli ama bir o kadar da merhametli kişiliğiyle sosyal açıdan da her yönüyle örnek aldığım bir hocadan çok daha fazlası, yol gösterici büyüğüm Prof Dr. Namık Özbek'e,

Tıp Fakültesi ve asistanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini hep hissettiğim, çok şey öğrendiğim, güler yüz ve içtenlikleriyle her an yanımda olan ve yardımlarını hiç esirgemeyen hocalarımdan başta Prof. Dr. Esra Baskın, Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu, Prof Dr.Figen Özçay, Doç. Dr. Zafer Ecevit olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimi yazarken ve okumamda emeği geçen Uzm. Dr. Zekai Avcı'ya,

Asistanlığım süresince zorlu ve yorucu bir tempo içerisinde bile çok güzel günler geçirdiğim, adeta yuvam dediğim Başkent Üniversitesi'ndeki tüm pediatri uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Varlığının bana çok şey kattığı canım kardeşim Beril'e, sevgili arkadaşım Deniz'e,

Doğduğum günden beri dürüstlük ve iyi niyeti bana aşıl原因an, eğitim sürecimde her basamakta hep elimden tutarak bu noktaya gelmeme yardımcı olan canım anneme, her zaman her kararımda arkamda koca bir çınar gibi duran çok sevdiğim canım babama ve hayatta sahip olduğum en güzel şey kardeşime çok teşekkür ediyorum.

Dr. Betül ORHAN

ÖZET

Akut lösemideki göz bulguları primer lösemik infiltrasyona bağlı olabileceği gibi hastalığa ve tedaviye ikincil olarak da görülebilmektedir. Son yıllarda modern tedavilerin kullanılmasıyla hastaların yaşam süresi artmaktadır. Bunun sonucunda göz bulgularının sıklığı bildirilmektedir. Akut lösemilerdeki göz bulgularını inceleyen çalışmalarda göz bulgularının görülme sıklığı ve göz tutulumunun löseminin prognozuna etkisi değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada akut lösemilerdeki göz bulgularının sıklığını ve prognoz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

1995-2010 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Servisi'nde akut lösemi tanısı alan 120 vaka incelendi. Hastanemizde akut lösemi tanısı alan tüm hastalar ilk tanıdan itibaren göz bölümünce direkt ve indirekt oftalmoskopi ile muayene edilerek izleme alınmaktadır.

Akut lösemili hastaların tanı anındaki ortalama yaşları $6,6\pm 4,5$ (dağılım; 1ay-18 yaş) olup, hastaların 79'u erkek (%65), 41'i kızdı (%35). Hastaların 83'ü (%69,2) ALL, 35'i (%29,1) AML, 2'si (%1,7) AKL idi. 41 (%34,2) hastada 58 göz bulgusu saptandı. Göz bulgusu olanların 28'i ALL, 13'ü AML olup ortalama yaşları $7,9\pm 4,5$ (dağılım; 1ay-18 yaş) olup göz bulguları ileri yaşlarda daha sık görülmekteydi. Göz bulgularının 12'si primer, 46'sı sekonderdi. Dört hastada orbitada, ikişer hastada retinada, kraniyal sinirde ve koroidde, birer hastada ise optik disk ve konjonktivada primer lösemik infiltrasyon izlendi. Sık olarak rastladığımız sekonder göz bulguları ise 9 hastada intraretinal hemoraji 9 hastada konjonktival kanama, 5 hastada konjonktivit, 5 hastada sekonder kraniyel sinir bulgusu, 4 hastada papil ödem şeklindeydi.

Göz bulgularıyla cinsiyet dağılımı, hematolojik parametreler, lösemi tipi, relaps sıklığı ve sağkalım arasında ilişki bulunamadı. Özellikle prognoz üzerine etkisini saptayabilmek için çok merkezli daha fazla olgunun incelendiği çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, göz bulguları, çocukluk çağı

ABSTRACT

The Ocular Findings of Children with Acute Leukemia in Baskent University Hospital for the Last Fifteen Years.

Eye disease in the acute leukemia can be seen due to the leukemic infiltration as well as can be secondary to the disease and treatment. In recent years, life expectancy of the patients has increased with the use of modern therapies. As a result, eye findings have been much more reported. In the studies investigating the ocular findings of acute leukemias, the incidence of ocular involvement and the effect on prognosis of leukemia varies. In this study, we targeted to investigate the incidence of ocular findings and the effect on prognosis of acute leukemias.

120 cases who were diagnosed with acute leukemia at Pediatric Hematology department of Baskent University Hospital between 1995-2010 years were reviewed. In our hospital, all patients diagnosed with acute leukemia are examined from diagnosis by ophthalmology department by using direct and indirect ophthalmoscope.

The mean age at diagnosis of patients with acute leukemia 6.6 ± 4.5 (range, 1 month-18 years) and there were 79 male (65%), 41 female (35%) patients. 83 patients (69.2%) were diagnosed as ALL, 35 (29.1%) of them as AML, 2 patients (1.7%) as mixed leukemia. In 41 (34.2%) patients, 58 eye findings were detected. 28 of the patients with eye findings had ALL, 13 of them had AML and the mean age of these patients was 7.9 ± 4.5 (range: 1 month-18 years). The eye findings were seen more frequently at the older age. Eye findings were primary in the 12 cases and secondary to the disease in 46 of them.

Four patients had orbital, 2 had retinal, 2 had cranial nerve and 2 had choroid lesions. In one patient the optic disc and in another one the conjunctiva were affected. Frequently seen secondary ocular findings were intraretinal hemorrhage in 9 patients, conjunctival hemorrhage in 9, conjunctivitis in 5, secondary cranial nerve findings in 5 and papilledema in 4 patients.

Eye findings had no correlation with gender, hematological parameters, the type of leukemia, the frequency of relapse and survival. To determine especially the effect on prognosis, multi-center studies with more patients are needed.

Key words: acute leukemia, eye findings, childhood



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağındaki Akut Lösemiler	2
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2 Etiyoloji	4
2.1.2.1. İyonize radyasyon	4
2.1.2.2. Kimyasal ajanlar	5
2.1.2.3. İlaçlar	5
2.1.2.4. Genetik faktörler	5
2.1.2.5. Virüsler	6
2.1.2.6. İntrauterin infeksiyonlar	6
2.2 Akut Lenfoblastik Lösemi	7
2.2.1. Klinik Bulgular	7
2.2.2. Tanı	8
2.2.2.1. Laboratuvar	8
2.2.3. Sınıflama	9
2.2.4. Prognostik Faktörler	15

2.2.5. Tedavi.....	16
2.3. Akut Miyeloid Lösemi.....	16
2.3.1. Akut Miyeloid Löseminin Klinik Özellikleri.....	17
2.3.2. Sınıflama	17
2.3.3. Moleküler Genetik.....	18
2.3.4. Prognostik Faktörler.....	19
2.3.5. Tedavi.....	19
2.4. Akut Lösemilerde Ekstramedüller Bulgular	20
2.5. Akut Lösemi ve Göz.....	21
2.5.1. Retina	23
2.5.2. Konjonktiva.....	25
2.5.3. Kornea ve Sklera	25
2.5.4. İris ve ön segment	25
2.5.5. Koroid.....	26
2.5.6. Optik sinir.....	26
2.5.7. Orbita.....	26
2.5.8. Lens	27
2.5.9. Göz İnfeksiyonları.....	27
2.5.10 Akut Lösemideki Göz Bulgularının Tedavisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. İstatistiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Demografik Bulgular	31
4.2. Morfolojik Bulgular.....	31
4.3. Hematolojik bulgular	33
4.4. Ekstramedüller bulgular.....	34

4.5. Relapslar	34
4.6. Göz bulguları	35
4.6.1. Göz Bulgusu olan hastalarımızın morfolojik dağılımı	37
4.6.2. Retina bulguları	38
4.6.3. Konjonktiva Bulguları	42
4.6.4 Optik Disk Bulguları	43
4.6.5. Kraniyal sinir bulguları	45
4.6.7. Orbital Bulgular	45
4.6.8. Koroidal bulgular	46
4.6.9. Kornea ve lens bulguları	48
4.6.10. Göz bulgularımız ve relapslar	48
4.6.11. Göz bulgularımız ve hematolojik parametreler	48
4.6.12. Göz bulgularımız ve kaybedilen hastalar	49
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR ve SİMGELER

A-EST: Alfa Naftil Asetat Esteraz

AF: Asit fosfataz

AKL: Akut karışık lösemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML2004: AML BFM 2004

AML: Akut miyeloblastik lösemi

KML: Kronik myeloid lösemi

B-EST: Alfa Naftil Bütirat esteraz

BFM: Berlin-Frankfurt-Munster

BFM90: NHL BFM 90

BFM93: AML BFM 93

BFM93: ALL BFM 93

BFM95: ALL BFM 95

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CALLA: Common ALL antijen

CD: Cluster of Differentiation

ÇY: Çok yüksek

E: Erkek

EFS: Olaysız sağkalım

FAB: French-American-British

GVHH: Greft versus host hastalığı

Hb: Hemoglobulin

İRH: İntraretinal hemoraji

İT: idame tedavisi

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

K: Kız

K: Kaybedilen hasta

KAE: Kloroasetat esteraz

Kİ: Kemik iliği

KİR: Kemik iliği relaps

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

KS: Kraniyel sinir

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat dehidrogenaz

MPO: Miyeloperoksidaz

MYP: Metilen Yeşil Pironin

N: Normal

np: nadir pozitif

OD: Optik disk

Orbital granulositik sarkom: OGS

Papil ödem: PÖ

PAS: Periyodik asit schiff

Ph: Fildelfiye kromozomu

R: Remisyonda hasta

RD: Retinal dekolman

RP: Relaps Protokolu

SB: Sudan Black

SSS: Santral sinir sistemi

ST: St.jude Total XIII

TdT: Terminal Deoksinükleotidil Transfereaz

Trombosit: Trm

Z: zayıf

WHO: World Health Organization

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Akut lenfoblastik lösemide B lenfosit ve öncülerinin işaretleyicileri	12
Şekil 2.2	Akut lenfoblastik lösemide T lenfosit ve öncülerinin işaretleyicileri	12
Şekil 2.3.	Gözün Anatomisi.....	22
Şekil 4.1.	Akut lösemili hastalarımızın retinal bulguları.....	39
Şekil 4.2.	Akut miyeloblastik lösemili hastamızın retinasındaki skar görüntüsü.....	39
Şekil 4.3.	Akut lösemili hastalardaki optik disk bulgularımız.....	43
Şekil 4.4.	Orbital granulositik sarkomlu hastanın tedavi öncesi (a) ve sonrası (b) orbital MR görüntüleri.....	46

TABLOLAR

Tablo 2.1. Akut Lösemilerin Sınıflaması	2
Tablo 2.2. Akut lenfoblastik lösemide klinik ve laboratuvar bulguları	8
Tablo 2.3. Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflaması	10
Tablo 2.4. Akut lenfoblastik lösemilerde histobiyokimyasal boyanma	11
Tablo 2.5. Akut lenfoblastik lösemide sık gözlenen translokasyonlar	14
Tablo 2.6. Akut lenfoblastik lösemideki kromozomal anormalliklerin prognoz üzerine etkisi	14
Tablo 2.7. Akut lenfoblastik lösemi ve akut miyeloblastik lösemnin morfolojik özellikleri	17
Tablo 2.8. Akut miyeloblastik lösemilerdeki immüfenotipik sınıflama	18
Tablo 2.9. Akut Lösemideki Göz Bulguları	24
Tablo 4.1. Akut lösemili hastalarımızdaki sayı, yaş ve cinsiyet dağılımı	31
Tablo 4.2. Akut lenfoblastik lösemili hastalarımızın morfolojik ve immüfenotipik sınıflandırılması	32
Tablo 4.3. Akut miyeloblastik lösemili hastalarımızın morfolojik tipleri	32
Tablo 4.4. Akut lösemili hastalarımızın tanı anındaki ortalama Hb, lökosit ve trombosit değerleri	33
Tablo 4.5. Akut lösemili hastalarımızdaki ekstramedüller tutulumlar	34
Tablo 4.6. Akut lösemili hastalarımızdaki relapslar	35
Tablo 4.7. Göz bulgusu olan ve olmayan akut lösemili hastalarımızın lösemi tipine, yaşa ve cinsiyetlere göre dağılımı	36
Tablo 4.8. Akut lösemili hastalarımızdaki primer ve sekonder göz bulguları	37
Tablo 4.9. Retinal bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri	41
Tablo 4.10. Konjonktival bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri	44
Tablo 4.11. Optik disk bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri	44

Tablo 4.12. Kraniyel sinir bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri	47
Tablo 4.13. Orbital ve koroidal bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri	47
Tablo 4.14. Göz bulgusu olan ve olmayan akut lösemili hastalarımızdaki hematolojik parametrelerin kıyaslanması	49
Tablo 4.15. Kaybedilen akut lösemili hastalarımız ve göz bulguları	49



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut lösemi, kemik iliğinin hemopoetik kök hücrelerinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Olgunlaşma özelliğini kaybeden, buna karşın kontrolsüz bir bölünme yeteneği kazanan ve “blast” olarak adlandırılan bu hücrelerin oluşturduğu lösemik hücre kitlesi, öncelikle kemik iliğini işgal ederek normal hemopoezi engeller. Bu durum anemi, trombositopeni ve lökopeni ile sonuçlanmaktadır. Bunlara bağlı olarak da hastalarda halsizlik, çabuk yorulma, kanama ve infeksiyonlara eğilim ortaya çıkmaktadır. Kemik iliği tamamıyla tutulduktan sonra, blastlar organları infiltre etmeye başlar. Göz, diğer organlara göre nadir de olsa lösemik hücreler tarafından infiltre olabilir (1).

Liebrich'in 1860'larda lösemik retinopatiyi tariflemesinden bu yana, lösemilerde hemen tüm göz yapılarının tutulabileceği gösterilmiştir (2). Günümüzde akut lösemilerin immünofenotiplendirme, sitogenetik ve enzim çalışmaları sayesinde daha ayrıntılı tanımlanması ve tedavisindeki ilerlemeler sayesinde hastaların ortalama yaşam süresi artmaktadır. Lösemide göze ait bulgular hastalığın başlangıcında ve seyrinde görülmekte olup, hem hastalığın kendisine hem de tedaviye ikincil olarak gelişebilmektedir. Literatürde lösemili hastaların oküler tutulum prevalansı %9-90 arasında olduğu ve en sık etkilenen kısmın retina olduğu bildirilmiştir (3). Ancak göz bulguları ve tutulumunun prognozla ilişkisini belirten net bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kan Hastalıkları Bilim Dalında, 1995-2010 tarihleri arasında akut lösemi tanısıyla takip edilen hastaların başvuru sırasında ve takiplerindeki göz bulgularının retrospektif olarak incelenmesi ve bu bulgularla morbidite ve prognoz arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağındaki Akut Lösemiler

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılmaktadır (4). Akut ve kronik terimleri hastalığın seyirindeki süreyi göstermekte olup, akut lösemide olgunlaşmamış hemopoetik hücreler, kronik lösemide ise olgun kemik iliği elemanları daha ön plandadır.. Konjenital lösemi ise yaşamın genellikle ilk dört haftasında görülen bir hastalıktır (5). Akut lösemiler blastların morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Çocukluk çağındaki lösemilerin sınıflandırılması Tablo 2.1’de görülmektedir.

Tablo 2.1. Akut Lösemilerin Sınıflaması (28).

<ol style="list-style-type: none">1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)<ul style="list-style-type: none">• Morfoloji: L1, L2, L3• İmmünofenotip:<ul style="list-style-type: none">▪ B hücreli (Progenitor, erken PreB, PreB, B ALL)▪ T hücreli2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)<ul style="list-style-type: none">• Morfoloji: M0, M1, M2, M3, M4 (M4Eo), M5, M6, M73. Akut Farklılaşmamış Lösemi (< % 0.5)4. Akut karışık lösemi (AKL)
--

2.1.1. Epidemiyoloji

Akut lösemiler; 15 yaş altındaki çocuklardaki kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (6). Ülkemizde kanser istatistikleri ile ilgili net veriler olmamakla birlikte ALL sıklık açısından yine birinci sırada olup, çeşitli merkezlerde tedavi gören hastaların en az %27'sini oluşturmaktadır (7). Amerika'da her yıl 3000 çocuk lösemi tanısı alıp bunların %75'ini ALL, %15-20'sini AML, %5'ini KML'li grup oluşturmaktadır. Bu oran ülkemize uygulandığında her yıl 450 çocukta lösemi ortaya çıkması beklenmektedir.

Çocukluk çağındaki lösemiler; ırklara ve lösemi tiplerine göre coğrafik dağılım farklılığı göstermektedir. Mesela akut lösemilerin beyaz ırktaki insidansı; Kuzey Amerika, Avustralya, Güney Doğu Avrupa, Japonya, Filipinler ve Signapur'da 35-49/1.000.000 iken, Orta ve Batı Avrupa'daki beyaz ırktaki belirgin düşüktür. Siyah ırktaki akut lösemi insidansı ise; Amerika'da 25-28/1.000.000 iken; bazı Afrika ülkelerinde ve Hindistan'da belirgin düşük saptanmıştır. Diğer taraftan akut lösemilerin sıklığı lösemi tiplerine göre coğrafi dağılım farklılığı göstermektedir. Mesela ALL Kuzey Amerika ve Asya'da daha sık gözlenirken; AML ise Yeni Zelanda ve Japonya'da daha sık gözlenmektedir (8).

Çocukluk çağındaki akut lösemiler en sık 5 yaş altında görülmektedir (9). Akut lenfoblastik lösemi sıklıkla 1-4 yaş arasında görülmektedir. Akut lenfoblastik lösemi görülme sıklığı 2-3 yaşlarında milyonda 80'in üzerindeyken; 8-10 yaşlarında belirgin azalmaktadır ve milyonda 20 civarında inmektedir (10). Akut lenfoblastik lösemilerin erken çocukluk döneminde sık görülmesinin önemi hala net olmamakla beraber, gebelikteki olaylar ve immün sistemin gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

Akut miyeloblastik lösemilerin görülme sıklığı ise yenidoğan ve adolesan dönemlerindeki artış dışında tüm yaş gruplarında aynıdır. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1986-1995

yıllarındaki AML insidansının, 0-4 yaş arasında milyonda 10,3, 5-9 yaş arasında milyonda 5, 9-10 yaş arasında ise milyonda 6,2 olduğu belirtilmiştir (10). Diğer taraftan; sosyoekonomik düzey, populasyon dağılımı gibi toplumsal özellikler de lösemnin dağılımı etkilemektedir (12).

Akut lösemiler genelde erkeklerde biraz daha fazla görülmekle beraber E/K oranı 1,4/1 civarındadır. Cinsiyetler arasındaki dağılım lösemnin tipine göre de değişmektedir. Akut lenfoblastik lösemi erkeklerde biraz daha sık görülüp E/K oranı 1,1-1,3/1 şeklindedir (13). Özellikle pubertede ve T hücreli ALL olanlarda hastalık erkeklerde belirgin olarak artmıştır. Bu durumun seks hormonları ile ilişkisi henüz gösterilememiştir. Akut miyeloblastik lösemilerde ise kız ve erkeklerde görülme sıklığı (E/K:1/1) eşittir.

2.1.2 Etiyoloji

Akut lösemi etiyojisi bilinmemekle beraber lösemi patogeneğinde aşağıdaki faktörler önemlidir.

2.1.2.1. İyonize radyasyon

İntrauterin maruziyetin çocukluk çağı lösemilerinde artışa neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (14). İntrauterin yaşam sonrasında da radyasyon maruziyetinin lösemi insidansında artışa neden olduğu atom bombasının veya ışınlamanın etkisinde kalan bireyler incelenerek kanıtlanmıştır (15).

2.1.2.2. Kimyasal ajanlar

Böcek ilaçlarının çocuklarda lösemi riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Benzenin AML'ye yol açabileceği ilk olarak 1960'da Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından ortaya konmuştur (17).

2.1.2.3. İlaçlar

Çeşitli ilaçlar lösemiye yol açabilir. Bunlar arasında nitrojen mustard, siklofosamid, ifosfamid ve klorombusil bulunmaktadır. Alkilleyici ajanların tek başına veya radyoterapi ile birlikte uygulanması AML riskini artırdığı bilinmektedir (18).

2.1.2.4. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin önemi ilk olarak lösemi olan çocukların kardeşlerinde lösemi riskinin arttığının gösterilmesiyle dikkate gelmiştir. Hayatın ilk beş yılı içinde monozigot ikizlerin birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde de gelişme riski %25'dir (19). Lösemili bir hastanın kardeşlerinde ise lösemi görülme sıklığı genel popülasyona göre 2-4 kat daha yüksektir. Ailede Li-Fraumeni sendromunun varlığında lösemi riskinin arttığı, bu hastalarda diğer aile üyelerinde meme ve kolon kanseri gelişme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada lösemili hastaların %2,6'sında genetik anormallik saptanmıştır. Bunların %2,3'nün Down sendromu olduğu bildirilmiştir (20). Bu hastalarda lösemi riski 10 ile 20 kat daha fazla olup, yenidoğan döneminde AML, ileri yaşlarda ise ALL daha sık görülmektedir (21). Otozomal dominant kalıtılan bir genetik hastalık olan

nörofibromatozis Tip I'de birçok kanserle birlikte akut lösemilerin de sık görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (22).

Kromozomal kırık sendromları lösemiye eğilimle giden hastalıklar arasındadır. Ataksi telenjektazi progresif nörolojik bozukluk, değişen immün yetmezlik, oküler ve kutanöz telenjektaziyle giden multisistemik bir hastalıktır. olup bu hastalarda bazı kanserlerin sıklığının arttığı bilinmektedir (23). Özellikle çocukluk döneminde, akut, özellikle T hücreli lösemi riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bloom Sendromu ve Fanconi aplastik anemisi de birçok kanserle beraber lösemilerin de sık görüldüğü kromozomal kırık sendromlarındandır (24).

2.1.2.5. Virüsler

Çocukluk çağı lösemilerin etyolojisinde bazı viral infeksiyonların olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan Epstein Barr virüs infeksiyonunun, endemik Burkitt lenfoma ve lösemi, insan T-lenfotropik virüs (HTLV) Tip 1-2'nin erişkin T hücreli ve saçlı hücreli lösemiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (25).

2.1.2.6. İntrauterin infeksiyonlar

İntrauterin infeksiyonlara maruziyetin, 5 yaş öncesinde ALL sıklığında artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda Knox ve arkadaşlarının(26) yaptığı bir çalışmada anneden geçen virüsün bebeği enfekte edip sonrasında da lösemiye neden olduğu öne sürülmüştür.

Bunların yanında aşılamamanın ve anne sütünün lösemiden koruyucu etkisinin olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda anne sütüyle beslenmenin çocukluk çağı kanserlerinden koruduğu gösterilmiştir (27).

2.2 Akut Lenfoblastik Lösemi

2.2.1. Klinik Bulgular

Akut lenfoblastik lösemilerdeki bulgu ve belirtiler; lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyon derecesi ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir. Anemi nedeniyle hastada solukluk, taşikardi, dispne, bazen konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Nötropeni nedeniyle ateş, ağız içinde aftlar ve fırsatçı infeksiyonlar oluşabilir. Trombositopeni ise mukozalarda kanama, peteşi, purpura, bazen iç organ kanamalarına neden olabilir. Hastaların %2 kadarı pansitopeni ile başvurup, yanlışlıkla kemik iliği yetmezliği tanısı alabilirler (28).

Lenfoid sistemi tutulan varsa hastada lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali saptanabilir. Lenfadenopati genellikle ağrısızdır. T hücreli lösemisi olan hastalar mediastinal lenfadenopati ve buna bağlı vena kava superior sendromuyla gelebilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi li hastaların klinik bulguları Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2 .Akut lenfoblastik lösemide klinik ve laboratuvar bulguları (28).

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Görülme sıklığı (%)
Semptom ve fizik muayene bulguları	
Ateş	61
Kanama (Peteşi, purpura)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı (mm³)	
<10.000	53
10.000-49.000	30
>50.000	17
Hemoglobin	
<7	43
7-11.0	45
>11.0	12
Platelet sayısı (mm³)	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
Lenfosit morfoloji	
L1	84
L2	15
L3	1

2.2.2. Tanı

2.2.2.1. Laboratuvar

Tam kan sayımında hemoglobin genellikle orta düzeyde düşük olup normositik normokromik eritrosit morfolojisi izlenir. Lökosit sayısı $>10,000/\text{mm}^3$ ise periferde sıklıkla blast saptanır. Platelet sayısı $<25,000/\text{mm}^3$ olduğunda ise gastrointestinal veya

intrakraniyal ciddi kanamalar görülebilir. Kemik iliği aspirasyonunda genellikle %80-100 oranında blastlar izlenir, megakaryosit bulunmaz. Tanı için %25 oranında blastik hücrenin saptanması gerekir. T hücreli lösemide %5-10 vakada akciğer grafisinde mediastinal kitle görülebilir.

Santral sinir sisteminin lösemik tutulumu olup olmadığının anlaşılması için beyin omurilik sıvısı incelenmelidir. Prognoz ve tedavi açısından önemi tartışmalı olmaklabirlikte mm^3 'deki hücre sayısına göre BOS bulguları 3 gruba ayrılır:

- a. BOS'ta blast yok
- b. BOS'taki blast sayısı<5
- c. BOS'taki blast sayısı>5 veya kranial sinir tutulumu mevcut

2.2.3. Sınıflama

Akut lenfoblastik lösemi, morfolojik, immüfenotipik, sitogenetik olarak sınıflandırılabilir.

Morfolojik Sınıflandırma: Akut lenfoblastik lösemilerin morfolojik sınıflamasında "French American British" (FAB) çalışma grubunun oluşturduğu sınıflama genel kabul görmektedir. Bu sınıflandırma ile ışık mikroskopisi düzeyinde lenfoblastlar 3 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.3). Yapılan çalışmalar FAB sınıflamasının prognostik önemini olduğunu göstermiştir. Akut lenfoblastik lösemi L1 alt tipinin prognozunun diğerlerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (11).

Tablo 2.3. Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflaması (28).

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük, homojen	Büyük, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzgün konturlu, bazen çentikli	İrregüler, sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥1, vakuoler
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Whittaker ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada 278 akut lösemi olgusunun FAB'a göre sınıflandırılmasında 5 hematolog arasında ortak tanı koyma oranını %45,7 olarak bildirmiştir. Bu oran Dick ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada %58 oranındadır. Tüm bu ve buna benzer çalışmalar da sınıflamadaki en büyük güçlüğü nedeni ALL-L1 ile L2'nin ayırımındaki kriterlerin subjektif olmasına bağlanmıştır. L3 blastların tanısında güçlük çekilmemektedir.

Histobiyokimyasal Boyama: Blastların bazı özel boyalarla boyanma özelliklerinden lösemi tiplendirilmesinde yararlanılmaktadır. Bu boyalardan en sık kullanılanlar; periyodik-asit-schiff, miyeloperoksidaz, sudan siyahı boyası, asit fosfataz, nonspesifik esteraz, terminal deoksiniükleotil transferaz ve demir boyalarıdır. Blastların farklı boyanma özellikleri FAB

sınıflamasını desteklemektedir. Tablo 2.4'te ALL'deki lenfoblastların morfolojik özelliklerine göre boyanma özellikleri görülmektedir (28).

Tablo 2.4. Akut lenfoblastik lösemilerde histobiyokimyasal boyanma (28).

FAB	PAS	MYP	TdT	MPO	SB	AF	KAE	A-EST	B-EST	Fe
L1	+/-	+	+	-	-/np	+*	-	+/z	-/z	-
L2	+/-	+	+	-	-/np	+*	-	-/z	-/z	-
L3	+/-	+	+	-	-	+*	-	-	-	-

*: T-ALL'de unipolar pozitif

İmmünofenotiplendirme: ALL sınıflamasında; 1970'lerden bu yana immünofenotiplendirme kullanılmaktadır. İlk olarak bazı lenfoblastların koyun eritrositleri ile rozet oluşturduğu ve bu grubun kliniğinin kötü seyrettiği farkedilmiştir. Sonrasında lökositlerin ortak antijeni (CALLA) tanımlanmış, 1980'lerin başlarında blastların kemik iliğinin hangi dizisinden farklılaştıklarını belirleyen yüzey işaretleme yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (31).

1985'te "Lökosit Diferansiyasyon Antijenleri Çalışma Grubu" yüzey antijenlerinin FAB alt grubu ile ilişkisini inceleyerek; öncül B hücreli ALL'ler (pre-B, erken pre-B), B hücreli ALL'ler, T hücreli ALL, ve AML'nin FAB alt gruplarını tanımlamıştır.

"Cluster of Differentiation" (CD) adı altında standardize edilen insan lökosit antijenlerinin tiplendirmelerinin belirlenmesi için immünoflöresans, immünohistokimya ve akım sitometresi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Herhangi bir işaretleyicinin %20'nin, CD34'ün %10' un üzerinde olması pozitif olarak kabul edilmektedir. Akım sitometresi ile akut lösemilerin immünofenotip sınıflaması için kullanılan monoklonal antikorlar tablo 4, Şekil 2.1 ve 2.2'de gösterilmiştir.

	Erken Pre-B	Pre-B	İmmatür B	Matür B
cIg		■		
sIg			■	■
HLA-DR	■	■	■	■
CD19	■	■	■	■
CD24	■	■	■	■
CD10	■	■	■	
CD20		■	■	■
CD21		■	■	■
CD22	■	■	■	■
CD23				■
CD34	■	■		
TdT	■	■	■	■

Şekil 2.1. Akut lenfoblastik lösemide B lenfosit ve öncülerinin işaretleyicileri (28).

	Lenfoid kök H	Erken T	mid-timik T	Matür T
CD1			■	
CD2		■	■	■
CD3				■
CD4			■	■
CD8			■	■
CD7		■	■	■
TdT	■	■	■	■

Şekil 2.2 Akut lenfoblastik lösemide T lenfosit ve öncülerinin işaretleyicileri (28).

Sitogenetik İnceleme: Tümör hücresindeki kromozomal düzensizlikler ilk defa 19.yüzyılda Von Hanseman tarafından tanımlanmış olup, neoplazinin kökeni ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. 1960'ların başlarında Nowell ve Hungelford tarafından kronik miyeloid lösemide Philadelphia kromozomu tanımlanırken, 1970'lerde ise bantlama teknikleri geliştirilmiştir (32). Günümüzde genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak ALL'lerin %90'dan fazlasında kromozomal bozukluk tespit edilebilmektedir. Akım sitometre, FISH, spektral karyotipleme, komperatif genomik hibridizasyon, mikrogen array analizi kullanılarak kromozomların sayı ve yapısıyla ilgili bozukluklar tespit edilmektedir. Özellikle akım sitometrisi kullanımı ile hücrelerin DNA miktarı tespit edilerek hücrenin hangi fazda olduğu belirlenmektedir. Bu yöntemle belirlenen ve 50'den fazla kromozoma sahip hücrelerin bulunduğu hiperdiploidik ALL vakalarında prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir. Hipodiploidi yani 46'dan az kromozoma sahip ALL vakalarında ise prognoz kötüdür. Yapısal kromozom bozukluklarından translokasyonlar vakaların yaklaşık %40'ında tespit edilmektedir.

Bazı translokasyonların lösemi patogenezinde rol oynadığı ve bazılarının kötü prognozla birlikte olduğu bilinmektedir. Bunlardan t(9;22) ile t(4;11)'nin, ALL'de %3-5 oranında pozitif olduğu ve prognozda önemli olduğu bilinmektedir. Hatta bazı merkezler bu iki translokasyondan sadece birinin bile pozitif olduğu ALL'li hastalarda birinci remisyonda kemik iliği nakli yapılmasını önermektedir (BFM çalışma grubu). Tablo 2.5 ve 2.6'da ALL'deki yapısal ve sayısal kromozomal anormallikler ve prognoz üzerine etkileri görülmektedir (28).

Tablo 2.5. Akut lenfoblastik lösemide sık gözlenen translokasyonlar (28).

Kromozomal Translokasyon	Sıklık (%)	Genetik Değişim	İlişkili Olduğu
t(1;19)(q23;p13.3)	5-6	E2A-PBX1 füzyon	Pre B Hücre, siyah ırkta sık, lökosit sayısı yüksek, SSS tutulumu sık, antimetabolik tedaviyle düşük prognoz
t(9;22)(q34;q11)	3-5	BCR-ABL füzyon	B h. fenotip, ileri yaşta sık, lökosit sayısı yüksek, KT'ye düşük yanıt
t(4;11)(q21;q23)	2	MLL-AF4 füzyon	CD-B h. fenotip, bebeklikte sık, lökosit sayısı yüksek, KT'ye düşük yanıt
t(8;14)(q24;q32.3)	1-2	MYC-IGH füzyon	B h. fenotip, erkek sık, L3 sık, ekstramedüller hastalık sık, intensif tedaviye iki yanıt
t(11;14)(p13;q11)	1	TTG2-TCRD füzyon	T h. fenotip, erkekte sık, ekstramedüller hastalık daha sık
dic(9;12)(p11-12;?p12)	1	?	B h. fenotip sık, erkekte sık antimetabolik tedaviye mükemmel yanıt
t(12;21)(p13;q22)	0.01	Tel- AML1 füzyon	Pre B'lerde sık Mükemmel prognoz

Tablo 2.6. Akut lenfoblastik lösemideki kromozomal anormalliklerin prognoz üzerine etkisi.

Kromozomal Anormallik	5 yıllık sağ kalım oranları (%)
Hiperdiploidi >50 kromozom 47-50 kromozom	80 (65-90) 90 (50-98)
Yaklaşık triploidi	Bilinmiyor, fakat iyi olduğu düşünülüyor.
Yaklaşık tetraploidi	Bilinmiyor ama %60' dan az
Normal diploid, 46 kromozom	80 (65-90)
Hipodiploidi	71 (55-85)
Psödodiploidi	73 (55-85)
t(1;19)	53
t(4;11)	45
t(9;22)	14

2.2.4. Prognostik Faktörler

Akut lenfoblastik lösemilerde tanı anındaki bazı klinik ve laboravutar bulgular prognostik öneme sahiptir. Bu bulgular sayesinde hastanın risk grubu belirlenerek uygun tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Çocukluk çağı ALL'sinde prognostik faktörler; tanı anındaki yaş, lökosit sayısı, immüfenotip, eşlik eden kromozomal anormallikler, tanı anında santral sinir sistemi tutulumu varlığı, indüksiyon tedavisine erken yanıt, minimal rezidü hastalık şeklinde sıralanmaktadır. Cinsiyet, ırk, kemoterapatiklerin farmokinetiği diğer prognostik faktörler arasındadır (33).

Prognozun genel olarak kızlarda erkeklere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bazı protokollerde erkeklere daha yoğun veya daha uzun tedavi verilebilmektedir (34). Erkeklerdeki olumsuz prognozun nedeni olarak testis nüksleri ve ileri yaş, T-immünolojisi ve yüksek lökosit sayısı gibi yüksek risk faktörlerinin daha sık olması gösterilmesine rağmen asıl nedenin ne olduğu net bilinmemektedir (35,36).

Günümüzde en kötü prognozun 1 yaş altında olduğu konusunda birleşmekte, hastalığın bu yaş grubunda yüksek blast yükü, t(4;11) pozitifliği ve CD10 negatifliği gibi belli biyolojik özellikler taşıdığı görülmektedir (37,38). Remisyona giriş diğer yaş gruplarından farklı olmamakla birlikte, santral sinir sistemi tutulumu, erken kemik iliği nüksü ve ekstrameduller nüksler de sık görülmektedir. Uzun süreli olaysız sağkalım (EFS) en fazla %50 olarak bildirildiği için, bu yaş grubuna özgü yoğun protokoller geliştirilmiştir. On yaş üzeri grupta da prognoz kötü olup, BCR/ABL füzyonu ve tanıda yüksek lökosit sayısı gibi bazı olumsuz faktörler sık görülmektedir (39). Adölesanlarda ALL'nin prognozunun kötü olmasının bir nedeni de tedavi toksisitesinin yüksek olmasıdır.

Bazı çalışmalarda nütrisyonel durumun önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Malnütrisyonlu  ocukların kemoterapiyi daha zor tolere ettiği ve daha az dozda alabildiği de belirtilmektedir (40).

2.2.5. Tedavi

Akut lenfoblastik lösemilerde tedavi esas olarak genel bakım, kemoterapi kemik iliği nakli ve diğer (immünoterapi, biyoterapi) tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır. Bu tedavilerin hepsinin ortak amacı; klinik ve hematolojik remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi, SSS profilaksisinin sağlanması, hastalık ve tedavi komplikasyonlarının düzeltilmesidir. ALL'de modern tedavi rejimleri; remisyon indüksiyon, santral sinir sistemi profilaksi/tedavisi, güçlendirme tedavisi ve idame tedavisi olmak üzere dört ana bölümden oluşmaktadır (28).

2.3. Akut Miyeloid Lösemi

Çocukluk  ağında AML yenidoğan ve adölesan dönemindeki hafif bir artışın dışında genellikle tüm yaşlarda aynı sıklıkta görülmektedir. Down sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Kostmann sendromu, Bloom sendromu, Diamond-Blackfan anemisi gibi kalıtsal hastalıklarda AML görülme sıklığı artmaktadır. Akut miyeloblastik lösemi, miyelodisplastik ve miyeloproliferatif hastalıklara, iyonize radyasyona ve kemoterapötik ajanlara ikincil olarak da görülebilmektedir. Nitrojen mustard, siklofosamid, ifosamid, klorambusil, melfalan ve etoposid sekonder AML gelişimine neden olduğunu bilinen ilaçlardır.

2.3.1. Akut Miyeloid Löseminin Klinik Özellikleri

Akut miyeloblastik löseminin klinik bulguları ALL'ye benzerlik (Tablo 2) göstermektedir. Lenfoblastlar ile miyeloblastların farklı morfolojik ve sitokimyasal özellikleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir

Tablo 2.7. Akut lenfoblastik lösemi ve akut miyeloblastik löseminin morfolojik özellikleri (28).

Özellik	ALL	AML
Nükleus kromatini	Yoğun, kümeleşmiş	Gevşek, süngerimsi
Nükleus/sitoplazma oranı	Genelde büyük	Küçük
Nükleolus sayısı	0-2	2-5
Auer cisimciği	Yok	Bulunabilir
Granül	Yok	Bulunabilir
Sitoplazma	Mavi	Mavi-gri
PAS	Pozitif	Negatif (AML M6'da pozitif)
Sudan black	Negatif	Pozitif
Alfa naftil asetat	Negatif	Pozitif (Monoblastlarda pozitif)

2.3.2. Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre AML tanısı için kemik iliğinde %20'den fazla blast olması gerekmektedir (41). AML FAB sınıflaması şöyledir:

- M0-Akut farklılaşmamış lösemi
- M1-Matürasyon olmayan miyeloblastik lösemi

- M2-Matürasyon olan miyeloblastik lösemi
- M3-Akut promiyelositik lösemi (APML)
 - M3-APML mikrogranüler varyantı
- M4-Miyelomonositik lösemi
 - TM4EOS-özellikle eozinofil artışı ile
- M5-Akut monositik lösemi: Orbital granulositik sarkom sık
- M6-Eritrolösemi (Di Guglielmo Hastalığı)
- M7-Megakaryositik lösemi: Down sendromunda sık, miyelofibrozis izlenebilir.

İmmüfenotip Sınıflama: Akut miyeloblastik lösemilerde hücre yüzey proteinlerine karşı gelişen antikörlerin belirlenmesi AML sınıflamasına yardımcı olmaktadır. Tablo 2.8’de AML’deki immüfenotipik sınıflandırma görülmektedir.

Tablo 2.8. Akut miyeloblastik lösemilerdeki immüfenotipik sınıflama

FAB	HLA-DR	CD11b	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	CD41	CD42	CD61	Glikoforin
M1/M2	+				+	+	+				
M3/M3V		+	+		+	+	+				
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+				+
M7	+		+			+	+	+	+	+	
M0			+			+	+				

2.3.3. Moleküler Genetik

- 1. t(8;21)(q22q22) :** Akut miyeloblastik lösemili hastaların %15’inde saptanır. Genellikle FAB M2 morfolojisi gösterir. AML1-ETO füzyon geni olarak adlandırılır.
- 2. Inv(16) ve t(16;16):** Akut miyeloblastik lösemili hastaların %15’inde görülür. Kemik iliğinde anormal eozinofillere ve miyelomonositik farklılaşmaya neden olur. Daha çok AML M4’de izlenir (41).

3. t(15;17)(q21q21): Retinoik asit reseptör α geni (17q21 de RAR α geni) ve PML geni (15q21) arasında dengeli translokasyon sonucu akut promiyelositik lösemi meydana gelmektedir.

Bu moleküler anormalliklerin klinik önemi vardır. Mesela; APL, trans-retinoik asit ile RAR α reseptörü bağlanarak tedavi edilebilir. AML1-ETO veya CBFB-MYH11 saptanması durumunda yüksek doz sitozin arabinozid tedavisi sonrası yüksek oranda uzun dönem remisyon görülebilmektedir (28).

2.3.4. Prognostik Faktörler

Aşağıdaki özellikler AML için kötü prognostik faktörlerdir.

- Lökosit sayısı $>100,000 /\text{mm}^3$
- Monozomi 7
- Sekonder AML
- Fms-benzeri tirozin kinaz/ internal tandem duplikasyonu (FLT 3 ITD)
- İndüksiyon kemoterapisinden sonra minimal reziduel hastalık varlığı

2.3.5. Tedavi

Akut miyeloblastik lösemninin tedavisi genel bakım, indüksiyon ve idame tedavilerden oluşmaktadır. Bazı hastalara kemik iliği nakli gerekebilir. Sitozin arabinozid ve antrasiklinler AML indüksiyon tedavisinin temel ilaçlarını oluşturmaktadır (42). Yeni protokollerde bu ilaçlara ek olarak etoposid, mitoksantron, deksematazon ve 6-tioguanin kullanılmaktadır.

Temel Bakım ve Destek Tedavisi

Akut miyeloblastik lösemideki temel bakım ve destek tedavisi ALL'deki ile benzerdir. Tedavi süresince uygulanan yoğun kemoterapi sonrası hastalarda sepsis ve fungal infeksiyon riski artmaktadır. Bu nedenle febril nötropeni ve infeksiyon halinde gecikmeden geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal tedavi başlamak önemlidir. AML M3 olan hastalar trans-retinoik asit (ATRA) tedavisinden belirgin fayda görmektedirler (43).

2.4. Akut Lösemilerde Ekstramedüller Bulgular

Akut lösemilerde ekstramedüller tutulum ve/veya bulgular görülmektedir. Ekstramedüller lösemi; karaciğer, dalak, lenf nodu dışındaki organların lösemik infiltrasyonudur. Hastalarda bu dokuların direkt tutulumuna veya ikincil olarak etkilenmesine bağlı bulgular görülebilmektedir. ALL ve AML'lilerde ekstramedüller bulguların dağılımı farklılık göstermektedir. Mesela AML'lilerde cilt, yumuşak doku, kemik, SSS ve diş eti bulguları ön plandayken; ALL'lilerde SSS ve testis bulguları daha sık görülmektedir Primer SSS tutulumu ALL hastalarında %5 oranında görülüp; lösemik hücrelerin hematojen yolla santral sistemine ulaşması ya da kranial kemik iliklerindeki hücrelerin direkt invazyonu ile olmaktadır. AML'lilerde SSS tutulumu daha az görülüp diğer gruplara kıyasla AML M4-5 morfolojisinde daha sık rastlanılmaktadır. Özellikle T hücreli ALL ile başvuran hastaların %10'unda anterior mediastende kitle görülebilmektedir (44).

Akut lenfoblastik lösemili erkek çocuklarında testis tutulumu için risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar; T-hücreli ALL olması, tanı anında lökositoz olması ($>20,000/mm^3$), mediastinal kitle varlığı, orta-ciddi hepatosplenomegali, lenfadenopati ve trombositopeni varlığıdır ($<30,000/mm^3$). Sıklıkla testislerde ağrısız şişlik saptanır (28).

Kız çocuklarında overlerin tutulumu nadirdir ve sıklıkla diğer ekstremiteler tutulumlarına eşlik etmektedir.

Lösemili hastalarda böbrek bulguları primer lösemik tutulumla ilgili olabileceği gibi hiperürisemi, kanama ve pyelonefrit gibi durumlara ikincil olarak da görülebilmektedir. Akut lösemide en sık görülen gastrointestinal sistem bulgusu kanama ve tiftir (45). Primer kardiyak tutulum nadir gözlenirken (46), kardiyak belirtiler genellikle kullanılan kemoterapötiklere ve hematolojik anormalliklere ikincil gelişmektedir.

Akut lösemilerde cilt tutulumu konjenital lösemiler haricinde nadir görülmektedir (42). Cilt tutulumu hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi relaps bulgusu da olabilmektedir. Kan tablosu tamamen normal olsa bile akut lösemilerin ilk bulgusunun ciltteki lezyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır (47,48).

Akut lösemiyle başvuran hastaların yaklaşık %20-25'inde tanı anında kemik ağrısı mevcuttur (28). Kemik bulguları periostun primer tutulumuna bağlı olabileceği gibi, kemik kırıklarına veya kemik iliğindeki lösemik infiltrasyona ikincil olarak da görülebilmektedir (49). Bu nedenle spontan kırıkla başvuran hastalar dikkatlice değerlendirilmeli ve bu hastalarda primer lösemik tutulum olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.5. Akut Lösemi ve Göz

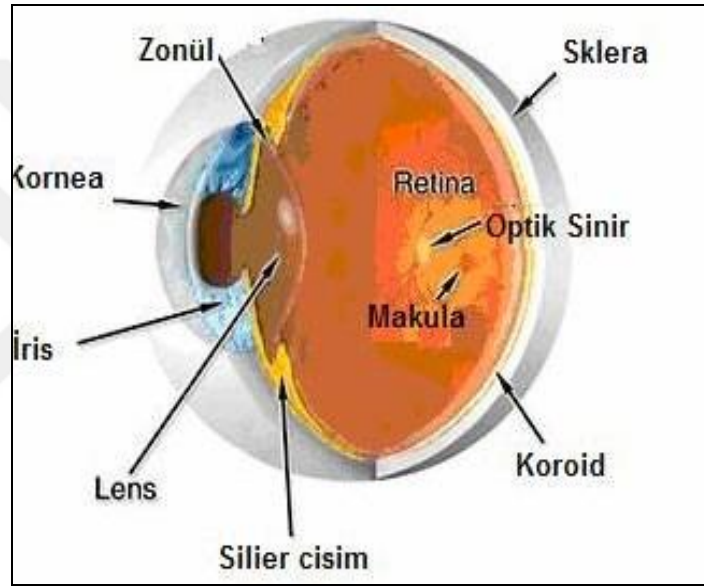
Akut lösemilerin tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde hastaların ortalama yaşam sürelerindeki artış, göz bulgularının görülme sıklığını da artırmaktadır. Bu hastalarda gerek primer, gerekse yapılan tedavilerin yan etkileri olarak göz bulguları görülebilmektedir.

Göz kabaca üç kısımdan oluşmaktadır. Gözün kısımları Şekil 2.3' de gösterilmektedir.

a. Dış Kısım: Kornea, sklera, limbus

b. Orta Kısım: İris, korpus siliare, koroid

c. İç Kısım: Retina, Retinal pigment epiteli (RPE)



Şekil 2.3. Gözün Anatomisi

Akut lösemideki göz bulguları lösemik hücrelerin direkt infiltrasyonuna bağlı olabileceği gibi hematolojik anormalliklere, hipervizkoziteye ve fırsatçı infeksiyonlara ikincil olarak da meydana gelebilmektedir.

Akut lösemide primer göz tutulumu nadirdir (50). Göz bulguları özellikle akut lösemilerin klinik ve hematolojik olarak aktif olduğu dönemlerde görülmektedir (51). Hastalar genellikle gözde kızarıklık, ağrı ve görmede azalma gibi şikayetlerle başvurmaktadır.

Reddy ve arkadaşlarının (52) yaptığı bir çalışmada vakaların çoğunun asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle akut lösemilerde tanı anında ve takiplerinde düzenli göz muayenelerinin yapılması önerilmektedir.

Akut lösemideki göz bulgularının prognozla ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Curto ve arkadaşlarının (53) yaptığı bir çalışmada etkili lösemi tedavisi uygulanmadan önce izlenen retinopatinin prognostik önem taşımadığı belirtilmiştir. Fakat başka bir çalışmada tanı anında göz bulgularının olmasının kötü prognostik faktörlerden biri olduğu gözlenmiştir (54). Bu nedenle bu konuda henüz net veriler olmamakla beraber yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Liebriech'in 1860'larda lösemik retinopatiyi tariflediğinden bu yana, lösemilerde hemen tüm oküler yapıların tutulumu gösterilmiştir. Akut lösemideki göz bulguları tablo 2.9'da görülmektedir.

2.5.1. Retina

Akut lösemilerde gözün en sık etkilenen kısmı retinadır. Retinal bulgular primer ve sekonder olarak görülebilmektedir. Primer retinal tutulum nadir olmakla beraber retinal infiltrasyonun büyüklüğüne göre değişik klinik tablolar ile (retinal destrüksiyon, hemoraji, retinal yırtılma v.b) karşımıza çıkabilmektedir (56). Sekonder retinal bulgular ise sıklıkla anemi, hiperlökositöz ve fırsatçı infeksiyonlara ikincil meydana gelmektedir. Hemorajiler en sık saptanan retinal bulgu olup genellikle anemi ve trombositopeniyle ilişkilidir. Ancak, nadiren de olsa kapiller damarların lösemik tutulumu ile ilişkili olabilmektedir.

Hematolojik bozukluklara (anemi, hiperlökositöz vb.) ikincil meydana gelen iskemi nedeniyle venöz yapılar dilate ve torsiöz hale gelmektedir. Hiperlökositözlu hastalarda kan vizkozitesinin artması sonucu terminal arteriyoller tıkanarak neovasküler yanıt uyarılır (54). Bunun sonucunda hastalarda periferik retinal neovaskülarizasyon görülmektedir. Pamuk ipliği manzarası, mikroanevrizma, pigment epitelyopati diğer retinal bulgulardır.

Tablo 2.9. Akut Lösemideki Göz Bulguları (55)

GÖZÜN BÖLÜMLERİ	BULGU ve SEMPTOMLAR
Göz Kapağı	Şişlik, ektropiyon, mekanik pitozis
Konjonktiva	Kemozis, konjonktival kitle, kıvrıntılı damarlar, konjonktivit
Kornea	Primer keratit veya sekonder, halka ülser, pannus, Kuru göz, epitel defektleri
Orbita	Ekzoftalmus, orbital/preseptal selülit, endoftalmit, dakrosistit
İris, ön kamara, lens	Glokom, üveit, hifema, psödohipopyon, katarakt, heterokromi
Retina	Hemoraji, perivasküler infiltrasyon, retinit, vitröz hemoraji, mikroanevrizma, pamuk ipliği manzarası, periferik neovaskülarizasyon, retinal yırtılma, vasküler tıkanıklık, fırsatçı infeksiyonlar
Koroid	Seröz retina dekolmanı
Optik sinir ve SSS	Bulantı, kusma, letarji, nöbet, diplopi, asemptomatik papilödem, görme kaybı
Diğer	Ön segment iskemisi, lakrimal gland infiltrasyonu, fırsatçı infeksiyonlar
Tedavilere ikincil	
Bisulfan, steroid	Katarakt
Vinkristin	Optik atrofi
Sitozin arabinozid	Korneal toksisite
KİT ve GVHH	Keratokonjonktiva sikka, konjonktivit, korneal ülserasyon, üveitis

2.5.2. Konjonktiva

Akut lösemide primer konjonktival tutulum nadir gözlenirken sekonder konjonktival bulgulara sık rastlanılmaktadır. Konjonktival bulgular ALL'lerde daha sık görülmektedir. Primer tutulum, sıklıkla lamina propriada yama tarzında olmaktadır. Sekonder konjonktival bulgular ise kemoterapiye, infeksiyonlara ve hipervizkoziteye ikincil meydana gelen değişikliklerdir (57).

2.5.3. Kornea ve Sklera

Kornea avasküler yapıda olduğu için primer lösemik tutulum nadir görülmektedir. Hastalarda, infeksiyonlara ikincil iritis ve pannusla beraber ülser, kemoterapiye bağlı olarak da korneal incelme, düzensizlik ve keratinizasyon görülebilmektedir. Lösemilerde skleral tutulum genellikle otopsi bulgusu olarak saptanmaktadır. En sık etkilenen skleral bölge episkleradır (58).

2.5.4. İris ve ön segment

Akut lösemilerde iris ve ön segment tutulumu nadir olup ALL' lilerde daha sık görülmektedir. İris renginde değişiklik, psödohipopiyon, artmış göz içi basıncı ve spontan hifema akut lösemide görülebilecek göz bulgularıdır. Primer iris tutulumu yaygın ya da yamalı tarzda olup intraokuler basıncı artırarak glokoma neden olabilmektedir (59). Hastalığın ilk tanısı ya da relapsın ilk bulgusu olarak ön kamaranın lösemik hücrelerle infiltrasyonu sonucu iritis görülebilmektedir (60). Lösemik infiltrasyona bağlı üveit çok nadir görülmekte ve çocukluk çağındaki üveitlerin ancak %5'ini oluşturmaktadır. Buna karşın akut lösemide üveitin ilk başvuru bulgusu olabileceği de akılda tutulmalıdır (61,62).

2.5.5. Koroid

Akut lösemilerde koroidal tutulum klinik olarak az izlense de, otopsilerde histopatolojik olarak sık rastlanılmaktadır. Primer koroidal tutulum; koroid pleksusta perivasküler, yamalı veya yaygın lösemik infiltrasyon şeklindedir. Sekonder koroidal bulgular ise koroidde atrofi, hipertrofi, hiperplazi, fotoreseptör hüce kaybı, druzen oluşumu ve kistoid retinal ödem şeklindedir. Direkt lösemik tutulum veya ikincil sebeplere bağılı olarak seröz retina dekolmanı sık görülmektedir (63).

2.5.6. Optik sinir

Akut lösemili hastalarda okuler motor bulgu ve papil ödemi beraberinde meningeal tutulumu da akla getirmelidir. Optik sinir primer olarak lösemik hücrelerce tutulabildiğı gibi kafa içi basıncının artmasına ikincil olarak da etkilenebilmektedir (64). Hastalarda tek taraflı körlük, kusma, baş ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir. Optik sinirin direk tutulumunda görme neredeyse hiç etkilenmezken; retrolaminer bölgenin tutulumunda körlük gelişebilmektedir. Optik sinirde görülen bir diğere bulgu optik diskin neovaskularizasyonudur (65).

2.5.7. Orbita

Orbital bulgulara özellikle AML'lilerde sık olarak rastlanılmaktadır. Klinikte proptozis, kapak ödemi ve kemozis saptanmaktadır (66). Orbital tutulum lösemimin ilk bulgusu veya relaps bulgusu olabilir. Miyeloid lösemide orbitadaki yumuşak dokunun lösemik hücrelerce tutulumu kloroma veya granulositik sarkom diye isimlendirilerken, lenfoid

lösemide lenfosarkom diye adlandırılmaktadır (67). Kloroma AML'li hastalarda %4-5 oranında izlenmektedir. Gier ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada prognoz üzerine etkisinin olduğu vurgulanırken; Woods ve arkadaşlarının (69) yaptığı bir başka çalışmada prognoz üzerine çok belirgin etkisi olmadığından bahsedilmiştir. Birçok merkezden yapılan çalışmada; standart AML tedavilerinden farklı tedavi uygulanmasının gerekmediği belirtilmiş olup bu konuda henüz net bir kanı mevcut değildir (70).

2.5.8. Lens

Akut lösemide lensin primer tutulumu çok nadirdir. Sıklıkla hastalık sürecinde ve kemoterapi, özellikle de kortikosteroid kullanımına ikincil olarak görülmektedir. Sıklıkla arka subkapsüler lenste opasiteler görülmektedir (71).

2.5.9. Göz İnfeksiyonları

Lösemik hastalar kemoterapi aldığı dönemlerde ve sonrasında nötropenik seyrettikleri için fırsatçı infeksiyonlara yatkındırlar (72). Bu hastalarda sık gördüğümüz infeksiyonlardan biri olan sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu retinayı invaze ederek nekroz, hemoraji ve eksudatif retinal dekolmana neden olabilmektedir (73,74). Diğer viral etkenler arasında “Herpes simplex, Varisella zoster, Kabakulak virüsü” yer almaktadır. Yine fungal ve bakteriyel infeksiyonlar da okuler infeksiyonlara neden olabilmektedir.

2.5.10 Akut Lösemideki Göz Bulgularının Tedavisi

Akut lösemideki göz tutulumlarının tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve/veya bu tedavilerin kombinasyonu uygulanmaktadır. Bir grup hastada sistemik kemoterapiyle beraber verilen lokal radyoterapinin kullanılabilceği gösterilmiştir. Yine görme kaybının eşlik ettiği optik sinir tutulumunda radyoterapiden fayda görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (75). Akut lösemide gözün etkilenen kısmına göre tedavi seçenekleri ve tedaviye yanıt değişebilmektedir. Mesela konjonktival lösemik tutulumların sistemik kemoterapiye cevabı genellikle iyiyken, orbital tutulumların sistemik kemoterapi ve radyoterapiye rağmen prognozları kötü olabilmektedir. Yüksek doz kemoterapi kullanımının yeterli ve etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (76). Lösemik tutulumla bağılı üveitlerin tedavisinde topikal kortikosteroid, kemoterapi, bilateral okuler radyoterapi önerilmektedir (77). Sonuç olarak göz tutulumu olan lösemilerin tedavisi dikkatle ve hastanın kliniğine göre planlanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1995 ile 2010 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Servisi'nde yeni tanı alarak tedavi edilen 120 akut lösemili vaka çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastalarımızın yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri, varsa hepatomegali/splenomegali, lenfadenomegali ve ekstramedüller tutulum varlığı kaydedildi. Remisyon dönemleri, relaps olmuşsa zamanı ve kaybedilmişse zamanı incelendi. Tanı anında ve hastalık seyrindeki göz bulguları hasta dosyalarından not edildi. Akut lösemiler FAB klasifikasyonuna göre sınıflandırılarak; ALL, AML ve AKL olarak sınıflandırıldı.

Morfolojik olarak FAB sınıflaması, ışık mikroskopisinde Wright boyası ile boyanmış kemik iliği aspirasyon yaymalarından yapıldı. İmmünofenotiplenmeleri standart yöntemlerle akım-sitometri cihazlarında yapıldı. Tüm hastaların konvensiyonel sitogenetik analizi yapıldı. 2003 yılından itibaren hastalarda kromozom analizinin yanı sıra belli bölgeler için (t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23)) FISH analizi yapıldı. Akut lenfoblastik lösemili hastalara 1995-2005 yılları arasında St. Jude Total XIII tedavisi, 2005-2006 yılları arasında ALL BFM 90, 2006'dan günümüze kadar ALL BFM 95 protokolu verilmektedir. Matür B ve T hücreli ALL'lerde 2004 yılı öncesinde NHL BFM 90, 2005 ve sonrasında ise ALL BFM 95 tedavisi verildi. Akut miyeloblastik lösemili hastalara ise 1995-2007 yıllarında AML BFM 93, 2007'den günümüze kadar AML BFM 2004 tedavi protokolleri uygulandı.

Tüm hastalara tanı anında ve takiplerinde görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, direkt ve indirekt oftalmoskopik değerlendirmeyi içeren oftalmoskopik muayenesi yapıldı. Bu muayeneler için biyomikroskop ve indirekt oftalmoskop cihazları kullanıldı. Koopere ve genel durumu iyi olan hastaların fundus fotoğrafları çekildi.

3.1. İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde kategorik verilerin analizleri Khi-Kare ve Fisher-Exact testleri ile, nicel verilerin analizleri Kruskal-Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Tanımlayıcı değerler olarak nicel veriler için aritmetik ortalama \pm standart sapma ve medyan değerleri, nitel veriler için ise frekans ve yüzdeler kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza 1995-2010 yılları arasında akut lösemi tanısı alan ve tanı anında göz değerlendirmeleri yapılan toplam 120 hasta alındı. Hastaların 83'ü (%69,2) ALL, 35'i (%29,1) AML, 2'si (%1,7) AKL tanısı aldı. Tablo 4.1'de hastalarımızın yaş, cinsiyet ve sayı dağılımları görülmektedir.

Tablo 4.1 Akut lösemili hastalarımızdaki sayı, yaş ve cinsiyet dağılımı

	ALL	AML	AKL	Toplam
SAYI (yüzdesi)	83 (%69,2)	35 (%29,1)	2 (%1,7)	120
CİNSİYET				
E	55 (%66,3)	22 (%62,9)	2 (%100)	79 (%65)
K	28 (%33,7)	13 (%37,1)	----	41 (%35)
YAŞ	5,5±3,5	9±5,5	7±2,1	6,6±4,5

4.2. Morfolojik Bulgular

Akut lenfoblastik lösemili hastaların 55'i erkek (%66,3), 28'i kız (%33,7), E/K: 1,9/1 idi. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 5,5±3,5 (dağılım; 1ay-16 yaş) olarak izlendi. Morfolojik incelemede %54'ü L1, %37'si L2, %9'u L3 tipindeydi. Tablo 4.2'de ALL'li hastalarımızın morfolojik ve immünofenotipik dağılımları görülmektedir.

Tablo 4.2. Akut lenfoblastik lösemili hastalarımızın morfolojik ve immünfenotipik Sınıflandırılması

Akut Lenfoblastik Lösemi	Vaka Sayısı (%)
Morfoloji	
L1	45 (54)
L2	32 (37)
L3	8 (9)
İmmünfenotip	
Pre B	40 (47)
B hücreli	28 (33)
T hücreli	12 (14,5)
Karışık	5 (5,5)

Akut miyeloblastik lösemili hastaların ise 22'si (%62,9) erkek, 13'ü (%37,1) kız, E/K:1,6/1 olarak izlendi. Tanı anındaki ortalama yaş $9\pm 5,5$ (dağılım; 1ay-17 yaş) idi. Tablo 4.3'te AML'li hastalarımızın morfolojik dağılımları görülmektedir.

Hem ALL, hem de AML'li hastalarda cinsiyet, morfolojik ve immünofenotipik tiplerin dağılımları arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.3. Akut miyeloblastik lösemili hastalarımızın morfolojik tipleri

Akut Miyeloblastik Lösemi	Vaka Sayısı (%)
Morfoloji	
M1	4 (11,4)
M2	14 (40)
M3	2 (5,8)
M4	4 (11,4)
M5	4 (11,4)
M6	1 (2,9)
M7	6 (17,1)

4.3. Hematolojik bulgular

Akut lenfoblastik lösemili hastalarımızda tanı anındaki ortalama Hb değeri $8,07 \pm 2,5$ g/dl (dağılım; 3,4-15,9), ortalama lökosit sayısı $53,234 \pm 18,341/\text{mm}^3$ (dağılım; 22-470.000), ortalama trombosit sayısı $101.507 \pm 105,249/\text{mm}^3$ (dağılım; 3000-473.000) ve ortalama LDH düzeyi 1165 ± 1135 U/L (dağılım; 170-7290) olarak saptandı.

Akut miyeloblastik lösemili hastalarda ise tanı anındaki ortalama Hb $8,4 \pm 2,07$ g/dl (dağılım; 3,8-12,55), ortalama lökosit sayısı $31,218 \pm 61,180 /\text{mm}^3$ (dağılım; 33-323.000), ortalama trombosit sayısı $55,611 \pm 80,940 /\text{mm}^3$ (dağılım; 7000-381.000), serum LDH düzeyi 992 ± 890 U/L (dağılım; 104-4320) saptandı. İki grup arasında Hb ve lökosit değerleri açısından fark bulunmazken, trombosit değerleri AML'de daha düşük saptandı ($p=0.002$). (Tablo 13'de gösterilmektedir.) Tanı anında ALL'li hastaların % 30'unda ve AML'li hastaların %33'ünde lökosit değerleri $20.000/\text{mm}^3$ üzerinde saptanmıştı. Hem ALL, hem de AML'li hastalarda lökosit sayısı ile göz bulgularının sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Akut lösemili hastalarımızın tanı anındaki ortalama Hb, lökosit ve trombosit değerleri

Kan parametreleri	ALL	AML	p değeri
Hb (g/dl)	$8,07 \pm 2,5$	$8,4 \pm 2,07$	0.557
Lökosit sayısı ($/\text{mm}^3$)	$53,234 \pm 18,341$	$31,218 \pm 61,180$	0.657
Trombosit sayısı ($/\text{mm}^3$)	$101.507 \pm 105,249$	$55,611 \pm 80,940^*$	0.002

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.4. Ekstramedüller bulgular

Toplam 39 ekstramedüller bulgudan %64'ü (n=25) ALL'li, %36'sı (n=14) AML'li hastalarımızda gözlemlendi. Göz ve gastrointestinal tutulumlar AML'de daha sık görüldü. Bu tutulumların sıklığı yönünden AML ile ALL arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sınıra yakın bir değer gözlemlendi (p:0.053). Tablo 4.5'te AML ve ALL'li hastalarımızdaki ekstramedüller tutulumların dökümü görülmektedir.

Tablo 4.5. Akut lösemili hastalarımızdaki ekstramedüller tutulumlar

TUTULAN BÖLGE	ALL	AML	TOPLAM (%)
GÖZ	2	3	5 (%13)
SSS	7	2	9 (%23)
GİS	1	5	6 (%15)
KEMİK	2	0	2 (%5)
BÖBREK	10	2	12 (%31)
DİĞER*	3	2	5 (%13)
TOPLAM	25	14	39 (%13)

*Plevra, perikard, timus

4.5. Relapslar

Akut lösemili hastaların 20 tanesinde relaps gelişti. Bazı hastalarda aynı anda birden fazla relaps olduğu için toplam olarak 36 anatomik bölgede relaps görüldü.

En sık relapslar kemik iliğinde (%51) ve SSS'de (%35) izlendi. Testiste %11, orbitada ise %3 oranında relaps gelişti. İlk relaps ALL'li hastalarda tanı anından itibaren ortalama 19. ayda (dağılım; 1 -89 ay), AML'li hastalarda ise ortalama 10. ayda (dağılım; 2 -24.ay)

görüldü. Başlangıçta göz bulgusu olan hastalarda relaps sıklığı olmayanlara göre farklılık göstermiyordu.

Orbital relaps saptanan tek hastamız başvuru anındaki incelemelere göre ALL-L1 morfolojisinde ve immünofenotipleme sonucu karışık hücreli lösemi ile uyumluydu. Sitogenetik analizi normaldi. Orbital relaps tanı anından 10 ay sonra gelişmişti. Hastanın orbital tutulumla birlikte SSS tutulumu da mevcuttu. Hastaya tanı anında St. Jude Total XIII-I/H tedavi protokolu başlandı, kraniyal RT verildi. Relaps geliştikten sonra ALL-BFM relaps protokolu verilip ardından kraniyospinal (2000cGy kraniyel, 1500cGy spinal) radyoterapi verildi. Hasta gastroenterit sonrası sepsisle dışmerkezde kaybedildi. Tablo 4.6'da hastalardaki relaps dağılımları görülmektedir.

Tablo 4.6. Akut lösemili hastalarımızdaki relapslar

RELAPS YERİ	ALL	AML	Toplam (%)
Kİ	16	3	19 (51)
SSS	10	2	12 (35)
Orbita	1	-	1 (3)
Testis	4	-	4 (11)
Toplam	31	5	36

4.6. Göz bulguları

Akut lösemili hastaların 41'inde (%34,2) çoğunlukla başvuru anında olmak üzere göz bulgusu saptandı. Dokuz hastada hastada göz bulgusu tanı anından sonra gelişti. Bunların dördü relaps sırasında gelişmişti. Bulguların ortalama gelişme zamanı tanı anından sonra 8-

10 aydı. Tüm akut lösemili hastalar incelendiğinde, göz bulgusu olanların lösemi tanı yaşları ortalama $7,95 \pm 4,5$ (dağılım; 1ay-18yaş) olarak bulundu ve göz bulgusu olanların göz bulgusu olmayanlara göre daha ileri yaşlarda lösemi tanısı aldığı görüldü. Ancak bu farklılık sadece AML grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu (Tablo 4.7). Tüm lösemili hastalara bakıldığında izlenen farktan da AML grubu sorumluydu. Bu hastaların 28'inde ALL, 13'ünde AML mevcuttu. Bazı hastalarda birden fazla göz bulgusu saptandığı için toplam 58 göz bulgusu izlendi.

Akut miyeloblastik lösemili hastalarımızda göz bulguları ALL'li hastalarımıza göre daha sık izlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.7). Göz bulguların 16'sı (%40) kızlarda, 25'i (%60) erkeklerde saptandı. Erkek kız dağılımı arasında da istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Tablo 4.7. Göz bulgusu olan ve olmayan akut lösemili hastalarımızın lösemi tipine, yaşa ve cinsiyetlere göre dağılımı.

Akut lösemi(120)	ALL (83)	AML (35)	Erkek (79)	Kız (41)	LÖSEMİ TANI YAŞI		
					ALL	AML	Total
Göz bulgusu olan (41)	28	13	24	17	6,4	10,9	7,9
Göz bulgusu olmayan (79)	57	22	55	24	5,2	7,6	5,9
p değeri	0,121	0,115	0,227	0,225	0,375	0,006	0,04

Göz bulgularının 12'si (%20) primer tutulum şeklindeyken; 46'sı (%80) sekonder gelişmişti (Tablo 17). Bunların 16'sı retinada (2 primer, 14 sekonder), 15'i konjonktivada (1 primer, 14 sekonder), 9'u optik diskte (1 primer, 8 sekonder), 7'si kranial sinirlerde

(2 primer, 5 sekonder), 7'si orbitada (5 primer, 2 sekonder), ikisi koroidde (2 primer) ve biri lenste sekonder bulgu şeklinde gözlemlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Akut lösemili hastalarımızdaki primer ve sekonder göz bulguları

Göz Bulguları	ALL		AML		Akut Lösemiler		
	Primer	Sekonder	Primer	Sekonder	Primer	Sekonder	Toplam
Retina	1	9	1	5	2	14	16
Konjonktiva	1	9	-	5	1	14	15
Optik Disk	1	6	-	2	1	8	9
KS	1	5	1	--	2	5	7
Orbita	1	1	3	1	4	2	6
Koroid	1	-	1	-	2	-	2
Kornea	-	2	-	-	-	2	2
Lens	-	1	-	-	-	1	1
Toplam	6	33	6	13	12	46	58

4.6.1. Göz Bulgusu olan hastalarımızın morfolojik dağılımı

Göz bulgusu olan 28 ALL'li hastadan 14 tanesi L1(%50), 11 tanesi L2 (%39,2), 3 tanesi L3 (%10,8) morfolojisindeydi. İmmüfenotipik olarak bakıldığında göz bulgusu olanların 21 tanesi (%75) B hücreli, 4 tanesi (%14) T hücreli ve 3 (%11) tanesi karışık lösemiydi.

Akut miyeloblastik lösemili hastalarda ise göz bulgusu olanların 5 tanesi AML M2, 3 tanesi AML M1, 2 tanesi AML M5, biri AML M4, biri AML M6 ve diğeri AML M7 idi.

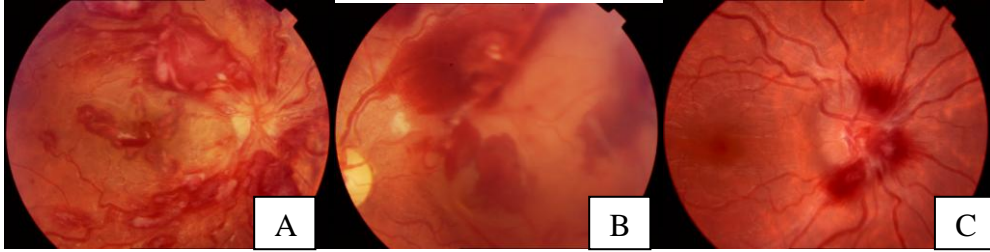
Göz bulgularıyla lösemik morfoloji ve immüfenotipler arasında istatistiksel ilişki bulunamadı.

4.6.2. Retina bulguları

En sık göz bulgusunu toplam 16 hastada olmak üzere retinada saptadık (Tablo 4.8). Bunların ikisi primer retinal tutulum, 14'ü ise sekonder retinal bulgu şeklindeydi (Tablo 4.9). Retinal bulgularla hematolojik parametreler arasında istatistiksel ilişki bulunmadı.

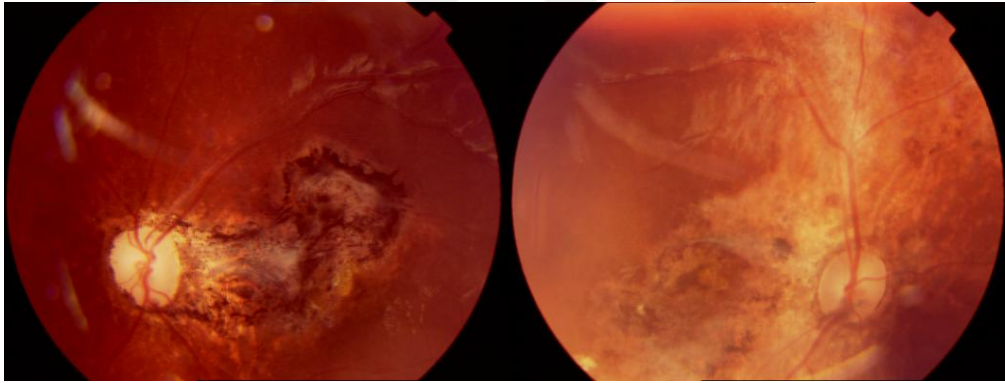
Primer retinal tutulum olanlardan biri 1,5 yaşında erkek hastaydı. Hastanın blast morfolojisi ALL L1, B hücre immüfenotipinde, sitogenetik analizi normal, tanı anındaki Hb değeri 8,4 g/dl, lökosit sayısı 400 bin/mm³, trombosit sayısı 33 bin/ mm³ olarak izlendi. Tanı anında gözde orbitadan başlayan retinanın üst kısmına kadar uzanım gösteren kitle lezyonu ve beraberinde posterior retinal dekolman saptandı. St. Jude Total XIII tedavi protokolu başlanan hastanın göz bulguları terapötik lökoferez ve sistemik kemoterapi ile geriledi. Tanıdan yaklaşık 1 yıl sonra kemik iliği relaps gelişti. Bu dönemde göz değerlendirmesi normaldi. Takibinde hastaya relaps protokolu verilen hasta kemik iliği nakli için yurtdışına yollandı. Primer retinal tutulumu olan diğer hasta ise 14 yaşında kızdı (NO). Dış merkezde osteosarkom tanısı aldıktan 2 yıl sonra akut lösemi ön tanısıyla bize başvurmuştu. Kemik iliği aspirasyon incelemesi, flowsitometri ve sitogenetik analizleri yapılan hastaya AML M5 tanısı konuldu. Sitogenetik analizi normaldi. Bize başvurusunda bulanık görmesi ve kraniyal görüntülemesinde orbitada kitlesi olan hastanın göz muayenesinde beraberinde seröz retinal dekolman saptandı. Hastaya AML BFM 83 tedavisi başlandıktan sonra göz bulguları geriledi. Ancak hasta tedavisinin 3. ayında sepsisten kaybedildi. Sekonder retinal bulgu izlenen 14 hastamızın 10'unda retinal

hemoraji (2 AML, 8 ALL), 2 hastada retinal dekolman (1 ALL, 1 AML) ve 2 hastada retinit (2 AML) görüldü (Tablo 4.9, Şekil 4.1, 4.2).



Şekil 4.1. Akut lösemili hastalarımızın retinal bulguları

A ve B'de retinal hemorajili, C'de retinal dekolman görülmektedir.



Şekil 4.2. Akut miyeloblastik lösemili hastamızın retinasındaki skar görüntüsü

İki hastamızda retinal dekolman görüldü. Hastalardan biri (EG) 15 y erkek hastaydı. Blast morfolojisi AML M2 olan, sitogenetik analizinde t(8;21) saptanan hastanın tanı anındaki Hb değeri 5,1 g/dl, lökosit sayısı 6100/mm³, trombosit sayısı 7000/mm³ olarak geldi. Tanı anında retinal dekolman ile beraber İRH ve orbital granulositik sarkom saptanan hastaya AML BFM 93 protokolu ile beraber kısa süreli yüksek doz metilprednizolon tedavisi verildi. Metil prednizolon tedavisi sonrası göz bulguları tamamen düzeldi (76).

Ancak hasta remisyondayken perfore apendisit nedeniyle memleketinde kaybedildi. Diğer hasta yukarıda bahsedilen primer retinal tutulumu olan 1,5 y erkek hastaydı (AÜ).

Retinit izlenen hastaların her ikisi de AML idi. Bunlardan birinin blast morfolojisi AML M5 tipinde olup sitogenetik analizi normaldi. Lösemi tanı anındaki Hb değeri 11,5 g/dl, lökosit sayısı 39 bin/mm³, trombosit sayısı 77 bin/mm³ olarak saptandı. Tanı anında göz değerlendirmesi normal olan hastaya AML BFM 2004 tedavisi yaşa uygun düzenlemeler yapılarak verildi. İdame tedavisi alınırken CMV retinit tanısı konuldu. Hastanın başlangıçtaki CMV IgM (-), CMV IgG:0,119 iken, retinit geliştiği sırada CMV IgM:(+), CMV IgG:0,610 oldu. Bu dönemdeki CMV PCR:1,7x10⁷ olarak izlendi. Bu sonuçlara göre CMV retinit tanısı konan hastaya 2,5 ay gansiklovir ve ardından göz bulgularının geç iyileşmesi nedeniyle 2 yıl süreyle valgansiklovir tedavileri verildi. Retinası skar ile iyileşen hasta 2 yıldır remisyonunda takip edilmektedir (Şekil 4.2).

Retiniti olan diğer hasta 13 y erkek, blast morfolojisi AML M7 ile uyumlu olup sitogenetik analizi normaldi. Lösemi tanısı aldığındaki Hb değeri 7,2 g/dl, lökosit sayısı 4 bin/mm³, trombosit sayısı 17,2 bin/mm³ olarak saptandı. Tanı anındaki göz değerlendirmesi normal olan hastanın tanıdan 3 yıl sonra 1. kemik iliği relapsı, ilk relapstan 4 ay sonra da 2. kemik iliği relapsı gelişti.

Bu dönemdeki Hb değeri 8,2 g/dl, lökosit sayısı 4bin/mm³, trombosit sayısı 70 bin/mm³ bulundu. IDA-FLAG tedavisi başlanan hastada kandida özofajiti ve etkeni gösterilemeyen retinit izlendi. Hasta ikinci relapstan 4 ay sonra primer hastalığı nedeniyle kaybedildi.

Tablo 4.9. Retinal bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri

Göz Bulgusu	Tanı yaşı/ cinsiyet	Göz bulgusu tanı zamanı	Lösemi tipi/morfolojisi /immünfenotip	Sitogenetik	Hb (g/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trom. (/mm ³)	Tedavi	Son durum
Retinal Bulgularımız									
Primer (1)	1,5,E	Tanıda	ALL L1,B h.	N	8,4	400bin	33bin	ST	R,4yıl
(2)	14,5,K	Tanıda	AML M5	N	8,5	7800	30 bin		K,3ay
Sekonder									
İRH(1)	11, E	Tanıda	ALL L2, Pre B	N	9,7	17 bin	88 bin	BFM95	R,3yıl
(2)	15, E	Tanıda	AML M2	t(8;21)	5,1	6,1 bin	7 bin	BFM93	K
(3)	4, E	Tanıda	ALL L2, Pre B	N	9,7	15 bin	70 bin	ST	R,3,5 yıl
(4)	7, K	Tanıda	ALL L1, B	N	11,2	62,3bin	81 bin	ST	R,3,5 yıl
(5)	5,5, E	KİR, 6. Ay	ALL L2, T	t(11;14)	6,8	543 bin	57,1bin	RP,KİT	R,6 yıl
(6)	13, K	Tanıda	ALL L1, B	N	13,4	5420	367	BFM90	R, 4 yıl
(7)	9, E	2. KİR	ALL L2, karışık	N	10,9	100 bin	174 bin	ST	R, 7 yıl
(8)	5,5, E	Tanıda	ALL L2, B	N	3,5	140 bin	15,3bin	ST	R, 6 yıl
(9)	9, K	Tanıda	AML M1	N	10,2	14 bin	42,6bin	AML2004	R,3,5 yıl
RD (1)	1,5 ,E	Tanıda	ALL L1, pre B	N	8,4	50 bin	34 bin	ST	R, 6 yıl
(2)	15 E	Tanıda	AML M2	t(8;21)	5,1	6,1 bin	7 bin	BFM93	K
Retinit(1)	2, E	İdame	AML M5	N	11,5	39 bin	77 bin	AML2004	R,5 yıl
(2)	13, E	2. KİR	AML M7	N	8,2	4 bin	70 bin	RP	K, 4 ay

4.6.3. Konjonktiva Bulguları

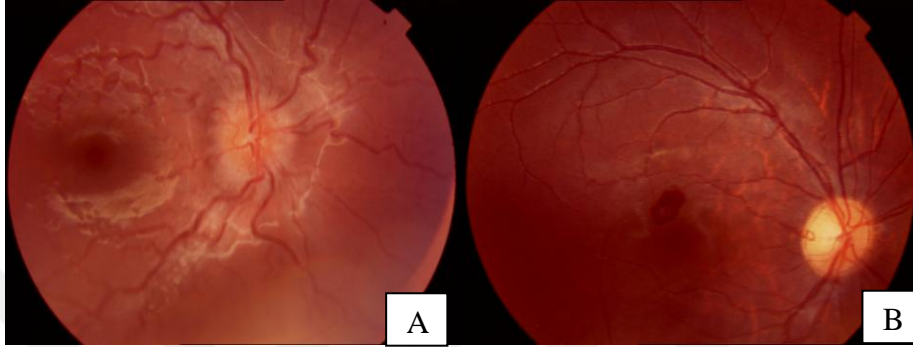
Konjonktival bulgularımız literatüre benzer şekilde genellikle sekonder konjonktival bulgu şeklindeydi (Tablo 4.10). Toplam 15 hastada konjonktival bulgu (10 ALL, 5 AML) saptadık.

Bir hastada primer konjonktival tutulum mevcuttu. Bu hasta 12 yaşında, kız, blast morfolojisi ALL L1 ile uyumlu, immünofenotipik olarak Pre B hücre işaretleyicileri izleniyordu. Sitogenetik analizi normal olan hastanın, tanı anındaki Hb değeri 5,3 g/dl, lökosit sayısı 8100 /mm³, trombosit sayısı 17,3 bin/mm³ olarak saptandı. Tanı anında kulakta saptanan hiperemik lezyondan alınan biyopsi blastik infiltrasyonla uyumlu gelmişti. Hastada aynı zamanda tanı anında her iki konjunktivada lösemik infiltrasyonla uyumlu görünüm saptandı. Patolojik inceleme yapılamadı. St.Jude Total XIII tedavisi başlanan hastanın kontrol göz değerlendirmesi normal olup halen 7 yıldır tedavisi kesilmiş ve remisyonda izlenmektedir. .

Sekonder konjonktival bulgu olarak 14 hastadan dokuzunda konjunktivit (6 ALL, 3 AML), 5 hastada konjonktival kanama (3 ALL, 2 AML) saptadık. Konjunktivit olan hastalarda genelde infeksiyöz konjunktivit (bakteriyel ve viral) mevcuttu. Bunların hiçbirinde etken patojen belirlenmesi için girişimde bulunulmadı. Bir hastada izlenen allerjik konjunktivit lokal antihistaminik tedavi ile düzeldi. Bu hastaların hepsinin kontrol göz değerlendirmeleri normal olup, hastalar remisyonda izlenmektedir. Konjunktival kanama olan 5 hastamızdan sadece ikisinde trombosit sayısı 20 bin/mm³ ün altındaydı. Hastaların travma öyküleri şüpheliydi.

4.6.4 Optik Disk Bulguları

Dokuz hastada optik disk tutulumu gözlemlendi. Bunlardan biri primer tutulum, 8'i sekonder bulgu şeklindeydi (Şekil 4.3, Tablo 4.11).



Şekil 4.3. Akut lösemili hastalardaki optik disk bulgularımız

A. Optik diskte papilödem. B. Optik diskte atrofi

Primer tutulum olan hastamız, ALL L2 morfolojisinde olup immünofenotipik olarak T hücreli lösemi idi. Sitogenetik olarak %10 hücrede Ph kromozomu pozitif, tanı anındaki Hb değeri 4,6 g/dl, lökosit sayısı 2210 /mm³, trombosit sayısı 361 bin/mm³ olarak saptandı. Tanı anında hastanın optik sinir tutulumu ve papilödem ile beraber SSS tutulumu da mevcuttu. Hastaya NHL BFM 90 tedavi protokolü başlandı, protokolde yer alan kraniyal radyoterapi erken döneme çekilerek verildi. Takibinde göz değerlendirmesi normal olan hasta 4 yıldır sorunsuz izlenmektedir.

Tablo 4.10. Konjonktival bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri

Göz Bulgusu	Tanı yaşı/ cinsiyet	Göz Bulgusu tanı zamanı	Lösemi tipi/morfolojisi /immünfenotip	Sitogenetik	Hb (g/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trom. (/mm ³)	Tedavi	Son durum
Konjonktival Bulgular									
Primer (1)	12, K	Tanıda	ALL L1, Pre B	N	5,3	8,1 bin	33000	ST	R, 5 yıl
Sekonder									
Kanama (1)	10, K	Tanıda	ALL L1, Pre B	N	4,5	4,7 bin	17,3 bin	BFM 95	R, 4yıl
(2)	10, E	Tanıda	ALL L2, karışık	N	11,7	140 bin	52,4 bin	BFM 95	R, 6 yıl
(3)	4,5, K	Tanıda	ALL L2, pre B	N	6,1	2,3 bin	11 bin	BFM 95	R, 5 yıl
(4)	6,5, K	Tanıda	AML M2	t(8;22)	10,2	13,5 bin	106 bin	AML2004	R,3 yıl
(5)	6,5, K	Tanıda	AML M2	N	9,16	6,4 bin	42,6 bin	AML2004	R,1,5 yı
Konjonktivite(9)									

Tablo 4.11. Optik disk bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri

Göz Bulgusu	Tanı yaşı/ Cinsiyet	Göz Bulgusu tanısı	SSS tutulumu	Lösemi tipi/morfolojisi /immünfenotip	Sitogenetik	Hb (g/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trom. (/mm ³)	Tedavi	Son durum
Optik disk										
Primer (1)	5, E	Tanıda	+	ALL L2, T	Ph(+)	4,6	2,2 bin	361 bin	BFM90	R,4 y
Sekonder										
PÖ (1)	11, E	Tanıda	+	ALL L2, T	Ph(+)	5,7	15 bin	140 bin	BFM90	R,6y
(2)	13, K	Tanıda	+	ALL L2, Pre B	N	8,18	1,3 bin	54,3bin	ST	K,3ay
(3)	12, K	Tanıda	-	ALL L1, B	N	6	38 bin	172 bin	BFM 95	R,2y
(4)	4,5, K	Tanıda	-	ALL L1, B	N	8,2	19 bin	30 bin	ST	R,5y
Hemoraji(1)	10, E	Tanıda	-	ALL L1, Pre B	N	4,5	4,2 bin	52,4bin	BFM 95	R,4y
Atrofi (1)	13, K	Tanıda	-	AML M1	N	9,16	6,3 bin	17,8bin	AML2004	R, 2,5
Diger (1)	14, E	Tanıda	-	AML M6	inv16	6,3	0,8 bin	74 bin	AML2004	R, 3y
(2)	10, E	Tanıda	-	ALL L3, B	t(8;14)	6,1	1,4 bin	26,4bin	BFM 95	R, 4y

4.6.5. Kraniyal sinir bulguları

Yedi hastada kraniyal sinir tutulumu görülüp bunların ikisi primer tutulum, 5'i sekonder bulgu şeklindeydi (Tablo 4.12).

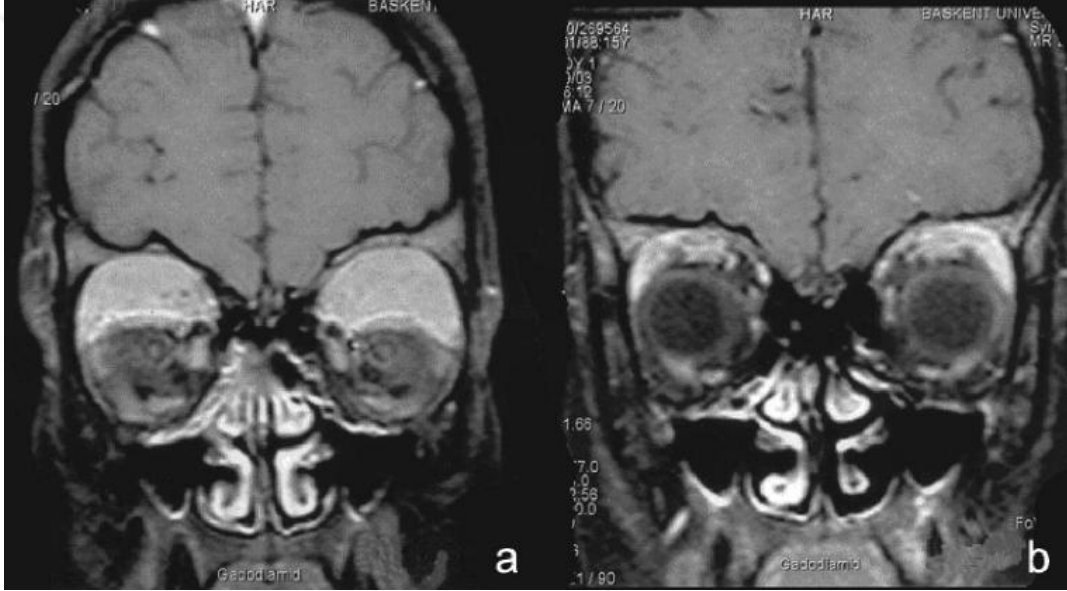
Primer tutulum olan her iki hastada da lösemi tanısı sırasında Horner sendromu mevcuttu. Her iki hastanın da başka ekstramedüller tutulumu saptanmamıştı. Bunlardan biri 8 y erkek hastaydı. Blast morfolojisi AML M4 tipinde olup sitogenetik analizinde inv (16) pozitif olarak saptandı. Lösemi tanısında Hb değeri 8,8 g/dl, lökosit sayısı 6000/mm³, trombosit sayısı 48 bin/mm³ olarak izlendi. Hastaya AML BFM 83 tedavisi verildi. Tedavisi 10 yıl önce tamamlanan hastanın takibindeki göz değerlendirmeleri normaldi. Diğer hasta 3 yaşında erkekti. Blast morfolojisi ALL L1 tipinde ve immünofenotipik olarak B hücreli olan hastanın, sitogenetik analizi normal sınırlardaydı. Lösemi tanısı sırasında Hb değeri 7,89 g/dl, lökosit sayısı 7850/mm³, trombosit sayısı: 66bin/mm³ olarak izlendi. Hastaya St. Jude Total XIII tedavi protokolu verildi. Kontrol göz değerlendirmeleri normal olup 5 yıldır remisyonda izlenmektedir.

4.6.7. Orbital Bulgular

Orbital bulguların 4'ü primer tutulum şeklindeyken, 2'si sekonder bulgu şeklindeydi (Tablo 4.13).

Primer orbital bulgularımızdan biri 1,5 yaşında erkek hastaydı. Beraberinde primer retinal tutulumu da olan hastadan (AÜ) yukarıda bahsedildi. Diğer primer orbital tutulumu olan 8 yaşındaki kız hastanın blast morfolojisi AML M2 ile uyumlu, sitogenetik analizinde, t(8;21) saptandı. Lösemi tanısındaki Hb değeri 8,4 g/dl, lökosit sayısı 30 bin/mm³,

trombosit sayısı 45 bin/mm³ olarak izlendi. Tanı anında orbital granulositik sarkomu olan hastaya AML BFM 2004 başlandı. Takibinde göz bulguları gerileyen hasta idame tedavisi alıyor. Primer orbital tutulumu olan bir diğer hastamız 15 yaşında erkek hastaydı. Bu hastanın bilateral orbitanın üst kısmında ve sağ temporal kemik skuamoz parçaya uzanım gösteren kitlesi mevcuttu. Hastadan (EG) beraberinde retinal dekolmanı saptanması nedeniyle yukarıda bahsedildi (Şekil 4.4) (76). Diğer bir hasta ise 14,5 y kızdı. Bu hastanın (NO) primer orbital tutulumla beraber primer retinal tutulumunun da olması nedeniyle yukarıda bahsedildi.



Şekil 4.4. Orbital granulositik sarkomlu hastanın tedavi öncesi (a) ve sonrası (b) orbital MR görüntüleri

4.6.8. Koroidal bulgular

2 hastada koroidal bulgu saptadık. Her ikisinde de koroidal tutulum sonucunda seröz retina dekolmanı mevcuttu. Hastaların birinde ALL L1, diğerinde AML M5 saptanmıştı. Tedavi sonrası göz değerlendirmeleri normal olan hastalar remisyonda izlenmektedir (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Kranial sinir bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri

Göz Bulgusu	Tanı yaşı/ cinsiyet	Göz Bulgusu tanısı	Horner Sendromu/ SSS tutulumu	Lösemi tipi/morfolojisi /immüfenotip	Sitogenetik	Hb (g/dl)	lökosit (/mm ³)	Trom. (/mm ³)	Tedavi	Son durum
Kranial sinir										
Primer (1)	8y E	Tanıda	+/+	AML M4	inv16	8,8	6 bin	48 bin	BFM93	R,10y
(2)	3y E	Tanıda	+/-	ALL L1, B	N	7,8	7,8bin	66 bin	ST	R, 5 y
Sekonder (1)	15y E	KİR	-/-	ALL L1, B	N	7,5	ÇY	36 bin	ST	R,4
(2)	3,5y E	2.KİR (ilaç)	-/-	ALL L1, B	N	6,7	14 bin	11 bin	RP	K,4 ay
(3)	2,5y K	KT 2. ay	-/-	ALL L1, Pre B	47xx	8,15	5,9 bin	68 bin	BFM 95	R, 2y
(4)	2,5y K	KT 4. ay*	-/-	ALL L2, karışık	t(4;11)	5,8	347 bin	150bin	BFM90,	R,6
(5)	5y E	KT	-/-	ALL L1, pre B	N	7,1	19 bin	53 bin	KİT	R,3

Tablo 4.13. Orbital ve koroidal bulguları olan akut lösemili hastalarımızın özellikleri

Göz Bulgusu	Tanı yaşı/ Cinsiyet	Göz Bulgusu tanısı	SSS Tutulum	Lösemi tipi/morfolojisi /immüfenotip	Sitogenetik	Hb (g/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trom. (/mm ³)	Tedavi	Son durum
Orbital										
Primer (1)	1,5y E	Tanıda	-	ALL L1, Pre B	N	8,4	400 bin	33 bin	ST	K
(2)	8y K	Tanıda	-	AML M2	N	8,4	30 bin	45 bin	BFM2004	İT
(3)	15y E	Tanıda	-	AML M2	t(8;21)	5,1	6,1 bin	7 bin	BFM93	K
(4)	14,5y K	Tanıda	-	AML M5	N	10,9	0,4 bin	29 bin	BFM2004	K
Sekonder (1)	4,5y K	Tanıda-*	+	ALL L1, B hücreli	N	8,2	19 bin	30 bin	ST	R, 5
(2)	7y E	Tanıda-*	+	AML M1	N	10	28,4bin	186 bin	BFM2004	R,5
Koroid										
Primer (1)	1,5 E	Tanıda	-	ALL L1, Pre B	N	8,4	400 bin	33 bin	ST3	K
(2)	15y E	Tanıda	-	AML M2	t(8;21)	5,1	6,1 bin	7 bin	BFM93	K

*İzole proptozis ile başvuran ve kranial-orbital görüntülemesi normal olan hastalar

4.6.9. Kornea ve lens bulguları

2 hastada sekonder korneal bulgularımız mevcuttu. Biri ALL L1, diğeri ALL L2 olan hastaların her ikisinde de kemoterapi toksisitesine bağlanan korneal epitelyum defekti saptandı. Hastalar halen remisyonda izlenmektedir.

Bir hastada sekonder lens bulgusu olarak kemoterapotiklere bağlı olduğu düşünölen subkapsöler katarakt saptandı. Blast morfolojisi ALL L1 tipinde olan hasta ALL BFM 95 tedavisi aldı. Son 5 yıldır remisyonda izlenmekte olan hastanın kontrol göz değeriendirmeleri normaldi.

Sonuç olarak hastaların primer ve sekonder göz bulguları ALL ve AML'de dağılım farklılığı göstermemektedir.

4.6.10. Göz bulgularımız ve relapslar

Göz bulgusu olan 6 hastada eşlik eden SSS tutulumu da mevcuttu. Bunlardan ikisi izole proptozis, biri primer kraniyel sinir tutulum ve üç hastada da optik disk bulgusu (biri primer, ikisi sekonder) şeklindeydi. Relapslar ile göz tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. 5 hastada, kemik iliğı relaps geliştiğı dönemde göz bulgusu saptandı. Bunlardan üçünde sekonder retinal bulgu (ikisinde İRH, birinde retinit) ve iki hastada sekonder kraniyel sinir tutulumu gözlendi (Tablo 4.9, 4.13).

4.6.11. Göz bulgularımız ve hematolojik parametreler

Akut lösemideki ortalama Hb, lökosit ve trombosit değeriilerinin göz bulgularıyla ilişkisi bulunamadı. Sonuçlar Tablo 4.14'te görölmektedir.

Tablo 4.14. Göz bulgusu olan ve olmayan akut lösemili hastalarımızdaki hematolojik parametrelerin kıyaslanması

Akut lösemi (118)	Ortalama Hb değeri (g/dl)	Ortalama lökosit sayısı (/mm ³)	Ortalama trombosit sayısı (/mm ³)
Göz bulgusu olan (41)	7,7	38.358	78
Göz bulgusu olmayan (77)	8,4	35.378	98
p değeri	0,158	0,435	0,335

4.6.12. Göz bulgularımız ve kaybedilen hastalar

Göz bulgusu olup kaybedilen 6 hastanın lösemi tanısı konulduktan sonra ortalama 18. Ayda (1-110. Ay ortalama 2.ay) kaybedildiği izlendi. Yaşayanlarla kaybedilenler arasında göz bulguları açısından istatistiksel olarak farklılık görülmedi.

Tablo 4.15. Kaybedilen akut lösemili hastalarımız ve göz bulguları

Tanı yaşı/ cinsiyet	Göz bulgusu tanı zamanı	Saptanan Göz Bulgusu	Eşlik eden Relapslar	Lösemi tipi/morfolojisi /immünfenotip	Hb (g/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trom. (/mm ³)	Tedavi
15,E	Tanıda	Primer orbital, koroid	-	AML M2	5,1	6,1 bin	7 bin	BFM93
14,5,K	Tanıda	Primer orbita,retina	-	AML M5	10,9	0,4 bin	29 bin	ST
1,5,E	Tanıda	Primer orbital, koroid,retina	-	ALL L1, Pre B	8,4	400 bin	33 bin	ST3
13,K	Tanıda	Sekonder optik disk ödem	SSS	ALL L2, Pre B	8,18	1,3 bin	54,3 bin	BFM93
3,5,E	2. KİR	Sekonder KS	2 kez Kİ	ALL, L1, B	6,7	14 bin	11 bin	ST
13,E	2. KIR	Sekonder retina enf.	2 kez Kİ	AML M7	8,2	4 bin	70 bin	RP

5. TARTIŞMA

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere bağlı olarak yaşam süresinin artmasıyla çocukluk çağı lösemilerinde komplikasyonlar daha sık gözlenmeye başlanmıştır. Bu hastalardaki göz bulguları blastların direkt infiltrasyonuna veya hastalığın seyrindeki sorunlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Akut lösemilerdeki göz bulgularını inceleyen kısıtlı sayıda makalede de modern tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla sekonder göz bulgularının sıklığı bildirilmektedir (54). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olmakla birlikte, tüm hastaların tanı anındaki ve hastalık seyrinde oluşan göz bulguları deneyimli oftalmologlarca, aynı merkezde izlendiği için prospektif çalışmalara yakın değerde olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzun yaş ve cinsiyet dağılımı normal olmasına karşın, AML'li hastaların oranı (yaklaşık %30) literature göre yüksekti (%15-20) (28). Bunun nedeni lösemili hastaların genellikle hastanemize dış merkezlerden refere edilmesi olabilir.

Russo ve arkadaşlarının (78) yaptığı bir çalışmada akut lösemiyle başvuran 180 çocuğun okuler bulguları incelenmiş, AML'li hastalarda göz bulgularının ALL'lilere oranla daha sık olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda spesifik göz lezyonları olan hastalarda nonspesifik göz lezyonu olan ve göz bulgusu hiç olmayan gruba kıyasla daha sık kemik iliği ve SSS relapsı geliştiği görülmüştür. Sonuç olarak da spesifik göz lezyonları varlığında SSS ve kemik iliği relapslarının daha sık görülmesi nedeniyle ortalama yaşam süresinin bu hastalarda daha düşük olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da AML grubunda göz ve gastrointestinal sistem tutulumları daha sık görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sınıra yakın bir değeri gözlendi (p: 0.053). Çalışmamızda göz bulgularıyla relaps sıklığı, morfolojik veya immün fenotip ve cinsiyet dağılımı arasında ilişki bulunamadı.

Tanı anında primer göz tutulumu olan 10 hastamızdan (4 OGS, 2 retinal tutulum, 2 kraniyal sinir tutulumu, birer konjonktiva ve optik disk tutulumu) sadece dördü kaybedilmiştir. Bu 4 hastanın üçünde OGS, diğerinde ise retinal tutulum mevcuttu. Bu durum vaka sayısı çok kısıtlı olmasına karşın, OGS olan hastaların prognozunun diğer primer tutulumu olanlara göre daha kötü olabileceğine işaret etmektedir. Hem ALL, hem de AML’li hastalarda lökosit sayısı ile göz bulgularının sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Başlangıç lökosit sayısı hastalığın yaygınlığını gösteren bir bulgu olup, tanı anındaki lökosit değerinin prognozu etkilediği bilinmektedir. Bu açıdan göz bulgularının varlığının lökosit sayısı ile ilişkisinin olup olmadığının bilinmesi prognozu belirlemede yardımcı olabilir. Ancak, bizim çalışmamızda bu yönde bir veri elde edilememiştir. Tam bir sonuca varabilmek için çok merkezli, daha çok olgunun incelendiği çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Akut lösemide prognostik faktörlerin bilinmesi hem hastanın tedavi protokolunu düzenlemede hem de hastanın ortalama yaşam süresini öngörmeye yol gösterici olmaktadır. Modern tedavi rejimlerinin uygulanmasıyla eskiden önemli olan bazı prognostik faktörler önemini kaybetmektedir. Bu noktada hastaların tedavilerine ve takiplerine yol gösterici yeni risk faktörlerinin belirlenmesine gereksinim duyulmaktadır. 1976’nın başlarında Ridgway ve arkadaşlarının (79) yaptığı bir çalışmada akut lösemiyle başvuran 657 çocuğun %9’unda göz bulgusu saptanmış, bu bulgular arasında yine en sık retinal hemoraji izlenmiştir. Gözde lösemik tutulum saptanan 29 hastanın çoğunun Kİ relapsıyla birlikte olduğu, BOS’u değerlendirilmesinde 27’sinde meningeal tutulum olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların hiçbiri o yıllarda kemoterapi protokollerinde yer almadığı için SSS profilaksisi almamışlardır. Bizim çalışmamızda, hastalarımızdan yedisinde (%17; üç optik disk tutulumu, ikişer orbita ve kraniyel sinir) tanı anında göz bulgularıyla birlikte SSS tutulumu da mevcuttu. Sadece bir hastamızda orbital relaps

izlenmişti ve beraberinde SSS tutulumu da mevcuttu. Bu sonuç etkin SSS profilaksisinin primer göz tutulumunu engellediğine işaret edebilir. Ancak kesin kaniya varmak için daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

Curto ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada gözde lösemik tutulumu olan 38 hastadan 32'sinin okuler remisyona girdiği ancak bu okuler remisyona giren hastaların 6'sında okuler relaps olduğu görülmüş. Bu nedenle okuler tutulum varlığında daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür. Bu sayede sadece görmenin değil hastanın ortalama yaşam süresinin de iyiye gideceği belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızın verileri bunu doğrulamamaktadır. Primer tutulumu olan 10 hastamızın sadece dördü kaybedilmiş, hiçbirinde okuler tutulum yeniden gözlenmemiştir.

Ohkoski ve arkadaşlarının (54) yaptığı bir çalışmada 131 akut lösemili çocuğun 63'ünde göz bulgusu saptanmış ve bunların 28'i 84 ay süresince takip edilmiştir. Göz bulgusu olanların 5 yıllık sağ kalım oranları %21,5 iken, göz bulgusu olmayanların 5 yıllık sağ kalım oranları %45,7 olarak saptanmış. Göz bulgusunun varlığının kötü prognostik faktör olduğu düşünülmüş. Bizim çalışmamız böyle bir fark olduğunu destekler nitelikte değildi.

Akut lösemilerde yaşın prognoz üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur (81). Bizim çalışmamızda göz bulgularının daha ileri yaşlarda lösemi tanısı alan çocuklarda daha sık olduğunu saptadık. Akut lenfoblastik lösemilerde göz bulgusu olan grubun lösemi tanı yaşı (6,4 yıl) olmayan gruba göre (5,2) daha ileri olmasına karşın istatistiksel farklılık yoktu. Akut lenfoblastik lösemide yaş kuvvetli bir prognostik faktördür. Genelde 2 yaş-10 yaş arası ALL yönünden daha iyi olarak kabul edilmektedir. Ancak, göz bulgusu olan ve olmayan hastalarımızın tanı anındaki ortalama yaşları bu aralık içindedir. Yine de yaşın artışı göz bulgularında artmaya neden olmuştur. Ancak her iki grupta da prognoz yönünden

bir fark bulunamamış olması göz bulgusu olsa da hasta yaşının daha önemli bir faktör olduğuna işaret etmektedir.

Akut miyeloblastik lösemili hastalarda ise göz bulgusu olanların yaşları (10,9'a karşı 7,6) istatistiksel önem gösteren bir şekilde fazlaydı ($p=0.006$). Yaşın AML'li hastalarda prognoz üzerine belirgin bir etkisi bulunmadığı bildirilmektedir (28). Bizim çalışmamızda da göz bulgularının varlığının daha ileri yaşlarda tanı alan lösemilerde izlenmesinin prognozla ilişkisi olmadığını gördük. Ancak neden tanı yaşı ileri olanlarda daha fazla göz bulgusu izlendiğini açıklayamadık. Yapılacak çok merkezli çalışmalarla bu konuda da daha güvenilir bilgiler elde edilebilir ve yorum yapılması sağlanabilir düşüncesindeyiz.

Literatürde göz bulguları olan akut lösemili çocuklarda SSS ve Kİ relapslarının daha sık görüldüğü ve bu nedenle yaşam sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir (78). Bizim hastalarımızda göz bulgusu olan akut lösemili hastalarla göz bulgusu bulunmayan grup arasında relaps ve yaşam süreleri açısından farklılık izlenmedi. Bu durum riskli hastalarımızda SSS profilaksisinin ve kemik iliği naklinin hızla uygulanmasından kaynaklanabilir. Yapılan bir çalışmada başlangıçta göz bulgusu olan hastalarda relaps sıklığı olmayanlara göre daha sık bulunmasına karşın, çalışmamızda böyle bir sonuç elde edilememiştir (82).

Akut lösemide gözün en sık etkilenen kısmının retina olduğu bilinmekle beraber damarların kıvrımlı hal alması ve hiperviskozite nedeniyle intraretinal hemorajiler gözlenebilmektedir (55). Reddy ve arkadaşlarının (83) yaptığı bir çalışmada akut lösemiyle başvuran yaşları 13-71 arasında değişen 127 hastanın göz bulguları incelenmiş, bu hastalarda en sık görülen göz bulgusunun retinal bulgular olduğu ve bunlar arasında da retinal hemorajinin sık olduğu görülmüştür. İntraretinal hemorajisi olan akut lösemili hastaların göz bulgusu olmayan hastalara kıyasla trombosit sayısı daha düşük ve beyaz

küre sayısı daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle akut lösemideki göz bulgularının lökosit ve trombosit sayısı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da en sık göz bulgusunu toplam 16 hastada olmak üzere retinada saptadık (Tablo 18). Bunların ikisi primer retinal tutulum, 14'ü ise sekonder retinal bulgu şeklindeydi (Tablo 17). Ancak biz ne primer ne de sekonder retinal bulgularla hematolojik parametreler, özellikle beyaz küre ve platelet sayısı arasında istatistiksel ilişki saptamadık. Çalışmamızı destekler şekilde Özkan ve arkadaşlarının (84) yaptığı bir çalışmada 42 akut lösemili çocuğun 24'ünde göz bulgusu saptanmış, ancak göz bulgusu ile hematolojik parametreler arasında ilişki izlenmemiştir. Etiyopya'da yapılan başka bir çalışmada akut lösemilerde lösemiye ikincil komplikasyonlara bağlı göz bulgularının daha sık izlendiği, bu bulguların çoğunluğunu da retinal hemorajilerin oluşturduğu belirtilmiş (85). Bizim çalışmamızda da retinal bulgular arasında en sık olan retinal hemorajilerdi.

Çavdar ve arkadaşlarının (86) yaptığı bir çalışmada 1963 ile 1983 yılları arasında izlenen 121 AML'li hastadan ekzoftalmus, kemozis ve orbital kitleyle başvuran 33 hastada OGS saptanmış, OGS olan ve olmayan hastalar arasında hematolojik parametreler açısından farklılık saptanmazken, ortalama yaşam süresinin OGS olan grupta olmayan gruba göre belirgin kısa (28.7 aya karşın 8.7 ay) olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle OGS'nin prognozu kötüleştirdiğini öne sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada OGS'un erkeklerde ve Afrika kökenlilerde daha sık olduğu bildirilmiştir (87). Bu iki yayın nedeniyle OGS'un ırklar arasında farklı dağılım gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Ancak, Türkiye'den yapılan başka çalışmalarla bu veri desteklenmemiştir. Bizim çalışmamızda da hasta sayımız kısıtlı olduğundan bu farklılığı izlemedik. Ancak OGS olan 4 hastamızdan ikisini primer hastalığı nedeniyle kaybetmiş olmamız, prognozun kötülüğü yönündeki fikri destekler niteliktedir. Türkiye'de OGS sıklığı konusunda yapılacak çok merkezli çalışmaların bu konuya ışık tutucu olabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak; akut lösemili çocuklardaki göz bulgularının lösemilerin tipleri, immüfenotipik ve morfolojik sınıflandırması, relaps ve ekstramedüller tutulum varlığı, cinsiyet ve hematolojik parametrelerle ilişkisi saptanmadı. Ancak göz bulgusu olan akut lösemili hastaların daha ileri yaşlarda tanı aldığı görüldü. Bu açıdan daha çok vakayı içeren çok merkezli çalışmalar yol gösterici olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda primer ve sekonder göz bulguları, cinsiyet ve lösemi tipine göre farklılık göstermemekte, fakat ileri yaşlarda daha sık görülmektedir. Akut lösemi tanısı konan hastalarda bu özelliğe dikkat edilmelidir.
- 2) Akut myeloblastik lösemili hastalarda göz bulguları istatistiksel fark olmamasına rağmen ALL'ye göre daha sık saptandı. Bu konuda daha çok olguyu içeren çok merkezli çalışmalar yol gösterici olacaktır.
- 3) Çalışmamızda lökosit ve trombosit sayısı ile primer ve sekonder göz bulgularımız arasında istatistiksel farklılık saptamadık. Bu durum erken dönemde yapılan lökoferez ve zamanında uygulanan kan ürünü replasmanlarına bağlı olabilir. Yeni tanı alan hastaların başlangıçta yakın takip edilmesi göz komplikasyonlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz.
- 4) Çalışmamızda dört hastada primer orbital tutulum izlendi. Bu hastalardan üçünü kaybettik. Primer orbital tutulumun prognozu kötü etkiyerek ortalama yaşam süresini azaltabileceğini düşünmekteyiz. Ancak istatistiksel olarak fark saptamadık. Bu durum hasta sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.
- 5) Primer göz tutulumu olan hastaların tedavisiyle ilgili çeşitli öneriler bulunmakla beraber henüz net bilgiler mevcut değildir. Biz yaptığımız çalışmada göz tutulumunun varlığının direkt prognoz üzerine olumsuz bir etkisini gösterememekle beraber bu konuda yapılacak çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Poplack DG, Morgolin JF. Management of common cancers of childhood. In Poplack DG edit. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philadelphia, Saunders. 1997: 409-504.
2. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, et al. Leukemic retinopathy, relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology*. 1989; 96: 860-864.
3. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol*. 1983; 27: 211-232.
4. Margolin JF, Poplack DG, et al. ALL. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd edition. Philadelphia 1997: 409-447.
5. Pui CH, Kane JR, Cridt WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia*. 1995; 9: 762-769.
6. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States, sex, race and 1 year age specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995; 75: 2186-95.
7. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. A Murat Tuncel ed. Türkiye Kanseri Kontrolü. Ankara, 2007; 707: 161-71.
8. Bhatia S, Robinson LL. Epidemiology of leukemia in childhood. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA, Eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2005; 24: s1081-1100.
9. Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukemia. *Br J Cancer*. 1991; 63: 424-429.

10. Silverman BL, Salla SE. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA, Eds. Hematology of infancy and childhood, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 2005; 26: 1135-1166.
11. Auvinen A, Hakulinen T, Groves F. Haemophilus influenza type B vaccination and risk of childhood leukemia in a vaccine trial in Finland. Br J Cancer. 2000; 83: 956-8.
12. Kinlen LJ, Petridou E. Childhood leukemia and rural population movements, Greece, Italy, and other countries. Cancer Causes Control. 1995; 6: 445-450.
13. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. International Incidence of Childhood Cancer, JARC Scientific Publications Lyon, JARC. 1988; 87.
14. Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, et al. Prenatal x-rap exposure and childhood cancer in twins. N Engl J Med. 1985: 1312,541-545.
15. Bizzozero OJ Jr, Johnson KG, Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki. N Engl J Med. 1966; 20: 1095-101.
16. Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: A case control study. Am J Public Health. 1995; 85: 249-252.
17. Aksoy M, Erdem S, Dincol G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. Blood. 1974; 44: 837-41.
18. Tucker MA, Meadows AT. et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. J Natl Cancer Inst. 1987; 78: 459-64.
19. Buckley JD, Buckley CM, Breslow NE, et al. Concordance for childhood cancer in twins. Med. Pediatr Oncol. 1996; 26: 223-229.
20. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer. 1991; 63: 993-999.

21. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol.* 2000; 110: 512-24.
22. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukemia/lymphoma. *Br J Cancer.* 1994; 70: 969-972.
23. Hecht F, Hecht BK. Cancer in ataxia-telangiectasia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 46: 9-19
24. German J, Bloom D, Passarge E. Bloom's syndrome, surveillance for cancer in affected families. *Clin genet.* 1977; 12: 162-168.
25. Kim D, Ko Y, Suh Y, Koo H, Huh J, Lee W. Characteristics of Epstein-Barr virus associated childhood non-Hodgkin's lymphoma in the Republic of Korea. *Virchows Arch.* 2005; 447: 593-6.
26. Knox EG, Stewart A, Kneale G. Childhood leukemia and mother-foetus infection. *Br J Cancer.* 1980; 42: 158-161.
27. Davis MK, Savitz D, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988; 2: 365-368.
28. Lanskowsky P. Leukemias. In: P. Lanskowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th ed.* Churchill Livingstone, New York, 2005; 14: 416-430.
29. Whittaker JA. Leukemia classification. A study of the accuracy of diagnosis in 456 patients. *Br J Haematol.* 1979; 41: 177-184.
30. Dick Fr. Childs C. The morphologic classification of ALL in child. *AM J Clin Pathol.* 1986; 86: 503-506.
31. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1993; 82: 343-62.

32. Schumacher HR. Acute leukemia approach to diagnosis. Schumacher HR ed. Igaku-Shoin Ltd, New York, 1990.
33. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001; 97: 1211-8.
34. Hammond D, Sather H, Nesbit M, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1986; 14: 124-134.
35. Miller DR, Leikin SL, Albo VC, et al. Three versus five years of maintenance therapy are equivalent in childhood acute lymphoblastic leukemia. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 316-25.
36. Chessells JM, Bailey C, Richards SM, Intensification of treatment and survival of all children with lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *Lancet*. 1995; 345: 143-8.
37. Chen CS, Sorenson PHB, Domer PH, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood*. 1993; 81: 2386-93.
38. Chessells JM, Harrison CJ, Kempinski H, et al. Childhood Leukemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukemia of infancy: report from MRC Childhood Leukemia working party. *Leukemia*. 2002; 16: 776-84.
39. Crist W, Pullen J, Boyett J, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents: clinical and biologic features predict a poor prognosis. A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 34-43.
40. Rreilly Y, Odame I, McColl JH, et al. Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia? *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16: 225-30.

41. Bennet C, Hsu K, Look TA. Myeloid leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA, Eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2005; 27: 1177-1210.
42. Rowe JM. What is the best induction regimen for acute myelogenous leukemia? *Leukemia*. 1998; 12: 9-16.
43. Fenaux P, Chomienne C, Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2001; 14: 153-74.
44. Reiter A, Schrappe M, et. al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994; 9: 3122-33.
45. Alioglu B, Avci Z, Ozcay F, Arda S, Ozbek N. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2007; 4: 364-8.
46. Malbora B, Ozyurek E, Yildirim SV, Avci Z, Ozbek N. Cardiac involvement in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 6: 476-81.
47. Malbora B, Senel E, Avci Z, Ozbek N. Purpuric nodules and macules on the scalp of an 18-month-old boy. *Skinmed*. 2010; 5: 305-6.
48. Senel E, Köse OK, Güleç AT, Avci Z, Ozbek N, Seçkin D. Multiple violaceous nodules in a neonate. *Arch Dermatol*. 2009; 3: 321-6.
49. Alioglu B, Tuncay IC, Ozyurek E, Avci Z, Ozbek. Bone fracture: an unusual presentation of acute megakaryoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 1: 62-9.
50. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, et al. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107: 697-700.

51. Soyly M, Tanyeli A, Özdemir N, et al. Ocular involvement of childhood leukemias. *Turk J Ped* 1994; 36: 35-41.
52. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukemia. *Acta Ophthalmol*. 1998; 76: 700-3.
53. Curto Mlo, Zingone A, Aquaviva A, Bagnulo S, Calculli L, Cristiani L, et al. Leukaemic infiltration of the eye: results of therapy in a retrospective multicentric study. *Med Pediatr Oncol*. 1989; 17: 134-9.
54. Ohkoski K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76: 651-5.
55. Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. 2004; 7: 663-72.
56. Primack JD, Smith ME, Tyghsen L, et al. Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995; 32: 253-6.
57. Swartz M, Jampol LM. Comma shaped venuler segments of conjunctiva in choronic granulocytic lekuemia. *Can J Ophthalmology*. 1975; 4: 458-61.
58. Goto K, Sugita M, Okada K, et al. Recurren episkleritis associated with adult T cell leukemia. *Br J Ophthalmology*. 1993; 77: 743-44.
59. Wolintz AH, Goldstein JH, Seligman BR, Rosner F, Wesely AC, Lee SL. Secondary glaucoma in leukaemia. *Ann Ophthalmol*. 1971; 3: 1211-13.
60. Hatvani I, Balazs E. Isolated leukemic iritis in childhood. *Klin Monbl*. 1988; 6: 703-5.
61. Ayliffe W, Foster CS, Marcoux P, Upton M, Finkelstein M, Legmann A. Relapsing acute myeloid leukaemia manifesting as hypopyon uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1995; 3: 361-4.

62. Soylu M, Ozdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 1997; 5: 197–202.
63. Kincaid MC, Green Rr. Ocular and orbital involvement leukaemias. *Syrv Ophthalmol.* 1983; 27: 211-32.
64. Mateo J, Abarzuza R, Nunez E, Cristobal JA. Bilateral optic nerve infiltration in acute lymphoblastic leukemia in remission. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007; 3: 167-70.
65. Anderton L, Amoaku WM, Noble BA. Retinal and optic disc neovascularization in leukaemia. *Acta Ophthalmol.* 1994; 6: 752-6.
66. Murthy R, Vemuganti GK, Honavar SG, Naik M. Extramedullary leukemia in children presenting proptosis. *J Hematol&Oncol.* 2007; 10: 1186-1752.
67. Brown LM, Daeschner C, Timms J, et al: Granulocytic sarcoma in childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Neurol.* 1989; 5: 173-8.
68. Gier HE, Gelber RD, Carnitta BM, et al. Prognostic factors in childhood acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 1026-32.
69. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley, et al: Intensively timed induction therapy followed by autologous or allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndorm: a Children' s Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1448-1457.
70. Bisschop MM, Revesz T, Bierings M, et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2001; 15: 46-9.
71. Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond).* 2004; 7: 663-72.
72. Cogan DG. Immunosuppression and eye disease. *Am J Ophthalmol.* 1977; 83: 777–88.

73. Meredith TA, Aaberg TM, Reeser FH. Rhegmatogenous retinal detachment complicating CMV retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1979; 87: 793–6.
74. Bauml CR, Levin AV, Kavalec CC, Petric M, Khan H, Read SE. Screening for cytomegalovirus retinitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 11: 1186-92.
75. Murray KH, Paolino F, Goldman JM, Galton DA, Grindle CF. Optic nerve head infiltration in acute leukemia in children, an indication for emergency optic nerve radiation therapy. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 26: 101-4.
76. Ozyurek E, Alioglu B, Coskun M, Ozbek N. Successful use of short-course high-dose methylprednisolone in a child with acute myeloblastic leukemia (FAB M2) and myeloid tumor. *Leuk Lymphoma.* 2006; 5: 923-5.
77. Garrido Colino C, Mateos Gonzalez M, et al. Ocular infiltration in the anterior chamber in a female infant with acute non-lymphoblastic leukaemia. *Anales Espanoles de Pediatria.* 2001; 55: 69–72.
78. Russo V, Scott IU, Querques G, Stella A, Barone A, Delle Noci N. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol.* 2008; 4: 619-23.
79. Ridgway EW, Jaffe N, Walton DS. Leukemic ophthalmopathy in children. *Cancer.* 1976; 38: 1744-9.
80. Curto ML, Zingone A, et al. Leukemic infiltration of the eye: Results of therapy in a retrospective multicentric study. *Med Pediatr Oncol.* 1989; 17: 134-9.
81. Rubnitz JE, Razzouk BI, Riberio RC. Acute myeloid leukemia. In: Pui CH. eds. *Childhood Leukemia.* 2th ed. USA, 2006; 19: 499-540.
82. Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M, Zimmermann M, Ritter J, Creutzig U. Primary myelosarcomas are associated with a high rate of relapse, report on 34 children from the acute myeloid leukaemia-Berlin-Frankfurt-Münster studies. *Br J Haematol.* 2000; 4: 863-6.

83. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 1: 81-5.
84. Ergür Ö, Ergür A, Elibol O, Topaklara A, Gültekin A. Çocukluk çağı lösemilerinde oküler tutulumun önemi. *Ret. Vit.* 1996; 3: 614-618.
85. Alemayehu W, Shamebo M, Bedri A, Mengistu Z. Ocular manifestations of leukaemia in Ethiopians. *Ethiop Med J.* 1996; 4: 217-24.
86. Cavdar AO, Babacan E, et al. High risk subgroup of acute myelomonocytic leukemia (AMML) with orbito-ocular granulocytic sarcoma (OOGS) in Turkish children. Retrospective analysis of clinical, hematological, ultrastructural and therapeutical findings of thirty-three OOGS. *Acta Haematol.* 1989; 2: 80-5.
87. Zimmerman LE, Font RL. Ophthalmologic manifestations of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma). The third Pan American Association of Ophthalmology and American Journal of Ophthalmology Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1975; 6: 975-90.