

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ
HASTALARDA İMATİNİB MESİLAT
TEDAVİSİNİN OSTEOPOROZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet GÖRGEL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emin KAYA**

MALATYA-2009

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ
HASTALARDA İMATİNİB MESİLAT
TEDAVİSİNİN OSTEOPOROZA ETKİSİ**

Dr. Ahmet GÖRGEL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emin KAYA**

MALATYA-2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-35
KRONİK MYELOİD LÖSEMİ	3
TARİHÇE	4
EPİDEMİYOLOJİ	4
ETİYOLOJİ	4
PATOGENEZ	5
PATO FİZYOLOJİ	6
KLİNİK	9
LABORATUAR	11
SİTOGENETİK	18
MOLEKÜLER YÖNTEMLER	20
TANI	21
AYIRICI TANI	21
PROGNOZ	23
TEDAVİ	25
SONUÇ	35
GEREÇ VE YÖNTEM	36-37
BULGULAR	38-40
TARTIŞMA	41-46
SONUÇ	47-48
ÖZET	49-50
SUMMARY	51-52
KAYNAKLAR	53-58

SİMGELER VE KISALTMALAR

KML: Kronik Myeloid Lösemi

Ph: Philadelphia

BCR: Breakpoint Cluster Region

ABL: Abelson leukemia

CALLA: Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen

KMML: Kronik Myelomonositik Lösemi

LDH: Laktik Dehidrogenaz

LAP: Lökosit Alkalen Fosfataz

PNH: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

FISH: Floresans in situ hibridizasyon

RT-PCR: Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

KNL: Kronik Nötrofilik Lösemi

PRV: Polisitemia Rubra Vera

ET: Esansiyel Trombositoz

IM: İdiyopatik Myelofibrozis

HHT: Homoharringtonine

³²P: Radyoaktif Fosfor

rIFN- α : Rekombinant İnterferon-alfa

GVHD: Graft-Versus-Host hastalığı

HLA: İnsan lökosit antijeni

GVL: Graft Versus lösemi

G-CSF: Granülosit-Koloni uyaran faktör

CMV: Sitomegalo virüs

EBV: Epstein-Barr virüs

PDGF-R: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü

IRIS: International Randomized study of Interferon- α plus cytarabine versus STI571 (imatinib) in patients with newly-diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia

M-CSF: Makrofaj-Koloni uyaran faktör

RANK: Nükleer faktör- κ B aktivasyon reseptörü

ŞEKİLLER

Şekil 1: BCR-ABL füzyon geni oluşumuyla sonuçlanan translokasyon.	5
Şekil 2: Periferik kan yaymasında olgunlaşma sürecindeki myeloid elemanlar.	7
Şekil 3: Periferik yaymada belirgin lökositoz.	12
Şekil 4: Hem eozinofilik hem de bazofilik granüllü immatur myeloid hücre.	13
Şekil 5: KML blastik fazda periferik kanın blast hücreleriyle infiltrasyonu.	14
Şekil 6: Kemik iliğinde myeloid hiperplazi.	15
Şekil 7: Kemik iliğinde myeloid seri/eritroid seri oranı artışı.	15
Şekil 8: Kemik iliğinde bir araya gelmiş halde mikromegakaryositler.	16
Şekil 9: Kemik iliğinde retikülin boyasıyla gösterilen fibrozis.	16
Şekil 10: Pseudo-gaucher hücresi.	17
Şekil 11: Kemik iliğinde blast infiltrasyonu.	17
Şekil 12: Karyotip analizinde Ph kromozomunun gösterilmesi.	19
Şekil 13: Yeni tanı kronik faz KML olgusunda temel tedavi yaklaşımı.	35
Şekil 14: İmatinible tedavi edilen hastalarda hipofosfatemiye yol açan olaylar.	45

TABLÖLAR

Tablo 1. Sokal'a göre KML risk skoru.	24
Tablo 2. Hasford'a göre KML risk skoru.	24
Tablo 3. KML' de tedaviye yanıt kriterleri.	25
Tablo 4. Gruplar arasında karşılaştırılan parametreler.	38
Tablo 5. Olguların cinsiyete göre gruplara dağılımı ve yaş ortalamaları.	39
Tablo 6. Alt gruplarda idrar Ca ve idrar P düzeylerinin karşılaştırılması.	40
Tablo 7. Gruplar arasında vertebra ve femur T skorlarının karşılaştırılması.	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Myeloid Lösemi (KML), 9. ve 22. kromozomlar arasındaki karşılıklı translokasyon ile karakterize klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır.

Myeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan KML, kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi, periferik kanda çoğunluğu olgun myeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı ve splenomegali ile kendini gösterir. Hastalık genellikle üç fazlı bir seyir izler. Başlangıç aşaması kronik faz olarak adlandırılır. Zaman içerisinde akselere faza ve bir terminal blastik kriz fazına ilerler (1). KML tanısı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte, karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresans in situ hibridizasyon (FISH) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle BCR-ABL füzyon geninin tesbit edilmesi sonucu konur.

KML tedavisinde uzun yıllar busulfan ve hidroksiüre başta olmak üzere bazı sitotoksik ajanlar ve diğer tedavi yöntemleri kullanılmış fakat palyasyon hedefinin ötesine geçilememiştir. Ancak 1970'li yıllardan itibaren hematopoetik kök hücre nakli ile hastalığın tedavisinde kür şansı doğmuştur. Medikal tedavide ise interferon kullanımı ile birlikte düşük riskli bazı hastalarda sitogenetik yanıt ve yaşam süresinin uzatılmasından söz edilebilir olmuştur (2). KML tedavisinde ulaşılması amaçlanan nokta; hastalarda hematolojik, sitogenetik hatta moleküler remisyonu sağlamak ve devam ettirmektir. Hastalığın küratif tedavisinin allojenik kemik iliği ya da kök hücre nakli olmasına rağmen, bu işlemlerin mortalite ve morbiditesi, donör bulma

güçlüğü gibi nedenlerden dolayı KML tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri ön plana geçmeye başlamıştır. Günümüzde imatinib, kronik faz KML hastalarının tedavisinde ilk seçenek halini almıştır.

İmatinib' in en sık gözlenen yan etkileri sıvı retansiyonu ve gastrointestinal irritasyondur. Hastaların çoğunun imatinibi iyi tolere ettiği görülür ve rutin elektrolit taraması esnasında birbiriyle tutarlı metabolik anormalliklerin olmadığı bildirilmiştir (3). İmatinib tedavisi esnasında nadir de olsa görülebilen yan etkilerden biri serum kalsiyum ve D vitamini düzeylerindeki azalmayla ilişkili olarak ortaya çıkan hipofosfatemidir (4). Kemik homeostazının sürdürülmesi için, osteoblastlar tarafından gerçekleşen kemik oluşumu ile osteoklastlar aracılığıyla yapılan kemik rezorpsiyonu arasındaki denge önemlidir (5). İmatinib tarafından inhibe edilen tirozin kinaz, aynı zamanda osteoblast ve osteoklast işlevleri için de önemli bir enzim olduğundan dolayı uzun dönem imatinib kullanan hastalarda kemik metabolizması üzerinde yapım ya da yıkım lehine değişiklikler beklenebilir.

İmatinib tedavisi alan KML hastalarında yapmayı planladığımız çalışmanın amacı; imatinib kullanımının hastalarda, kontrol grubuna göre osteoporoz üzerine olan etkisini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

Kronik Myeloid Lösemi (KML); Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositoz ve İdiyopatik Myelofibrozis ile birlikte Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar adı verilen bir grup içinde yer alan ve erişkin çağdaki tüm lösemilerin % 7-15'ini (6) oluşturan hematopoetik bir hastalıktır. Bu gruptaki diğer hastalıklara sahip kişilerden farklı olarak KML hastalarının büyük çoğunluğunda, 9. ve 22. kromozomlar arasında karşılıklı translokasyon sonucu ortaya çıkan ve Philadelphia (Ph) kromozomu adıyla bilinen karakteristik bir kromozomal anormallik mevcuttur. Farklılaşmanın bütün aşamalarındaki myeloid elemanların artmış proliferasyonu ile karakterize bir klonal kök hücre bozukluğu olan bu hastalık (7), kemik iliği ve periferik kandaki immatur myeloid hücrelerin oranına göre kronik, akselere ve blastik faz olarak isimlendirilen üç evrede değerlendirilir. Klinik olarak başlangıçta asemptomatik olmakla birlikte hastalar genellikle ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi yakınmalarla başvururlar ve fizik muayenede splenomegali belirgin bir özelliktir. Tanı Ph kromozomunun varlığı ile konur. Tedavide allojenik kök hücre nakli ve imatinib kullanılmaktadır.

TARİHÇE

İlk bildirilen KML olgularının 1848 yılına rastlamasına rağmen bugünkü anlamda ilk klinik tanım 1924'te yapılmıştır (8). 1960 yılında Nowell ve Hungerford tarafından Kronik Myeloid Lösemili hastalarda anormal bir kromozom saptanmıştır. İnsan kanserleri ile ilişkisi tesbit edilen ilk kromozomal bozukluk olan ve daha sonra keşfedildiği şehrin ismiyle Philadelphia (Ph) kromozomu olarak anılan 9. ve 22. kromozomlar arasındaki bu translokasyon, kromozomal bantlama tekniğindeki ilerlemeler sayesinde 1973'te Rowley tarafından gösterilmiştir. 1980'li yıllarda yapılan araştırmalar, karşılıklı translokasyona bağlı olarak, 9. kromozom üzerindeki "ABL" proto-onkogeni ile 22. kromozom üzerindeki "BCR" geninin birleşmesi sonucu oluşan "BCR-ABL" füzyon geninin, KML hastalarında kök hücre çoğalmasını arttıran ve programlanmış hücre ölümünü inhibe eden tirozin kinaz aktivitesine sahip bir protein kodladığını ortaya koymuştur. Hastalığın moleküler temeline ışık tutan bu bilgiye dayanılarak 1990'lı yılların ortalarından itibaren tirozin kinaz inhibisyonuna yönelik geliştirilmeye başlanan ilaçlarla günümüzde KML, potansiyel tedavi edilebilir bir hastalık olarak karşımızdadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Kronik Myeloid Lösemisinin yıllık görülme sıklığı, karakteristik sitogenetik anormalliğin tanımlandığı 1973 yılından günümüze doğru geldiğinde hafifçe azalmaktadır. 1973 yılında 100.000 kişide 1,9 iken 1999'da 100.000'de 1,5 (9). Hastalık 2'ye karşı 1,2 olmak üzere erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Çocukluk çağında ortaya çıkan lösemilerin % 5'inden azını oluşturan ve daha agresif seyirli olan Juvenil KML istisna olmak üzere, KML görülme sıklığı 20 yaşından itibaren hafifçe artar. Kırklı yaşların ortalarına kadar devam eden yavaş artış bu dönemden sonra hızlanır ve yaşamın 5.- 6. on yılı içinde en üst seviyesine ulaşır.

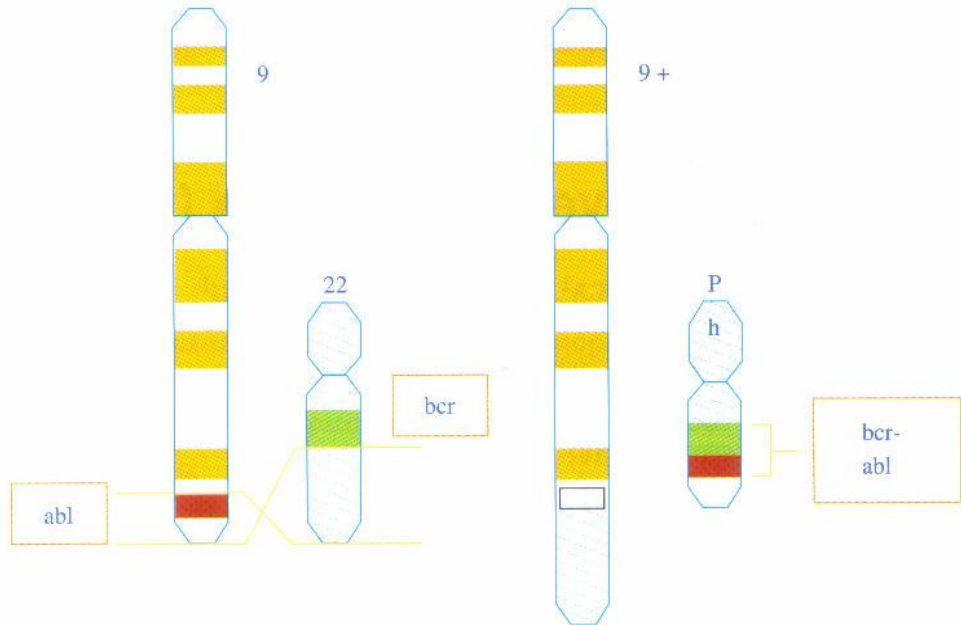
ETİYOLOJİ

Olguların büyük çoğunluğunda sebebi bilinmeyen hastalığın etiolojisinde yüksek doz iyonize radyasyona maruziyet dışında kesin tesbit edilmiş bir faktör yoktur (10). Ancak iyonize radyasyona maruz kalma, sadece KML gelişimi için spesifik bir etken olmayıp diğer lösemilerin ortaya çıkışında da suçlanan bir etiyojik faktördür. Ayrıca hastalığın oluşumunda herhangi bir katkısı olmamasına rağmen sigara kullanımının blastik dönüşümü hızlandığı gösterilmiştir.

PATOGENEZ

Myeloid hücrelerin malign ekspansiyonundan kaynaklanan bir hematopoetik kök hücre bozukluğu olan KML' de (11), olguların % 95'den fazlasında lösemik hücrelerde karakteristik bir kromozomal değişiklik vardır. Philadelphia (Ph) adı verilen bu anormal kromozom, 9. kromozomla karşılıklı translokasyon sonucu uzun kolunun bir bölümü değişmiş olan 22. kromozomdur (Şekil 1).

Dokuzuncu kromozomda "c-ABL" hücrel proto-onkogeni bulunur. Bu proto-onkogenin nükleotid dizisi, farelerde lösemik transformasyona yol açan Abelson murine leukemia genindeki v-ABL nükleotid dizisinin homologudur. Normal c-ABL proto-onkogeninin ürünü, zayıf tirozin kinaz aktivitesi gösteren ve "P 145" olarak adlandırılan bir proteindir. KML hastalarında görülen sitogenetik anormallikte; 9. kromozom üzerindeki abelson proto-onkogeni (ABL), 22. kromozoma aktarılır. Yirmi ikinci kromozomdaki kırılmalar, 5 ila 6 kilobazlık çok sınırlı bir DNA bölgesinde meydana geldiği için kırılma noktalarının yoğunlaştığı bölge, 'breakpoint cluster region' anlamında BCR geni olarak isimlendirilir (12). Kırılma ve translokasyonun gerçekleştiği kısım olan 22. kromozomdaki BCR geninin fonksiyonu bilinmemektedir.



Şekil 1: BCR-ABL füzyon geni oluşumuyla sonuçlanan translokasyon.

Translokasyon sonucu ortaya çıkan BCR-ABL füzyon geninin ürünü, molekül ağırlığı 210.000 dalton olan "P 210" proteindir. Bu yeni protein, c-ABL proto-onkogeninin ürünü olan P 145 proteinine göre belirgin olarak daha güçlü tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı kabul edilen BCR-ABL füzyon proteinlerinin, normal proteinlerle karşılaştırıldığında artmış fosforilasyon kapasitesine sahip olduğu ve hematopoetik kök hücrelerin KML fenotipine dönüşmesini sağladığını kanıtlayan çalışmalar vardır. Lösemik dönüşüme yol açan moleküler olaylar tam anlaşılmamış olmakla birlikte, BCR-ABL füzyonuyla oluşan P 210 proteininin, güçlü tirozin kinaz aktivitesiyle, immatur hematopoetik hücrelerde dönüşümü ve çoğalmayı indüklediği ve apoptozu suprese ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (13).

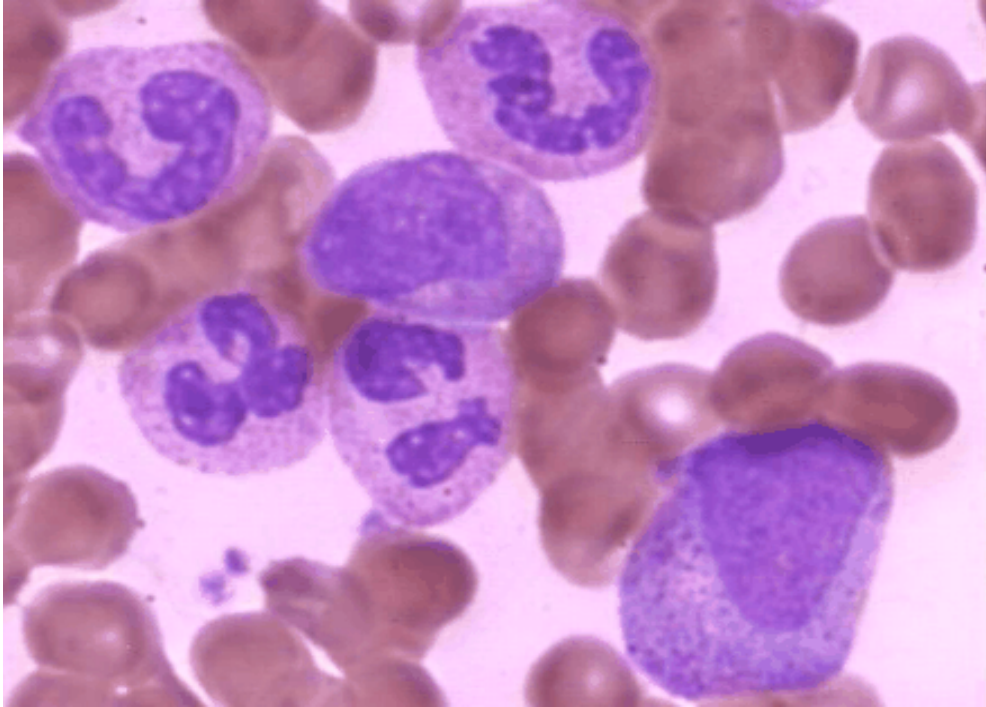
Hastalığın gelişimi için BCR-ABL füzyon geni varlığının yeterli olup olmadığı belirsizdir. Son zamanlarda, lösemi geliştirmeksizin kanlarında düşük seviyelerde BCR-ABL füzyon geni bulunduran normal kişiler gösterilmiştir (14).

KML'li hastaların fibroblast kültürlerinde Ph kromozomunun bulunmaması ve tek yumurta ikizlerinde sadece KML'li kardeşte bu kromozomun görülmesi, bozukluğun edinsel olduğunun kanıtlarıdır. Ph kromozomu yalnız myeloid seri hücrelerinde değil, megakaryositik ve eritroid seri elemanlarında, ayrıca olguların bir kısmında B lenfositlerde de bulunur. Hatta bazı olgularda T lenfositlerin küçük bir bölümünde Ph pozitifliği tesbit edilmiştir. Bu bulgular KML' deki neoplastik dönüşümün pluripotent hematopoetik kök hücre düzeyinde olduğunu gösterir. Hastalığın pluripotent orijinine rağmen, kemik iliğinde sadece myeloid, monositik ve megakaryositik seri elemanlarının artmasına yol açan selektif ekspansiyonun nedeni bilinmemektedir.

PATOFİZYOLOJİ

KML' de sitogenetik anormalliğin başlangıcı ile tanı arasında 6-8 yıllık sessiz bir dönem bulunur (preklinik dönem). Bu süre içinde Ph pozitif kök hücreden gelişen neoplastik klonun yanı sıra normal kök hücre klonları da hematopoezde rol oynar. Bu dönemde bazı düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilebilen pluripotent neoplastik kök hücrelerin zaman içinde nasıl otonomi kazandığı ve klonal üstünlük sağladığı halen bilinmemektedir. Ancak BCR-ABL füzyon geninin ürünü olan ve güçlü tirozin kinaz aktivitesine sahip P 210 proteininin, neoplastik kök

hücrelerde proliferasyonu arttırarak ve apoptozu inhibe ederek Ph pozitif klona çoğalma önceliği kazandırdığı düşünülmektedir. P 210 proteini farklılaşmayı engellemeden miyeloid seri elemanlarının çoğalmasını indükler ve yaşam sürelerini uzatır. Neoplastik klona ait hücre sayısındaki artışa yol açan bu durumun yanı sıra lösemik kök hücrelerin kemik iliği stroması ile etkileşimleri de anormaldir. Hücrelerin adezyon yeteneklerinin kaybolmasının, olgunlaşma ve proliferasyon bozukluğuna yol açtığı ve immatur hücrelerin kemik iliğinden çevre kanına geçmesiyle karakterize anormal bir myeloid hücre trafiğine sebep olduğu ileri sürülmektedir. İmmatur myeloid hücrelerin periferik kana geçtiği bir başka hastalık olan Akut Myeloblastik Lösemi (AML)'den farklı olarak KML' de lösemik kök hücreler farklılaşma ve olgunlaşma yeteneklerini tamamen kaybetmemişlerdir. Bu nedenle KML' de, hem kemik iliğinde hem de periferik kanda sayıca artmış halde farklılaşma ve olgunlaşma sürecindeki tüm myeloid seri elemanları görülebilir (Şekil 2).



Şekil 2: Periferik kan yaymasında olgunlaşma sürecindeki myeloid elemanlar.

Hastalık, hemen daima birbirini izleyen üç klinik evreye sahiptir: Kronik faz, Akselere (hızlanmış) faz ve Blastik faz. Hastaların % 80'i ilk evre olan kronik evrede tanınır. Hastaların yaklaşık % 10'u akselere fazda ve diğer % 10'u blastik fazda bulunur (15). Bazı olgularda akselere faz görülmeksizin kronik fazdan blastik faza geçiş olabilir.

Kronik evrede myeloid hiperplazi sonucu granülosit sayısı artmış olmakla beraber lösemik hücrelerin olgunlaşmaları ve yaşam süreleri normale yakındır. Myeloid ve eritroid seriye ait elemanların fonksiyonlarının genellikle normal olmasına karşın bazı olgularda trombosit fonksiyonları bozulmuştur. Hastalığın doğal seyirinde kronik evre ortalama 3–4 yıl sürer. Kronik evredeki hastaların % 5'i tanıdan sonraki ilk yıl içinde blastik evreye dönüşür. Sonraki her yıl için bu oran yaklaşık % 20–25 civarındadır (16).

Akselere faz, hastalığın hızlanarak kronik evreden çıktığı ve blastik dönüşüme doğru seyrettiği ara dönemdir. Bu dönemde periferik kanda ve kemik iliğinde myeloblastların oranı artmaya başlar. Sebebi açıklanamayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi sistemik semptomlar ortaya çıkar ve lökosit sayısını kontrol altında tutabilmek için artan dozlarda ilaç kullanımı gerekir. Akselere faz genellikle kısa sürer ve hastalar birkaç ay içinde blastik dönüşüm gösterir.

Blastik faz hastalığın terminal dönemidir. Bu dönemde hastalık akut lösemi tablosuna benzer. Blastik dönüşüm genellikle myeloid fenotipte gerçekleşir ancak bazen lenfoid fenotipte de görülebilir. Her iki durumda da prognoz kötüdür ve yoğun tedavilere rağmen hastalığın kronik faza geri dönüşü nadiren gerçekleşir. Remisyon sağlanamayan olgularda sağ kalım 3–6 ay civarındadır.

Hastalığın kronik fazdan akselere ve blastik faza ilerlemesinin mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte trizomi 8, izokromozom 17 ve ikinci bir t (9;22) gibi ek sitogenetik anormallikler genellikle kronik fazdan akselere ya da blastik faza geçildiği zaman ortaya çıkmaktadır. Myeloid tip blastik dönüşüm esnasında daha yaygın olarak görülen ve hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilen bu sekonder sitogenetik anormalliklerin, farklı bir kök hücre grubunda gelişmediği ve Ph pozitif hücrelerde olduğu gösterilmiştir.

Hastalığın gelişimi ve evreleri göz önüne alındığında KML, çok basamaklı neoplastik oluşum kuramı için tipik bir örnektir.

KLİNİK

Olguların yarısına yakınında hastalığa ait hiçbir semptom bulunmaz ve bu hastalar fizik muayene ya da laboratuvar testleri sonucunda tesadüfen saptanır. Semptomatik hastalar anemiye bağlı olarak halsizlik, yorgunluk ve egzersiz kapasitesinde azalmadan yakınabilir. Artmış lökosit sayısının yol açtığı subfebril ateş, terleme, sıcak intoleransı ve kilo kaybı gibi hipermetabolik belirtiler görülebilir. Splenomegalinin etkisiyle sol üst kadranda dolgunluk ve rahatsızlık hissi ile erken doyma gibi semptomlar olabilir. Daha az sıklıkla trombosit fonksiyonlarındaki yetersizlik nedeniyle tromboz ve kanamalar görülebilir. Nadiren yüksek lökosit sayısının yol açtığı, hiperürisemiye bağlı gut artriti ya da lökostaz ve hiperviskozite sonucu gelişen vazookluziv hastalık, serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, venöz tromboz, papil ödemi, priapizm, tinnitus, görme bozuklukları ve pulmoner yetmezlik gibi durumlarla karşılaşılabilir. Bazen büyümüş dalakta oluşan infarktüsler sol üst kadranda ani ve şiddetli bir ağrıya kendini belli edebilir. Hastalığın ileri evrelerinde, bazofiliye bağlı olarak histamin üretimi artmıştır, bu durum hastaların bir kısmında kaşıntı, diyare ve flushinge yol açabilir.

Fizik muayenedeki hemen hemen tek ve değişmez bulgu splenomegalidir. Tanı esnasında hastaların yaklaşık % 50'sinde kostal kenarın altına 10 cm'den fazla uzanan splenomegali vardır (17). Olguların % 90'dan fazlasında palpe edilebilen dalak bazen tüm karnı dolduracak kadar büyük olabilir. Ekstramedüller hematopoezin bir işareti olan splenomegali, lökosit sayısı ile doğru orantılıdır ve splenik infarktüs gelişmediği sürece genellikle ağrısızdır. Splenik infarktüs olduğunda dalak üzerinde oskültasyonla frotman duyulabilir. Ciltte anemiye bağlı solukluk ve trombosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle kanamalar olabilir. Bazı hastalarda splenomegaliye hafif hepatomegali ya da sternal hassasiyet eşlik edebilir. Lenfadenopati, özellikle kronik fazdaki hastalar için beklenen bir bulgu değildir.

Hastalığın doğal seyri kronik dönemden blastik faza gidiş şeklindedir. Hastalığın ne zaman blastik faza dönüşeceğini önceden tesbit edebilecek bir yöntem bulunmamakla birlikte lökosit sayısının yüksekliği, aşırı büyük dalak ve karaciğer, kemik iliğindeki immatur hücre oranının fazlalığı, periferik kandaki eozinofil ve bazofil sayısında artış gibi bazı özellikler erken blastik dönüşüm ile ilişkilidir.

Kemik iliğinde myeloid proliferasyon artışına rağmen kronik faz esnasında granülositlerin fagositik ve bakterisidal fonksiyonları normaldir. Önemli bir klinik problemin beklenmediği bu dönem boyunca özellikle aşırı lökosit sayısının kontrol altına alındığı hastalarda performans durumu ve yaşam kalitesi değişmemiştir.

Kronik fazdan daha ileri evrelere progresyon, hastalığın hem klinik hem de laboratuvar özelliklerindeki değişikliklerle meydana gelir. Blastik faza geçişin hızlı olduğu durumlarda tesbit edilmesi güç olan akselere faz, kemik iliğindeki myeloid proliferasyonun kontrolünün zor olmaya başladığını gösteren bazı klinik değişiklikler yardımıyla tanınabilir. Bunlar; önceki etkili ilaçlarla artık kontrol edilemeyen lökosit sayısı artışı, tedaviye yanıtız splenomegali, lenfadenopati, kemik ve eklem ağrısı, nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemesi ve kilo kaybıdır. Hastalığın blastik faza doğru gitmeye başladığı bu hızlanma döneminde, hem periferik kanda hem de kemik iliğinde immatur myeloid hücrelerin sayısı artar. Periferik kandaki bazofil oranında ve kemik iliğindeki fibrozisde kademeli bir artış gözlenir. Sitoredüktif tedaviye ya da kanamaya bağlı olmaksızın anemi derinleşir, tedaviye yanıt vermeyen trombositoz olabileceği gibi trombositopeni de ortaya çıkabilir. Yeni sitogenetik anormalliklerin tabloya eklendiğinin gösterilmesi akselere faza dönüşümü doğrulamada yardımcıdır.

Blastik faz; halsizlik, bitkinlik, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi sistemik yakınmaların diğer evrelerden çok daha belirgin hale geldiği; derin anemi, trombositopeni, kanamalar ve infeksiyonlarla karakterize ağır bir akut lösemi tablosudur. Periferik kanda ve kemik iliğinde blastik hücrelerin oranı artmıştır. Dalak daha da büyümüştür, kemik ağrısı ve sternal hassasiyet ileri derecede olabilir. Lenf nodu, deri, kemik ve santral sinir sistemi gibi ekstrameduller dokularda granülositik sarkom (chloroma) olarak isimlendirilen myeloid infiltrasyonlar görülebilir. Lokalize blastik dönüşüm olarak değerlendirilebilen bu ekstrameduller infiltrasyonlar sistemik blastik krizin habercisidir. Hızla sistemik blast krizine dönüşme özelliği nedeniyle lokalize blastik dönüşüm de sistemik blast krizi gibi tedavi edilmelidir. Bazen blastik faz esnasında kemik iliği fibrozisindeki artışın yol açtığı ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize idiyopatik myelofibrozise benzeyen fibrotik bir dönem de görülebilir.

Blast hücreleri morfolojik, sitokimyasal ve immünolojik özellikleri temel alınarak myeloid, lenfoid, eritroid ve indiferansiye olarak sınıflandırılabilir (18). Blast krizindeki olguların yarısında immatur hücreler, myeloblastların morfolojik ve

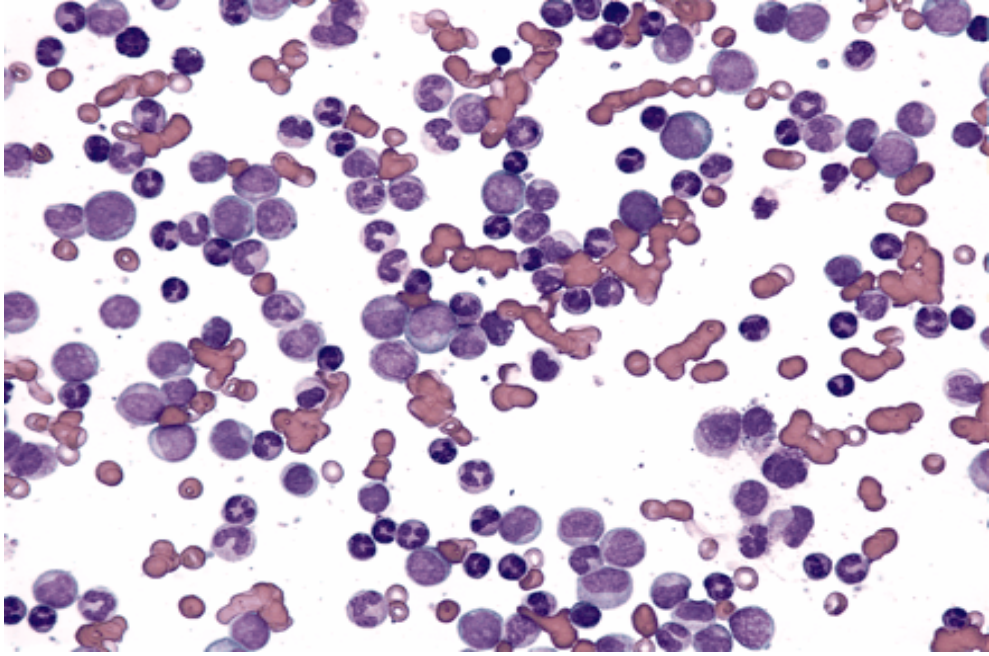
immünofenotipik özelliklerini taşırlar. AML' ye benzeyen myeloid blastik krizde, myeloblastlar AML' den farklı olarak Auer cisimciği bulundurmaz. Blastik krizdeki olguların yaklaşık üçte birinde blastlar lenfoid karakterde olup immünofenotipik yönden pre-B lenfoblastların özelliklerine sahiptir. Lenfoblastik krizlerin çoğunun, hücrelerin anti-CALLA (CD-10) ve anti-B1 (CD-20) antijenleriyle boyanması nedeniyle B-hücre kökenli olmasına rağmen T-hücre blast krizli birkaç olgu tanımlanmıştır (19). Myeloblastların ve lenfoblastların fenotipik özelliklerini taşıyan bifenotipik ya da myeloblastik-lenfoblastik karma tip blastik krizler de gözlenmiştir. Olguların % 10 kadarında eritroid tipte blastlar mevcutken geri kalanında ise megakaryoblast, immatur bazofil ya da eozinofillere ait belirteçler eksprese eden indiferansiye blastlar bulunur. Hastalığın ilk ortaya çıkışının blast krizi ile olduğu durumlarda, bu olguların Ph pozitif ALL ya da AML' den ayrımının yapılması gerekir. Bazen Ph pozitif ALL tanısıyla indüksiyon tedavisi verilen hastalar KML'nin kronik fazına geçiş gösterirler. Bu olgularda ALL olarak tedavi edilen hastalığın, KML'nin lenfoid tipteki blast krizi olduğu tanısı geri dönüşümlü olarak ortaya konmuş olur. Çalışmalarda blast krizinin, KML' de ölümün başlıca sebebi olarak hastaların % 60 ila 90'ında meydana geldiği bildirilmiştir (20). Özellikle myeloid tipteki dönüşümünün akut lösemi tedavisinde uygulanan standart protokollere iyi yanıt vermediği ve prognozun çok kötü olduğu bu evrede ortalama yaşam beklentisi 3-6 aydır.

LABORATUAR

KML' de en belirgin laboratuvar bulgusu lökositozdur (21). Birçok çalışmada ortalama $134.000/mm^3$ ile $225.000/mm^3$ arasında istatistiksel dağılım göstermekle birlikte lökositoz, $20.000/mm^3$ 'den $500.000/mm^3$ 'den daha fazlaya kadar değişir (22). Tedavi edilmeyen hastalarda lökosit sayısı genellikle progresif olarak artış gösterir. Bazen lökosit sayısında periyodik olarak azalma ve artma olur (23). Normal veya yükselmiş hemoglobin seviyeleri bildirilmesine rağmen tanı esnasında çoğu hastanın normokromik/normositik bir anemisi vardır (24). Başlangıçta hafif-orta derecede olan anemi, hastalığın ilerlemesiyle birlikte derinleşir. Tanı konduğunda hastaların hemen tamamında yükselmiş olan trombosit sayısı bazı hastalarda $1.000.000/mm^3$ 'ü aşabilir. Diğer Kronik Myeloproliferatif Hastalıklarda olduğu gibi

KML' de de trombosit fonksiyonları sıklıkla bozulmuştur. Hastalığın daha sonraki evrelerinde trombositopeni ortaya çıkabilir.

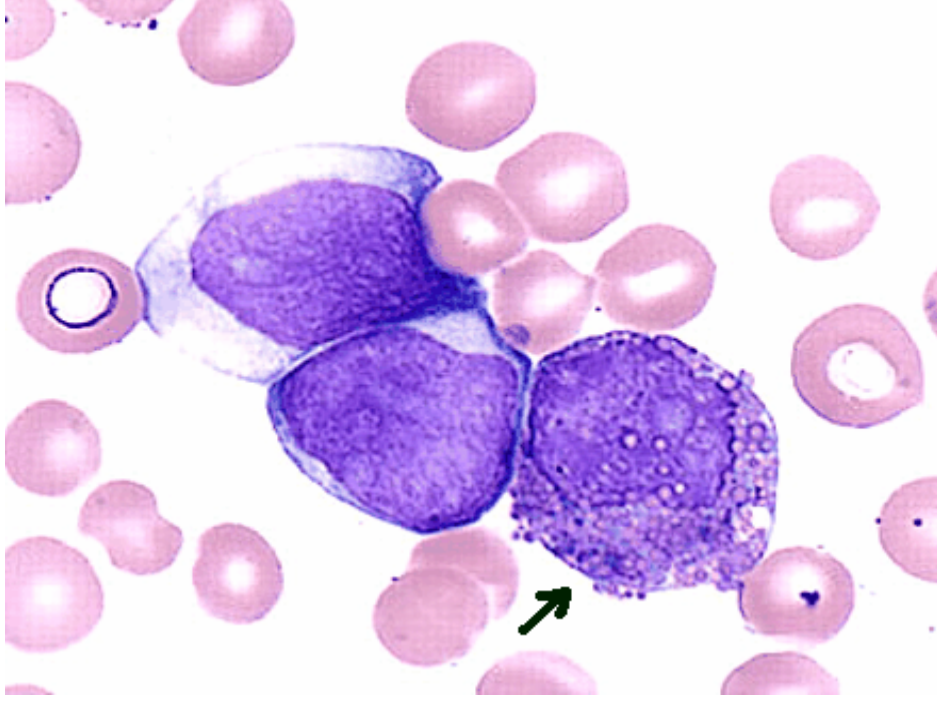
Periferik kan yaymasında, blasttan olgun nötrofillere kadar, olgunlaşma ve farklılaşma sürecindeki tüm myeloid seri elemanlarının görülebildiği bir granülositoz mevcuttur (Şekil 3). Bu haliyle periferik yayma, normal kemik iliğini anımsatan bir görünüme sahiptir. Genellikle myelosit ile olgun nötrofil arasındaki evrelere ait hücreler tabloya egemendir. Hücrelerin büyük çoğunluğunu olgun nötrofil, çomak, metamyelosit ve myelositler oluşturur. Myeloblast ve promyelosit gibi daha immatur hücreler de periferik kanda izlenebilir ancak bunların toplam oranı kronik fazda % 10'u aşmaz. Periferik kanın blast oranı da kronik faz için genellikle % 5'in altındadır.



Şekil 3: Periferik yaymada belirgin lökositoz.

Nötrofillerin yanı sıra granülositer serinin diğer olgun hücreleri olan eozinofiller ve bazofiller de artmıştır. Myeloproliferatif hastalıkların tipik bulgularından olan bazofili belirgin olabilir. Mutlak bazofil sayısındaki artış birçok hastada hastalığın erken safhalarında, hatta lökositoz ortaya çıkmadan önce mevcuttur. Mutlak bazofili varlığında, Ph kromozomu ya da BCR-ABL füzyon ürünleri dokümanite edilmemiş olsa bile KML' den şüphelenilmelidir. KML' de,

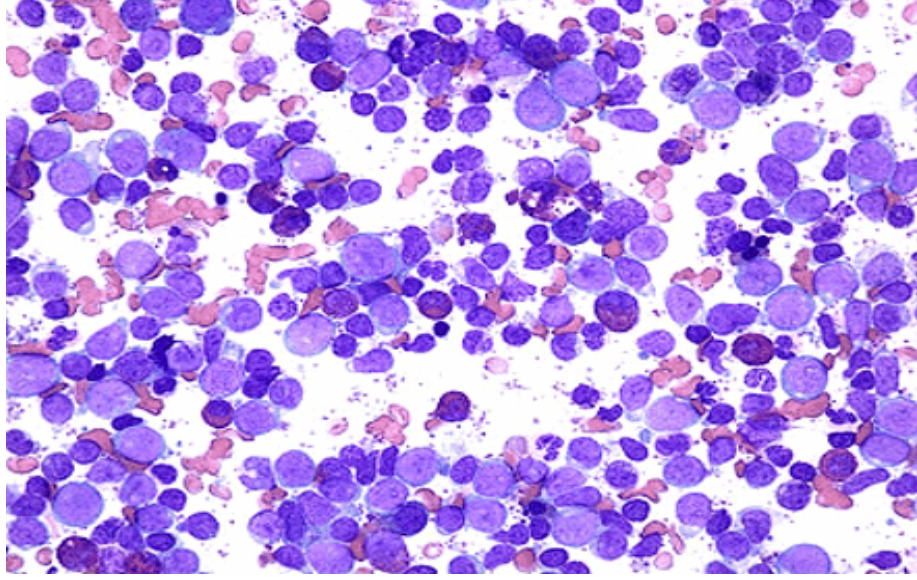
bazofili ve nötrofilik lökositoz kadar tanisal önem taşımasa da eozinofili de gözlenebilir. Nadiren bazofil ve eozinofil granüller taşıyan hücreler bulunabilir (Şekil 4).



Şekil 4: Hem eozinofilik hem de bazofilik granüllü immatur myeloid hücre.

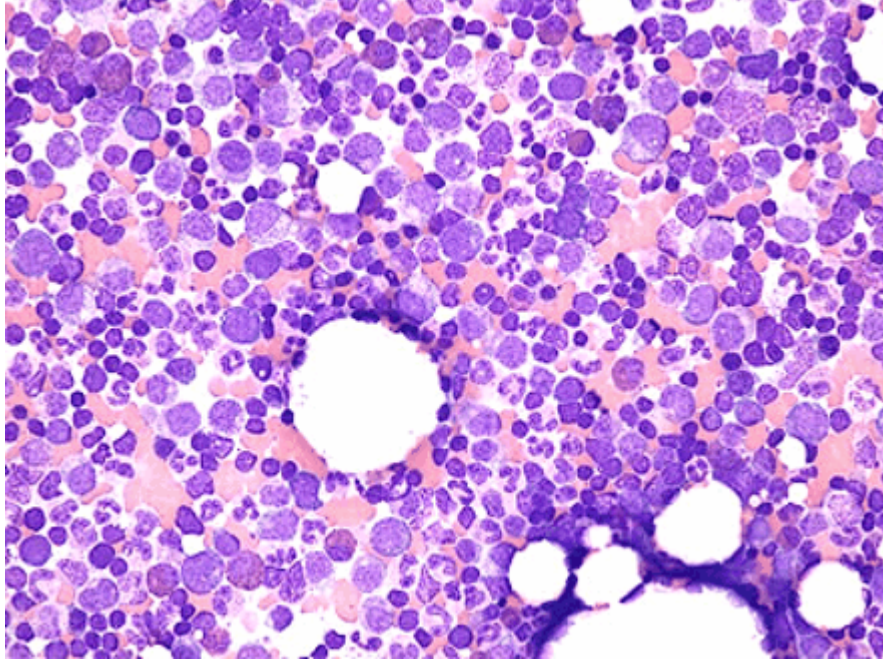
Mutlak monosit sayısındaki artışa rağmen belirgin nötrofilik lökositoz nedeniyle göreceli bir monositopeni vardır. Hastalık blastik faza dönüşürken monositlerin sayısında görece artış olur. KML'nin erken evrelerinde belirgin bir monositozun yokluğu, bazı olguların Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML)'den ayırt edilmesinde yardımcıdır. Trombosit sayısındaki artışın dikkat çekici olduğu periferik yaymada dev trombositler izlenebilir. Olguların yaklaşık dörtte birinde periferik kanda megakaryositler görülebilir (25). Olguların birçoğunda minimal bir anizositoz ve poikilositozla birlikte periferik yaymada çekirdekli eritrositler göze çarpar. Hastalığın akselere faza ilerlemesiyle periferik kandaki immatur hücre (blast ve promyelosit) oranı % 10'u geçer ve bazofili belirginleşir. Ancak halen blast oranı % 20'nin, blast ve promyelosit toplam oranı % 30'un altındadır. Blastik faza gelindiğinde ise periferik kandaki blast oranı % 20'nin, blast ve promyelosit toplam

oranı % 30'un üzerine çıkar (Şekil 5). Periferik kan yaymasında hiposegmente nötrofillere (Pelger-Huet anormalliği) rastlanabilir.

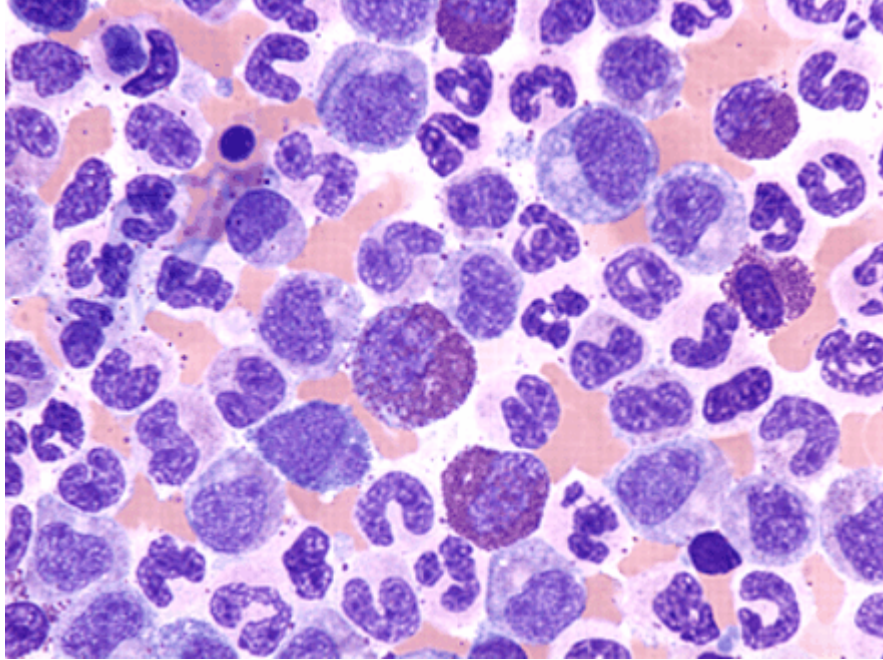


Şekil 5: KML blastik fazda periferik kanın blast hücreleriyle infiltrasyonu.

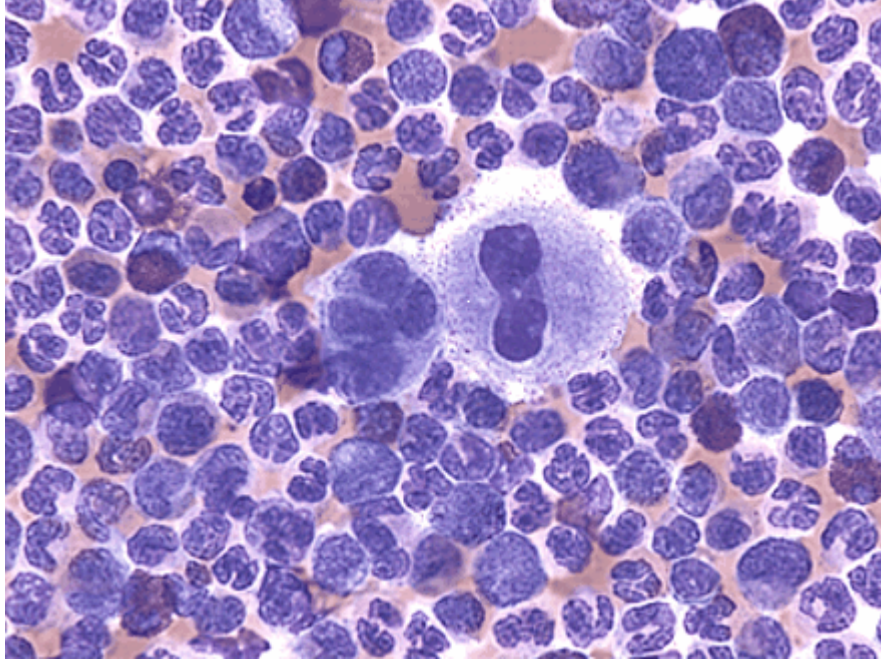
Ağırlıklı olarak myeloblastlardan parçalı nötrofillere kadar olan nötrofilik prekürsörlerin çoğalmasından dolayı kemik iliği belirgin şekilde hiperselülerdir (26). Nötrofilik hücreler başta olmak üzere, granülositik seriye ait olgun ve prekürsör tüm hücreler kemik iliğinde artmış izlenir (Şekil 6). Normal kemik iliğinde 2–4/1 olan myeloid/eritroid seri oranı 10–30/1 olacak şekilde myeloid seri lehine artış gösterir (Şekil 7). Olgunlaşma ve farklılaşmanın normal izlendiği myeloid hiperplazi yanında megakaryosit artışı da dikkati çeker. KML' de megakaryositler normalden biraz daha küçük ve küme yapmış olarak izlenir, nadiren mikromegakaryositler tesbit edilebilir (Şekil 8). Başlangıçta kemik iliğinde kollagen fibrozisi olağan değilken, retikülin boyasıyla gösterilen önemli derecede fibrozis hastaların yaklaşık yarısında vardır (Şekil 9). Kemik iliğinde ve dalakta Gaucher hücrelerine benzeyen, içleri glikolipidle dolu makrofajlara rastlanabilir (Şekil 10). Hastalığın kronik evresinde; periferik kanda olduğu gibi, kemik iliğinde de blast oranı genellikle % 5'i geçmez, yine blast + promyelosit oranı % 10'un altındadır. Hastalığın akselere ve blastik fazlarında da, kemik iliği blast ve blast + promyelosit oranları periferik yaymada olduğu gibidir. Blastik fazda, kemik iliği bazen blastlarla infiltre görünümündedir (Şekil 11).



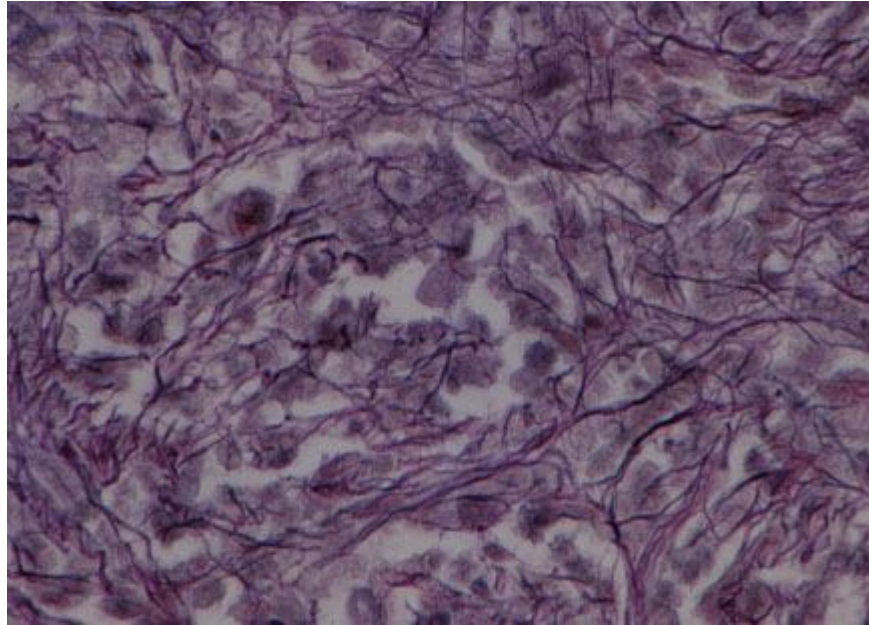
Şekil 6: Kemik iliğinde myeloid hiperplazi.



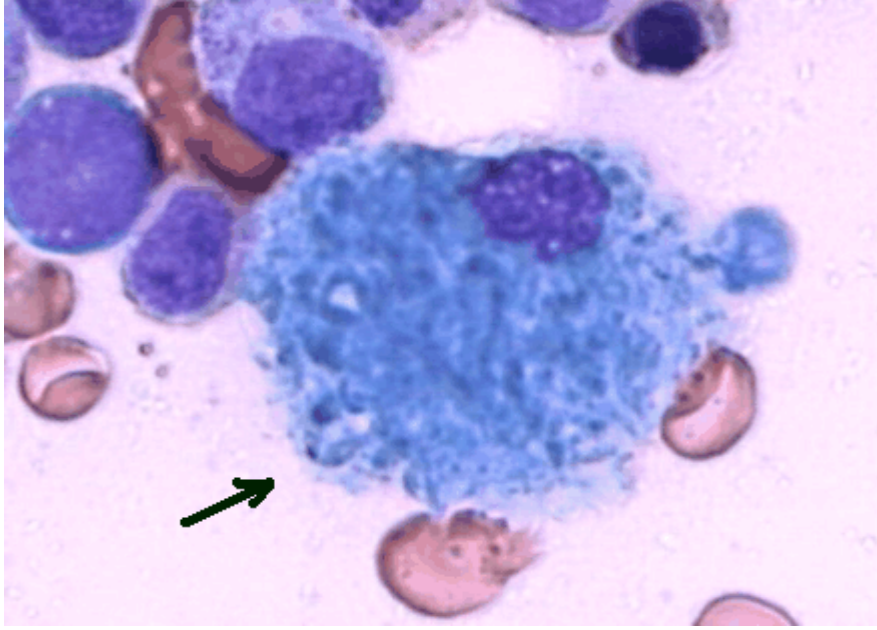
Şekil 7: Kemik iliğinde myeloid seri/eritroid seri oranı artışı.



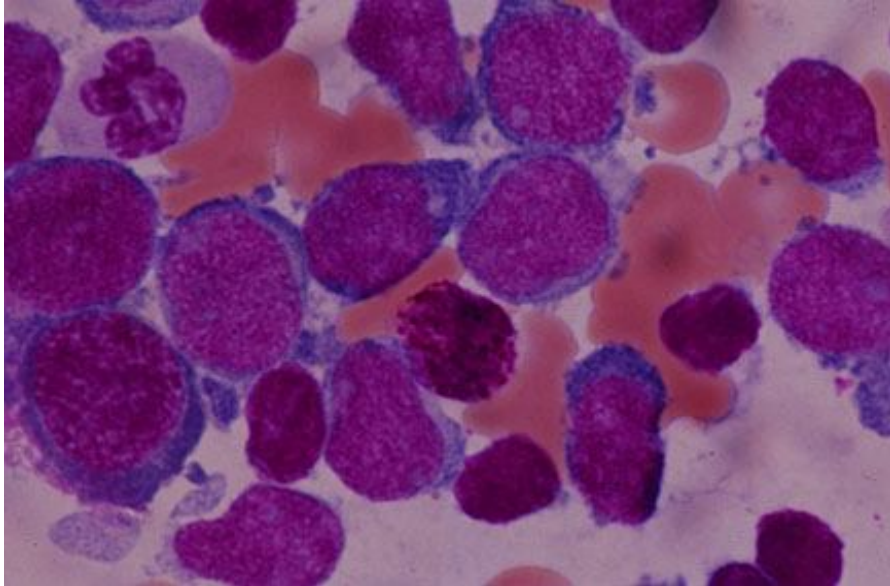
Şekil 8: Kemik iliğinde bir araya gelmiş halde mikromegakaryositler.



Şekil 9: Kemik iliğinde retikülin boyasıyla gösterilen fibrozis.



Şekil 10: Pseudo-gaucher hücresi (Lösemik hücrelerden salınan sfingoglikolipid moleküllerinin depolandığı, parlak sitoplazmik içeriği ve eksantrik nükleusu ile arka plandaki myeloid hücrelerden kolaylıkla ayırt edilebilen histiyosit).



Şekil 11: Kemik iliğinde blast infiltrasyonu.

Biyokimyasal incelemede serum laktik dehidrogenaz (LDH) ve ürik asit seviyeleri genellikle yüksek bulunur. Tedavi esnasında hücre yıkımına bağlı olarak LDH seviyesi daha da artar, hiperürisemi ve hiperürikozüri belirginleşir. Özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, bazofilinin bir sonucu olarak serum histamin düzeyi artmıştır. Lökositozla doğru orantılı olmak üzere, vitamin B12 bağlayıcı protein ve bununla birlikte serum vitamin B12 düzeyleri yüksektir. Granüositler tarafından vitamin B12 bağlayıcı protein üretiminin artmasının yol açtığı bu durum, hastalığın tedavi edilmesiyle normale döner.

Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru (diğer adıyla nötrofil alkalen fosfataz skoru) ayırıcı tanıda yardımcı bir testtir. LAP skoru, periferik yayma üzerinde uygulanan bir kimyasal reaksiyon ile alkalen fosfataz enzimi içeren hücrelerin granüler bir boyanma göstermesi ve bu boyanmanın semikantitatif yöntemlerle değerlendirilmesi esasına dayanır. Periferik yaymaya kimyasal hazırlık sonrası mikroskopla bakılarak granüler boyanmanın derecesi skorlanır. Olgun nötrofiller ve çomaklardaki granülasyon 0'dan (hiç boyanmamış) 4+'e (yoğun granüler boyanma) kadar derecelendirilir. Sayılan 100 hücrenin derecelerinin toplamı LAP skorunu verir. LAP skorunun normal sınırları 20–100 arasındadır. LAP skorunu düşürdüğü bilinen iki ana klinik durum KML ve Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüridir (PNH). Granüositler morfolojik olarak normal görülmekle birlikte farklılaşmaları patolojik olduğu için KML' de LAP skoru karakteristik olarak düşüktür. Lökositoz yapan diğer durumlarda normal ya da artmış olabilir. Ancak KML'li hastalarda da infeksiyon varlığında, tedavi sonrasında ve akselere/blastik evre esnasında LAP skoru yüksek bulunabilir.

SİTOGENETİK

Konvansiyonel sitogenetik inceleme şekli olan ve hücre bölünmesinin metafazındaki kromozomların izlendiği karyotip analizi için periferik kanın kullanılabilmesine rağmen genellikle en iyi sonuç kemik iliği materyalinin değerlendirilmesiyle elde edilir. Kromozom bantlama yönteminin kullanıldığı karyotip analizinde en az 20 metafaz sayılmalıdır.

KML hastalarının % 95'den fazlasında, 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu meydana gelen ve Ph kromozomu ismiyle bilinen karakteristik sitogenetik bozukluk mevcuttur. Karşılıklı gerçekleşen translokasyon esnasında 22.

kromozomdan kopan parça 9. kromozoma ve 9. kromozomdan kopan parça 22. kromozoma nakledilir. Bu sitogenetik anormalliğin tesbit edildiği hastaların karyotip analizinde 22. kromozom kısalmış olarak izlenir. Standart sitogenetik tekniklerle gösterilebilen kısalmış 22. kromozoma, Philadelphia (Ph) kromozomu adı verilir (Şekil 12).



Şekil 12: Karyotip analizinde Ph kromozomunun gösterilmesi.

KML'deki tipik translokasyonda 9. kromozomun uzun kolu üzerindeki 34.1 bölgesi ile 22. kromozomun uzun kolundaki 11.21 bölgesi yer değiştirdiği için klasik Ph kromozomu t (9;22) (q 34.1;q 11.21) olarak ifade edilir. Bazı hastalarda, genellikle 9. ve 22. kromozomların da katıldığı, üç ya da daha fazla kromozomu içeren ve varyant translokasyon olarak isimlendirilen sitogenetik anormallikler bulunabilir. Varyant translokasyonlar sonucunda BCR-ABL füzyon geni ortaya çıksa da bazen 22. kromozomda kısalma olmaz ve bu olgular karyotip analizinde yanlışlıkla Ph negatif olarak değerlendirilebilir. Hastalığın klinik seyri yönünden bakıldığında klasik ve varyant translokasyonlu hastalar arasında fark görülmemekle birlikte, moleküler özellikler bakımından aynı olup olmadıkları tartışmalıdır.

Ph kromozomu ve BCR-ABL füzyon geni arasında özgül bir ilişki olduğu varsayımına rağmen günümüzde, Ph kromozomu olmayan fakat BCR-ABL geni bulunan ve KML hastalarının yaklaşık % 5'ini oluşturduğu tahmin edilen, KML'nin tipik klinik ve hematolojik özelliklerine sahip hastalar tanımlanmıştır. Ph negatif, BCR-ABL pozitif KML hastalarının hastalık seyri ve tedaviye yanıtı, Ph pozitif BCR-ABL bulunan hastalarinki ile aynıdır (27).

KML için ayırt edici bir özellik olmasına rağmen t (9;22) sadece KML' ye özgü değildir. Erişkin ALL hastalarının % 10-20'sinde ve çocukluk çağındaki ALL olgularının % 2-5'inde tesbit edilebilen t (9;22) nadiren AML' de de görülebilir.

KML akselere ve blastik fazlarında ek sitogenetik anormallikler ortaya çıkabilir. Hastalık blastik faza ilerlediğinde vakaların yaklaşık %85'inde ek kromozomal anormallikler geliştiği bilinmektedir. Bunlar arasında en önemli olanları; ikinci bir t (9;22), 17. kromozomun iki uzun kolunun sentromerde birleşmesi ile oluşan izokromozom 17q ve trizomi 8'dir. Ekstra Ph kromozomu, KML' de blastik fazın gelişimiyle ortaya çıkan en yaygın sekonder değişikliktir (28).

MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Standart sitogenetik incelemeyle Ph kromozomunun tesbit edilemediği durumlarda ya da tedavi sonrası rezidüel hastalığı izlemek için moleküler yöntemlerden yararlanılır. Kemik iliği transplantasyonu süresince hastalar myelotoksik ilaçlar aldıklarından, sitogenetik analiz için yeteri kadar metafaz olmayabilir. Floresans in situ hibridizasyon (FISH) tekniği özellikle bu durumlarda değerlendirilebilir (29).

FISH testi, düşük sıklıkta ortaya çıkabilen kromozomal bozuklukların tesbitine izin veren bir yöntem olarak standart karyotip analizine göre duyarlılığı yüksek bir testtir. Bu yeni metodla, hedeflenen DNA kısımları görüntülenmiş ve moleküler seviyede hastalığın değerlendirilmesine olanak tanınmış olur. FISH yönteminde, genlere özgü farklı renklerde DNA probları kullanılarak BCR-ABL füzyon sinyali saptanır. Bu yöntemle yapılan analizde, yanlış negatif ya da yanlış pozitif tesbit edilen hücrelerin sayısı neredeyse sıfırdır. Hastaların %5'inde varyant yeni düzenlenmeler konvensiyonel sitogenetik analizlerle görüntülenemez ve bundan dolayı FISH tekniğiyle veya polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir (30).

Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR); BCR-ABL geninin kodladığı ve translokasyon esnasındaki kırılmaların lokalizasyonuna göre molekül ağırlıkları 190 kDa' dan 230 kDa' ya kadar değişebilen proteinleri tesbit eder. Her bir füzyon geni, ABL geninin aynı parçasını kodlarken BCR kısmının uzunluğunda farklılık vardır. RT-PCR ile saptanan kırılma noktaları ve buna bağlı olarak üretilen proteinler; KML, ALL, AML ve myeloid öncüler artmaksızın aşırı nötrofilik üretimle karakterize ender bir hastalık olan Kronik Nötrofilik Lösemi (KNL)'yi ayırt etmede yardımcı olabilir. Bilinen bir kronik faz olmaksızın blastik fazda tanınan olgularda, aslında altta yatan hastalığın KML olup olmadığı da bu yöntemle tesbit edilebilir. KML hastalarının büyük çoğunluğunda P 210 füzyon proteini vardır. Daha küçük füzyon proteinine sahip KML'li ve AML'li nadir olgular bildirilmesine rağmen Ph pozitif ALL olguları P 190 proteini ile ilişkilidir. Ek olarak KML' de P 210 proteiniyle birlikte P 190 proteinin varlığı blastik faza dönüşümü düşündürür. KNL olgularında büyük bir P 230 füzyon proteini bulunur (31).

TANI

Klinik ve laboratuvar bulguları ile KML' den şüphelenildiği durumlarda tanı, periferik kan yayması ve kemik iliğinin incelenmesine dayanır. Splenomegali, periferik kanda granülositik lökositoz, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi ve LAP skorunda düşüklük gibi bulgular KML lehine olmakla birlikte kesin tanı için yeterli değildir. Karyotip analizi yoluyla Ph kromozomunun ya da moleküler yöntemlerle BCR-ABL translokasyonun gösterilmesi tanı koydurucudur.

KML düşünülen bütün hastalarda tanı koymak için BCR-ABL translokasyonu varlığı kanıtlanmalıdır. Sitogenetik analiz veya diğer moleküler yöntemlerle Ph kromozomu ya da BCR-ABL füzyonu gösterilemiyorsa tanı KML değildir.

AYIRICI TANI

KML ayırıcı tanısında öncelikle, infeksiyon veya neoplazma bağlı lökomooid reaksiyonu düşünmek gerekir. Bakteriyel infeksiyonlara yanıt olarak ortaya çıkan ve genellikle nötrofilik karakterdeki lökositozdan farklı olarak lökomooid reaksiyonda, hem lökosit sayısı artar hem de periferik kanda immatur hücrelere rastlanır. Miyeloid ya da lenfoid tipte ortaya çıkabilen lökomooid reaksiyonun daha sık görülen myeloid tipinde, periferik kanın görünümü lökosit morfolojisi yönünden KML' ye benzer. Özellikle periferik kanda myeloid öncüllerinin izlendiği sola kayma durumlarında

lökomooid reaksiyon KML ile karışabilir. Ancak lökomooid reaksiyonda lökosit sayısı genellikle KML' den daha düşüktür. Ayrıca splenomegali, bazofili, eozinofili ve trombositoz gibi bulguların olmayışı lökomooid reaksiyonu destekler. Yüksek LAP skoru ve Ph kromozomu negatifliği de lökomooid reaksiyon lehinedir.

Kemik iliği infiltrasyonu ya da ekstrameduller tümör invazyonu gibi kemik iliğinde yer kaplayan durumlar sonucu oluşan lökoeritroblastik reaksiyon da bazen KML' ye benzer bir tabloya yol açabilir. Lökoeritroblastik tabloda periferik kanda, genç myeloid ve eritroid seri elamanları bulunur. Ön planda çekirdekli eritrositler ve gözyaşı hücreleri görülür, eritrositlerde anizositoz ve poikilositoz dikkati çeker. Az sayıda myelosit ve metamyelosit tabloya eşlik eder. Klinik değerlendirme ile ayırıcı tanıya gidilemeyen durumlarda kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.

KML'nin diğer Kronik Myeloproliferatif Hastalıklardan ayırımı da önem taşır. Polisitemia Rubra Vera (PRV)'da da KML' de olduğu gibi lökositoz, trombositoz, kemik iliği fibrozisi, splenomegali ve serum vitamin B12 düzeyinde yükseklik beklenir. Bununla birlikte artmış eritrosit kitlesi ve yüksek LAP aktivitesi bulunan PRV' de Ph kromozomu negatiftir. Esansiyel Trombositoz (ET) ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer Kronik Myeloproliferatif Hastalıktır. Her ne kadar KML' de ET' ye nazaran lökosit sayısı daha yüksek ve trombosit sayısı daha düşük olsa da bazı KML olgularında yüksek trombosit sayısı ve belirgin olmayan bir lökositoz görülebilir. Kemik iliği fibrozisi ve splenomegali ile karakterize bir tablo olan İdiyopatik Myelofibrozis (IM)'de lökositoz, KML' de olduğu ölçüde çarpıcı değildir. Periferik kan yaymasında; polikromatofili, gözyaşı şeklinde eritrositler ve normoblastlar gibi diseritropoetik bulguların varlığı daha çok IM'yi düşündürür. Kemik iliğinde fibrozisin belirgin olduğu IM' de KML' den farklı olarak LAP skoru artmıştır ve Ph kromozomu negatiftir. Ancak KML seyri esnasında da kemik iliği fibrozisi görülmesi seyrek değildir. Bu nedenle Kronik Myeloproliferatif Hastalık şüphesi olan tüm hastalarda KML ayırıcı tanısı için kemik iliği incelemesi ile sitogenetik veya moleküler testlerin yapılması önerilmektedir.

Myelodisplastik Sendromlar içinde değerlendirilen Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML), lökositoz ve splenomegali yönünden KML ile karışabilir. Daha çok ileri yaşlarda görülen bu hastalıkta periferik kanda myeloid hücrelerin yanı sıra monositler dikkati çeker. KML'den farklı olarak bazofili ve Ph kromozomu yoktur.

PROGNOZ

KML'li hastaların klinik gidişi ve prognozu değişkendir. İmatinib mesilat tedavisinden önce ölüm, tanıdan sonraki 2 yıl içinde hastaların % 10'unda, sonraki her yıl için de yaklaşık % 20'sinde beklenirdi ve ortalama sağ kalım süresi 4 yıldır. Bu nedenle KML' de farklı risk gruplarını tanımlayan birkaç prognostik model geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan evreleme sistemleri prognostik faktörlerin çok değişkenli analizlerinden kaynaklanmaktadır.

Konvansiyonel kemoterapi uygulanan hastalar temel alınarak hazırlanmış olan *Sokal* indeksinde; dolaşımdaki blast yüzdesi, dalak boyutu, trombosit sayısı, sitogenetik klonal değişim ve hastanın yaşı en önemli prognostik faktörlerdir.

İnterferon-alfa tedavisi alan hastalara dayanılarak geliştirilen *Hasford* sisteminde ise; yaş, dalak boyutu, dolaşımdaki blast yüzdesi, trombosit sayısı ile eozinofil ve bazofil yüzdeleri en önemli prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. *Sokal* indeksinden farklı olarak bu sistemde sitogenetik değişim göz ardı edilmiş, bunun yerine eozinofil ve bazofil yüzdeleri risk skorlamasına ilave edilmiştir. İnterferon-alfa tedavisi alan hastalara uygulandığı zaman *Hasford* sistemi, *Sokal* indeksine göre sağ kalım süresini öngörmede daha başarılı bulunmuştur. Ancak *Hasford* sistemi, kemik iliği ya da kök hücre nakli yapılan hastalar için henüz geçerli değildir. Bununla birlikte ilk sonuçlar, bu sistemin imatinib tedavisi alan hastalar için uygulanabilir olduğunu düşündürmektedir.

Tura'nın ve Kantarjiyan'ın prognostik modellerinde; yaş ≥ 60 , kot kenarını aşan dalak ≥ 10 cm, kandaki blast oranı $\geq 3\%$ veya kemik iliğindeki blast oranı $\geq 5\%$, kandaki bazofil oranı $\geq 7\%$ veya kemik iliğindeki bazofil oranı $\geq 3\%$, trombosit sayısı $\geq 700.000/mm^3$ ya da akselere döneme ait karakteristik bulgulardan herhangi birinin varlığı negatif prognostik faktörlerdir ve bunların sayısına göre hastalar gruplandırılır. Bu olumsuz faktörlerin varlığında kısa dönemli prognoz çok kötüdür ve ilk yılda ölüm oranı 3 kat yüksektir.

Tedaviye sitogenetik yanıt alınması ve buna bağlı olarak sağ kalım süresinde tatmin edici bir uzama sağlanması, hastalığın başlangıcındaki risk kategorisiyle önemli ölçüde ilişkilidir. Özellikle *Sokal* risk skoru kullanılarak, kısa sürede sitogenetik yanıt elde edilen hastalarda uzun bir süre için sağ kalım ihtimalinin yüksek olduğu öngörülebilir.

Tablo 1. Sokal'a göre KML risk skoru.

$$\begin{aligned}\text{Sokal Skoru} &= 0,0116 \times (\text{yaş} - 43,4) \\ &+ 0,0345 \times (\text{dalak boyutu} - 7,51) \\ &+ 0,188 \times ((\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0,563) \\ &+ 0,0887 \times (\text{blast yüzdesi} - 2,1)\end{aligned}$$

Düşük risk: skor <0,8

Orta risk: 0,8 <skor <1,2

Yüksek risk: skor >1,2

Tablo 2. Hasford'a göre KML risk skoru.

$$\begin{aligned}\text{Hasford Skoru} &= 0,6666 \times \text{yaş} (\text{yaş} <50 \text{ ise } 0, \text{ değilse } 1) \\ &+ 0,042 \times \text{dalak boyutu (kostal kenardan aşağı cm)} \\ &+ 0,0584 \times \text{blast (\%)} \\ &+ 0,0413 \times \text{eozinofil (\%)} \\ &+ 0,2039 \times \text{bazofil (bazofil <\% 3 ise 0, değilse 1)} \\ &+ 1,0956 \times \text{trombosit sayısı (< } 1500 \times 10^3/\text{L ise 0, değilse 1)} \times 1000\end{aligned}$$

Düşük risk: skor ≤ 780

Orta risk: 780 <skor ≤ 1480

Yüksek risk: skor > 1480

TEDAVİ

KML tedavisi palyatif (yüksek lökosit sayısı ve bu duruma bağlı ortaya çıkan diğer hastalık belirtilerini kontrol almak amaçlı) ve küratif tedaviyi içerir.

Palyatif amaçlı uygulanan sitoredüktif tedavi, hastalığın genetik defektler tarafından belirlenmiş doğal seyrini değiştirmez. Ama uygulanan kemoterapi lökosit ve trombosit kitlesini azaltarak hipermetabolik belirtileri düzeltir, komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunur (32). Sitoredüktif tedavi esnasında hiperürisemi ve urat nefropatisini önlemek amacı ile hastalara sıvı replasmanı ve allopurinol tedavisi uygulanmalıdır. Lökositöz devam ettiği sürece bütün hastalara profilaktik olarak allopurinol verilir.

Hastalığın doğal gidişinde hastalar, ortalama 40 ay sonunda blastik evreye girer. Blastik dönüşümün tedaviye yanıt vermeyen ve kısa zamanda ölümlerle sonlanan özelliği nedeni ile hastalığın kronik evresinde kalıcı tedavi arayışları yoğunlaşmıştır. Günümüzde KML için küratif tedavi amacı; hastalarda BCR-ABL transkripti içeren hücreleri tamamen eradike etme yoluyla hematolojik, sitogenetik hatta moleküler remisyonu sağlamak ve devam ettirmektir.

Tablo 3. KML’ de tedaviye yanıt kriterleri.

Hematolojik	
Tam yanıt	Beyaz küre sayısı <10.000/mm ³ , normal periferik yayma. Normal sınırlarda hemoglobin değeri ve trombosit sayısı. Splenomegalinin kaybolması.
Tam olmayan yanıt	Beyaz küre sayısı ≥10.000/mm ³
Sitogenetik	
	t (9;22) pozitif kemik iliği metafazları (%)
Tam yanıt	0
Majör yanıt	<35
Minör yanıt	36–85
Yanıtsız	>85
Moleküler	
	BCR-ABL transkriptinin varlığı (RT-PCR ile)
Tam yanıt	yok
Tam olmayan yanıt	var

Klasik sitotoksik kemoterapi, kronik fazdaki hastalarda yüksek lökosit sayısını kontrol altına almak, kemik iliğindeki aşırı myeloid çoğalmanın sebep olduğu metabolik komplikasyonları ve eşlik eden splenomegalinin semptomlarını azaltmak amacıyla başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Ağız yoluyla alınabilen hidroksiüre, bu hastalık için en geniş ölçüde kullanılan kemoterapi ilacıdır (33).

Hidroksiüre, hücre döngüsünün S-fazı üzerine etkili özgül bir ajan olarak Ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe eder ve DNA sentezini engeller. Hızlı etkisi nedeniyle birkaç gün içinde hücre sayısını azaltmaya başlar. Genellikle 2 g/gün dozu ile tedaviye başlanmakla birlikte çok yüksek lökosit sayısı olan hastalarda kısa süreli daha yüksek dozlar (3–4 g/gün) kullanılabilir. İlaç dozu her hastanın lökosit sayısına göre titre edilir, lökosit sayısındaki % 50 azalma için ilaç dozunun da yarıya düşürülmesi önerilir. Bu nedenle hidroksiüre tedavisi alan hastaların lökosit sayıları yakından izlenmelidir. Hidroksiüre, KML’ de artmış olan trombosit üretimi üzerine de antiproliferatif etkilidir. Lökositozun gerilemesiyle birlikte hastanın trombosit sayısındaki hızlı bir azalma doz ayarlamasını gerektirir. Myelosupresif etkisinin hızlı başlayıp ilacı kestikten sonra çabuk sona ermesi, düşük yan etki profili ve kemik iliği nakliyle ilişkili toksisiteyi arttırmaması nedeniyle sitoredüktif tedavide tercih edilen ajandır. Mutajenik olmadığı için gebelerde kullanılabilen hidroksiüre (34), hospitalizasyon gerektirmeyen, ucuz ve genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla beraber bazen diare, bulantı-kusma, makülopapüler döküntüler, oral aftöz ülserler, ayak ülserleri, nefrotik sendrom, kemik iliği ve kanda megaloblastik değişiklikler, tırnak distrofisi ve hiperpigmentasyonuna yol açabilir.

Hidroksiüre, hastalığın kronik fazında olguların hemen hemen % 80’inde hastalığı kontrol altında tutarak hematolojik remisyon sağlamasına rağmen blastik faza ilerlemeyi önleyemez ve sağ kalım süresinde anlamlı bir uzamaya yol açmaz. Sitotoksik tedavi ile nadiren sitogenetik remisyon elde edilse bile bu durum kısa sürelidir. Yine de diğer sitotoksik ajanlarla kıyaslandığında hidroksiürenin, KML kronik fazdaki hastalarda hematolojik remisyon sağlamak için daha etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde hidroksiüre, ya lökostatik komplikasyonları önlemek adına myeloid hiperplaziyi hızlı bir şekilde azaltmak amacıyla ya da allojenik kök hücre nakli öncesi hastalığı kontrol altına almak için kullanılmaktadır.

Hidroksiüre' den önce KML tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan busulfan, erken progenitör hücreler üzerine etkili alkilleyici bir ajandır. En önemli toksik etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Uzun süren ve bazı olgularda geri dönüşümsüz olarak seyredip ölüme sonuçlanabilen kemik iliği aplazileri görülebilir. İlacın diğer yan etkileri; amenore, sterilit, katarakt, Addison hastalığı benzeri adrenal yetmezlik tablosu ve kemik iliği, akciğer, endokard, retroperitoneal bölge gibi çeşitli dokularda fibrozis oluşumudur. Hidroksiüre ile kıyaslandığında tedavide daha az etkili olması, yüksek yan etki profili ve ilacı kullanan hastalarda kemik iliği nakli sonuçlarının daha kötü olması nedeniyle günümüzde KML kronik fazında sitoredüktif tedavi için busulfan tercih edilmemektedir.

KML kronik faz tedavisinde daha önceleri kullanılmış olan siklofosfamid, melfalan, klorambusil, 6-merkaptopurin ve tioguanin gibi diğer sitotoksik ilaçların busulfana üstünlükleri yoktur. Ancak nadir de olsa hidroksiüre ya da busulfan tedavisine yanıt vermeyen bazı hastalar bu ilaçlardan birine yanıt verebilir.

Bir bitki alkaloidi olan homoharringtonine (HHT), RNA sentezinde peptid bağı oluşumunu bloke ederek etki gösterir. İnterferon-alfa ile birlikte ya da tek başına kullanımı sonucu, hastaların büyük çoğunluğunda tam hematolojik yanıt ve bir kısmında majör sitogenetik yanıt elde edildiği gösterilmiştir. Toksikite başlıca myelosupresyonla ilgilidir (35). İmatinib ve HHT arasındaki in vitro sinerjik etki, kombinasyon çalışmalarının gelişimine yol açmıştır (36).

KML kronik fazında yoğun kombinasyon kemoterapileriyle hastaların % 30 ila 50'sinde tam sitogenetik yanıt elde edilebilir. Ancak bu remisyonlar kısa sürelidir. Bu nedenle KML kronik faz tedavisinde yoğun kemoterapi protokolleri, günümüzde sadece otolog kök hücre nakli için normal kök hücrelerin mobilizasyonu ve periferik kandan toplanması amacıyla kullanılmaktadır.

KML kronik fazında lökostatiz semptomları nadir bir belirti olduğu için genellikle beyaz küre sayısının hızla düşürülmesine gerek duyulmaz. Ancak hemorajik olayların veya serebrovasküler tromboz ya da akciğer yetmezliği gibi hiperviskoziteye bağlı durumlarının varlığında, lökostatiz semptomlarının giderilmesi amacıyla hastalara acil olarak lökoferez uygulanmalı ve sitotoksik kemoterapi başlanmalıdır. Yoğun lökoferez, kronik faz KML' de lökosit sayısını kontrol altına

alabilir ancak pahalı ve zahmetli bir yöntemdir. İlaçların potansiyel teratojenik etkilerinden kaçınmanın önemli olduğu gebe hastaların tedavisinde de rolü olabilir.

Kemoterapiye yanıt vermeyen ve trombositopeniye yol açan ileri derecede splenomegali varlığında splenektomi düşünülebilir. Splenektomi, hastalığın seyrini ve sağ kalım süresini değiştirmez ancak semptomatik rahatlama sağlayabilir.

Geçmişte denenmiş radyoaktif fosfor (^{32}P) tedavisi gibi artık uygulanmayan bir yöntem olan radyoterapinin günümüzde KML tedavisindeki yeri kısıtlıdır. Semptomatik splenomegali varlığında hasta splenektomi için uygun değilse splenik radyasyon faydalı olabilir. Hastalığın blastik fazında serebrovasküler lökostaza yönelik kranial radyasyon kullanılabilir. Ayrıca bölgesel radyoterapi ekstrameduller tümörler üzerine de etkilidir.

Allojenik kemik iliği ya da kök hücre nakli mümkün olmadığında, imatinib keşfedilmeden önce KML' de standart tedavi olarak rekombinant interferon-alfa (rIFN- α) kullanılırdı. İnterferonlar; virüsler, antijenler ve mitojenlere karşı ökaryotik hücrelerde doğal yollarla üretilen karmaşık bir grup proteindir. İnterferon- α , - β ve - γ olmak üzere üç farklı grup interferon tanımlanmıştır. Klinik araştırmalar için çeşitli interferonlar mevcutsa da elde edilen verilerin çoğu rIFN- α ile ilgilidir.

Antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif özellikleri kapsayan geniş bir biyolojik etki spektrumuna sahip olan interferonlar, bazı onkogen ve sitokinlerin ekspresyonunu azaltırken adezyon molekülleri, doku uygunluk (histokompatibilite) genleri ve antionkogenik aktiviteli bir transkripsiyon aktivatörü olan interferon düzenleyici faktör-1'in ekspresyonunu artırır. İnterferonlar ayrıca anjiogenezisi inhibe eder ve hücrel immün yanıtı uyarır. KML tedavisindeki etki mekanizması halen bilinmeyen rIFN- α 'nın KML prekürsör hücrelerinin stroma ile etkileşimlerini arttırıp prekürsör hücrelerin proliferatif aktivitesini azaltarak normal hematopoeze dönüşü sağladığı düşünülmektedir.

Sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi rIFN- α , yükselmiş olan lökosit ve trombosit sayılarını kontrol altına alabilir. Aşırı yüksek lökosit sayısı varlığında rIFN- α tedavisi başlamadan önce lökosit sayısını hidroksiüre gibi sitotoksik bir ilaçla azaltmak daha uygundur. Kronik evredeki KML hastalarının % 70-80'inde tam hematolojik yanıt, % 10-15'inde de majör sitogenetik yanıtın elde edildiği rIFN- α tedavisiyle tam sitogenetik yanıt sağlanan olguların oranı % 5'in altındadır. Moleküler yanıt elde

etmenin mümkün olmadığı bu tedavide majör sitogenetik yanıt alınanlarda, blastik kriz gelişmesine kadar olan sürenin daha uzun olduğu dolayısıyla sağ kalım süresinde anlamlı artış bulunduğu saptanmıştır. Kronik fazın erken dönemlerinde daha etkili olan rIFN- α tedavisi ile kısa sürede hematolojik remisyona giren hastalarda sitogenetik yanıt elde etme olasılığı daha yüksek görünmektedir. KML kronik evrede rIFN- α ile klasik sitotoksik kemoterapiyi (hidroksiüre veya busulfan) karşılaştıran çalışmaların çoğu, rIFN- α tedavisinin kemoterapiye göre daha uzun sağ kalım sağladığını ortaya koymuştur. Sitarabin ve rIFN- α 'nın birlikte kullanımıyla daha erken sitogenetik yanıt oluştuğu ve tek başına rIFN- α 'ya göre daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

Sitotoksisiteden kaçınılan gebe KML hastalarında da bir tedavi seçeneği olmasına rağmen rIFN- α , kullanımını kısıtlayan önemli yan etkilere sahiptir. Tedavinin erken döneminde sık görülen ateş, kırgınlık, baş ağrısı gibi grip benzeri semptomlar parasetamol tedavisine cevap verir ve birkaç hafta içinde tedaviye adaptasyon gelişir. Hemolitik anemi, immün trombositopeni, lupus, tirodit gibi otoimmün olaylara yol açabilen rIFN- α tedavisinde, hastaların bir kısmında tedaviye yanıtı azaltan nötralize edici antikorlar gelişebilir. Hastaların % 25 kadarında yan etkiler, tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetlidir.

Allojenik kemik iliği ya da kök hücre nakli, KML' de kür sağladığı bilinen tek tedavi şekli olmakla birlikte transplantasyon sonrası erken dönemdeki yüksek mortalite riski, uygun verici bulma güçlüğü ve uygulanması için özel tıbbi donanım gerektirmesi nedeniyle her merkezde yapılamamaktadır. Ancak uygun vericisi olan genç hastalarda seçkin tedavi yöntemidir. Kemik iliği nakli yapılan hastaların analizi, en iyi sonuçların tanının ilk yılı içinde kronik evrede nakil yapılan hastalarda elde edildiğini öne sürer (37). Hastalığın ileri evrelerinde yapılan nakiller kronik evrede yapılanlar kadar başarılı değildir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, kronik evre KML hastalarının yaklaşık % 70'inde kür sağlayabilir fakat graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve fırsatçı enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar ve ölüm riskiyle birlikte (38). Hastaların yaklaşık % 20'sinde transplantasyon sonrası hastalık nükseder, bu durumda yapılan verici lökosit infüzyonlarıyla muhtemelen 'graft versus lösemi' etkisiyle ikinci kez remisyona elde etmek mümkündür. Akraba dışı nakillerde transplantasyona bağlı mortalite oranları yükselse de hastaların 2 yıllık

nüksüz sağ kalım oranları % 40 civarındadır. Transplantasyon başarısını etkileyen faktörler; hasta (yaş, hastalığın evresi), verici (akraba olup olmadığı), hazırlama rejimleri, GVHD gelişimi ve transplantasyon sonrası tedavidir. Öncesinde rIFN- α tedavisi almış olanlarda transplantasyon başarısının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen bu sonuç tartışmalıdır.

Transplantasyon ile ilişkili mortalite riski, yaş ilerledikçe arttığından dolayı hasta yaşı önemli bir prognostik faktördür. Allojenik kök hücre nakli için üst yaş sınırı 65 olmakla birlikte en iyi sonuçların 40 yaşın altındaki hastalarda alındığı bildirilmektedir. Yaşın yanı sıra hastanın HLA-uygun sağlıklı bir vericisinin olması başarılı bir nakil için ön koşuldur. Transplantasyon başarısını etkileyen hasta ile ilgili diğer bir faktör hastalığın evresidir. En iyi sonuçlar erken kronik evrede elde edilir. Akselere ve blastik fazda yapılan nakillerde sağ kalım düşüktür ve sık relaps görülür.

İdeal donör adayı homozigot ikiz kardeş olmak kaydıyla, allojenik kök hücre nakli için uygun verici profili HLA uygunluğu yüksek (tam uyumlu ya da tek lokusta uyumsuzluk olan) akraba donörlerdir. Akraba dışı nakillerde; graft yetersizliği, akut ve kronik GVHD oranları akraba vericilerden yapılan nakillere göre daha yüksektir ve transplantasyon sonrası iyileşme dönemi daha uzundur. Kök hücre kaynağı olarak periferik kanın kullanıldığı günümüzde bu yöntemle verici için daha düşük risk sağlanır ve engraftman daha hızlı oluşur. Akraba olmayan vericilerde yapılan bazı çalışmalarda, periferik kan ve kemik iliği kök hücreleri karşılaştırıldığı zaman hastaliksız sağ kalım ve GVHD yönünden fark olmadığı gösterilmiştir (39).

Transplantasyon öncesi hazırlama rejimleri myeloablasyon amacıyla uygulanır. Bu şekilde hem lösemi hücreleri yok edilirken aynı zamanda da graftın reddini önlemek için immunsupresyon sağlanmış olur. Sitotoksik hazırlama rejimi için genellikle siklofosfamid + busulfan kombinasyonu tercih edilir. Busulfan' a alternatif olarak tüm vücut ışınlaması da kullanılmıştır. Sitotoksik rejimi geliştirme girişimleri daha iyi etkinlik olmaksızın artmış toksisite sonucunu getirmiştir (40).

Transplantasyon sonrası GVHD gelişenlerde nüks sıklığının azaldığı ancak ciddi GVHD görülenlerde buna paralel olarak mortalite riskinin arttığı saptanmıştır. Nüks oranının azalmasının graft versus lösemi (GVL) etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Transplantasyon sonrası nüks eden olgularda ek tedaviye gerek duyulmadan, donör lenfosit infüzyonlarıyla hematolojik ve sitogenetik remisyonda elde edilebilir. Bu durumun immünolojik yolla oluşan GVL etkisiyle olması muhtemeldir. Erken kronik evrede rIFN- α tedavisinin etkinliği nedeniyle, transplantasyon sonrası hastalığı nüks eden olgularda remisyona sağlamak için ya da ileri evrede transplantasyon yapılmış olan nüks riski yüksek olgularda relapsı önlemek amacıyla rIFN- α kullanılmaktadır.

Kord kanı zengin bir hematopoetik kök hücre kaynağıdır ve kemik iliği transplantasyonunda kullanılmıştır (41). İlk sonuçlar graft versus host hastalığının daha az yaygın ve daha az şiddetli olabildiği izlenimini verir, bu nedenle daha uyumsuz vericilerden faydalanmaya olanak sağlar (42).

KML hastalarının kemik iliklerindeki primitif kök hücreler Ph (+) ve Ph (-) negatif olmak üzere iki hücre popülasyonundan meydana gelir. Eğer Ph negatif olan normal kök hücreler ayrılabilirse, bu hücrelerle uygulanan otolog kök hücre naklinin kür sağlama potansiyeli olacaktır.

KML hastalarının çoğunda nakil için uygun bir vericinin bulunmaması ve ileri yaşlarda, akraba olmayan vericilerden yapılan nakillerde toksisitenin ağır olması alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak otolog kök hücre naklinin geliştirilmesine yol açmıştır. Periferik kök hücre nakli işlemi için genel anestezi gerekmemesi ve bu yöntemde engraftmanın daha hızlı olması nedeniyle kök hücre kaynağı olarak periferik kan, kemik iliğinden daha uygundur. Kemoterapi ve G-CSF uygulandıktan sonraki iyileşme döneminde periferik kanda normal hematopoetik kök hücreler artmış sayıda bulunacağından, bu dönemde lökoferez yöntemiyle hücreler toplanır. Ph (+) hücrelerin in vitro olarak ayıklanmasının ardından kültür ortamında çoğaltılan Ph (-) kök hücreler, myeloablative tedavi uygulandıktan sonra hastaya verilir. Bazı serilerde merak uyandıracak kadar uzun bir sağ kalıma sahip olunmasına rağmen, genellikle bu şekilde tedavinin raporları, sadece geçici olarak normal hematopoez sağlandığı fikrini verir (43). Bu tedavi yöntemi uygulanan hastalarda, hastalığın nüksetmesinin kaçınılmaz olduğu bildirilmektedir. Otolog hücrelerin kullanılmasına rağmen, CMV enfeksiyonları ve EBV lenfoproliferatif sendromlarının aktivasyonu gibi şiddetli immün regülasyon bozuklukları ortaya çıkabilir (44). Otolog kök hücre nakli, allojenik nakil için uygun vericisi olmayan hastalarda geçici kür sağlayabilir.

İmatinib mesilat, ABL-özgü tirozin kinazı inhibe eden ve BCR-ABL geni taşıyan hücrelerde sinyal iletimini engelleyip programlı hücre ölümüne yol açarak KML hücrelerinin çoğalmasını seçici olarak baskılayan bir 2-fenilaminopirimidin bileşiğidir. Özgül terapötik bir ajan olan İmatinib, BCR-ABL'nin enzimatik aktivitesini inhibe etmek için tasarlanmıştır (45). Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGF-R) ve c-Kit (Kök hücre faktörü)'i de inhibe eder (46).

KML hastalarında BCR-ABL füzyon proteinlerinin tirozin kinaz aktivitesi, myeloid hücrelerin transformasyonu için zorunludur ve bu nedenle ideal bir terapötik hedeftir. İmatinib molekülü, ABL kinazın ATP bağlanma bölgesine ATP'nin bağlanmasını yarışmalı olarak bloke ederek BCR-ABL eksprese eden hücrelerin proliferasyonunu engeller ve bu hücrelerde apoptozisi indükler. Selektif olarak lösemik hücre kolonilerinin çoğalmasını suprese eden ve normal hematopoetik hücreleri daha az etkileyen imatinib, hastalığın kronik evresinde olduğu gibi akselere ve blastik evrelerinde de hematolojik ve sitogenetik remisyon sağlayabilir.

IRIS çalışması KML' de imatinibin etkinliğini gösteren en önemli öncü randomize klinik çalışmadır (47). Bu çalışmada, yeni tanı konan kronik faz KML hastalarında düşük doz sitarabin ve rIFN- α kombinasyonu ile imatinibin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Hastalar; hematolojik ve sitogenetik yanıtlar, toksik etkiler ve akselere ya da blastik evreye ilerleme oranları açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda tüm yönlerden imatinibin, sitarabin + rIFN- α kombinasyonuna üstün olduğu ve yeni tanı konmuş kronik faz KML hastalarında ilk adım tedavisi olması gerektiği ortaya çıkmıştır. Selektif BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib, IRIS çalışmasında rIFN- α tedavisine yanıt vermemiş olan kronik faz KML hastalarında yüksek yanıt oranları sağlamıştır.

İmatinib kullanan KML hastalarının % 95' den fazlasında tam hematolojik yanıt ve % 75'den fazlasında tam sitogenetik yanıt elde edilir. Ek olarak imatinib kullanan hastalarda, hastalığın akselere ya da blastik faza ilerleme oranı % 3 kadardır. Hastalığın akselere ya da blastik fazındaki hastalar imatinibe daha az duyarlıdır ve tedavi sonuçları kronik evredeki kadar iyi değildir. Diğer tedavilerle ancak kısa süreli bir remisyonun elde edilebildiği bu evrelerde, sağ kalım süresini uzattığı tesbit edilen ve bazı hastalarda uzun süreli remisyon sağlayan imatinib için bu sonuçların ardından KML'nin bütün evrelerinde kullanım onayı verilmiştir.

İmatinib tedavisi başlanan olguların % 90'a yakınında ilk üç ay içinde tam hematolojik yanıt elde edilir. Bu nedenle ilk üç aydaki hematolojik yanıt prognoza dair karar verdirici olabilir. İlk iki aylık dönemdeki moleküler yanıtın (3 log azalma) daha sonraki sitogenetik yanıtı öngördüğü ileri sürülmüştür (48).

Minimum etkinlik sağlayan dozu 300 mg/gün ve standart tedavi dozu 400 mg/gün olan imatinib oral yoldan kullanılır ve kabul edilebilir bir toksisite profiline sahiptir. En sık görülen yan etkileri sıvı retansiyonu, bulantı-kusma, kas krampları, diare ve deri döküntüleridir. Sıvı retansiyonu başlıca periorbital bölgede ve alt ekstremitelerde ödem şeklinde kendini gösterir, daha nadir olarak plevral ve/veya perikardial effüzyon görülebilir. Doza bağımlı olarak hepatotoksisite ve kemik iliği baskılanması ortaya çıkabilir. İmatinib tedavisiyle ilişkili olarak KML' de olağandışı ekstremiteler relapslar görülebilir (49). Yan etkilerin şiddeti genellikle hafif ve orta derecededir, tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ciddi yan etkiler % 5'den azdır.

İmatinib kullanan hastalarda tedaviye yanıtızsızlık (primer direnç) ve yanıt kaybı (sekonder direnç) tedavinin başarısını kısıtlayan iki önemli faktördür. İmatinib tedavisinin ilk 3 ayında tam hematolojik yanıt ve ilk 6 ayında majör sitogenetik yanıt elde edilememesi ya da 12. ayda halen tam sitogenetik yanıtı ulaşamaması tedaviye yanıtızsızlık olarak tanımlanır. Tedaviye yanıtızsızlık doz ilişkili görünmektedir. IRIS çalışmasında daha önce tedavi edilmemiş KML hastalarının % 4'ünde 400 mg/gün dozunda imatinib ile tam hematolojik yanıt saptanmamış ve % 23'ünde 6 ayda majör sitogenetik yanıt elde edilmemiştir. MD Anderson çalışmasında 800 mg/gün İmatinib ile tedavi edilen hiçbir olguda hematolojik yanıtızsızlık saptanmamış, sadece %11'inde tam sitogenetik yanıt elde edilememiştir. Bu sonuçlara göre primer dirençteki sorun, ilaç dozunu artırılması ile büyük oranda giderilmiş görünmektedir. Sekonder direnç ise elde edilen hematolojik, sitogenetik veya moleküler yanıtın kaybolmasıdır. IRIS çalışmasında imatinib tedavisi ile hastaların % 8'inde sekonder direnç gözlenmiştir. Günümüzde imatinib direncine yol açan dört mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar; BCR-ABL gen amplifikasyonu, BCR-ABL kinaz bölgesinde nokta mutasyonlar, çoklu ilaç taşıyıcı proteinlerin aşırı ekspresyonu ve imatinib-duyarlı mekanizmaların işlevlerine karşılık alternatif sinyal ileti yollarıdır. Direnci yenebilmek için ya ilaç dozu arttırılmalı ya da alternatif tedavi seçenekleri (kök hücre nakli, kombinasyon tedavileri veya yeni geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri) denenmelidir.

İmatinib kullanan KML hastalarının yönetiminde hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtların izlenmesi, BCR-ABL titre artışı veya hematolojik/sitogenetik yanıtızsızlık ya da yanıt kaybı varlığında mutasyon aranması önerilmektedir.

İmatinib direnci söz konusu olduğunda kullanılmak üzere yeni tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanıma giren ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin ilki, imatinib direnci ya da intoleransı durumunda Türkiye’de de kullanım izni bulunan dasatinib molekülüdür.

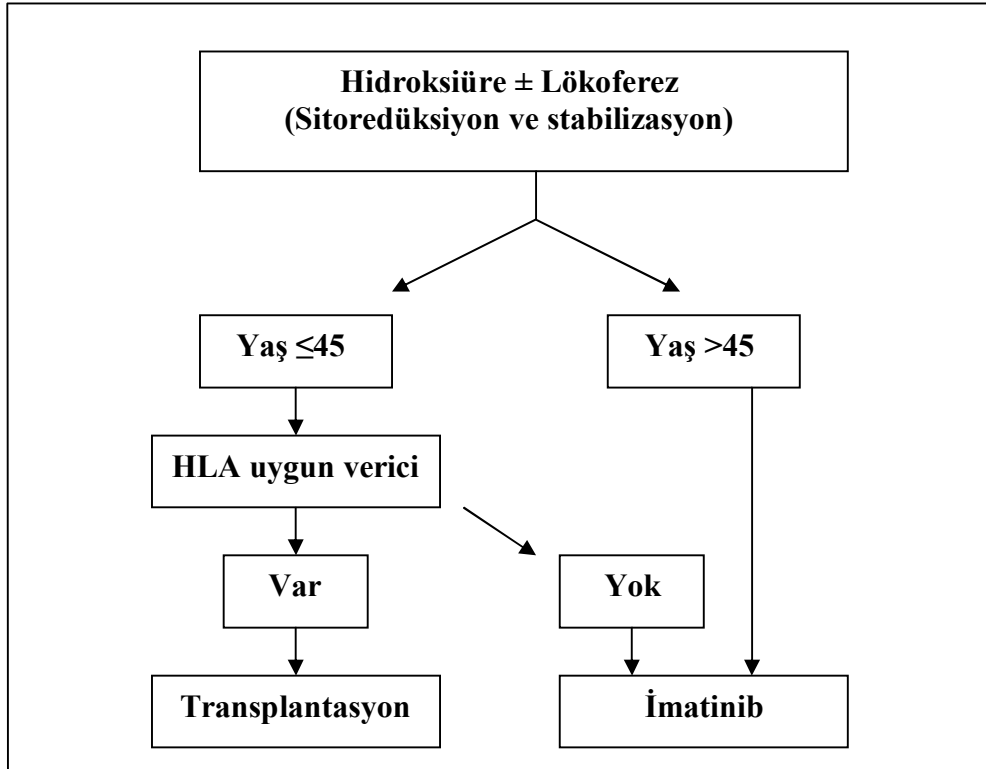
Dasatinib, c-Kit ve PDGF- β reseptörünü de içeren bazı onkogen kinazlar ile birlikte BCR-ABL kinaz ve Src ailesi kinazlarının (SFKs) aktivitesini inhibe eden güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İnaktif durumdaki BCR-ABL kinaza bağlanan imatinib’ e karşılık dasatinib; hem aktif hem de inaktif durumdaki ABL kinaza bağlanarak etki gösterdiği için, yapısal olarak imatinib ile çok fazla benzerlik göstermese de 100 ila 300 kat yüksek aktiviteye sahiptir. Dasatinib’ in BCR-ABL kinaz mutasyonlarından, Src ailesi kinazlarını tutan alternatif sinyal yollarının aktivasyonundan ve çoklu ilaç direnç (MDR) geninin aşırı ekspresyonundan kaynaklanan imatinib direncini yenebileceği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda, imatinib direnci bulunan ya da yan etkiler nedeniyle imatinib tedavisini bırakmak zorunda kalan hastaların çoğunda dasatinib tedavisi ile remisyon elde edilmiştir.

Oral yolla alınan ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilen dasatinib’ in yan etkileri imatinib’ e benzerdir ve genellikle geri dönüşümlü olan yan etkiler doz azaltılmasıyla kontrol edilebilir. Gelişebilecek hipokalsemi ve/veya hipofosfatemini hemen her zaman oral tedavi ile düzeltilebilir. Nadiren kalbin elektriksel ileti sisteminde gecikme (Q-T mesafesi uzaması gibi) ve myelosupresyona bağlı ciddi trombositopeni görülebilir.

Yeni geliştirilen bir diğer ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü, yapısal olarak imatinib’ e benzeyen nilotinib molekülüdür. Nilotinib, imatinib’ den yaklaşık 30 kat daha güçlü bir imatinib türevidir (50). Dasatinib gibi nilotinib de, çeşitli mutasyonlar sonucu imatinib direnci gelişen hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı mutasyon tiplerinde dasatinib, bazılarında nilotinib molekülünün daha etkili olduğu düşünülmekle birlikte her iki ilacın da T315I mutasyonu olan KML hastalarının tedavisinde etkili olmadığı bilinmektedir. Henüz araştırma aşamasında olan bir takım yeni tirozin kinaz inhibitörleri bu mutasyona karşı da etkili görünmektedir.

SONUÇ

İlk tanımlandığı dönemden günümüze gelinceye kadar KML' de kayda değer başarılarla ulaşılmış olmasına rağmen, biyoloji ve tedavisinde halen birçok konu kesinliğe kavuşmamıştır. Hastalığın moleküler mekanizmaları ile ilgili çalışmalar ve kür sağlayıcı yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Gelecek yıllarda, şu an için cevap bekleyen soruların en azından bir kısmı, bu çalışmalar sonuçlandıkça yanıt bulacaktır. Bugün itibariyle, genç yaşta olmayan erken faz KML olgularında 6 aylık imatinib tedavisi ile tam moleküler yanıt elde ediliyorsa bu tedaviye devam etmek uygun görünmektedir. Buna karşılık tüm dünyada genç yaştaki KML hastalarında eğer % 100 HLA uygun vericisi varsa allojenik hematopoetik kök hücre nakli ilk seçenek tedavidir. Erken kronik faz KML' de mevcut bilgiler ışığında önerilen tedavi yaklaşımı aşağıdaki gibidir (Şekil 13).



Şekil 13: Yeni tam kronik faz KML olgusunda temel tedavi yaklaşımı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, Nisan 2008 ile Ekim 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Polikliniğine başvuran 20 KML hastası ve yandaş hastalığı olmayan 20 kişilik kontrol grubu üzerinde prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

Hem hasta grubu hem de kontrol grubu oluşturulurken olgular osteoporoz açısından incelendi. Osteoporozu olduğu bilinen ya da osteoporozu açabilecek hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing hastalığı veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile kalsiyum ya da D vitamini preparatı, fosfor bağlayıcı ajan, kalsitonin, bifosfonat, tiroid hormonu ve/veya kortikosteroid tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca diüretik kullananlar ve ürolitiazisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki olgular, ek hastalık ve ilaç kullanımını yönünden sorgulandı. KML grubundaki hastaların tamamı kronik evrede olup imatinib mesilat tedavisi almaktaydılar (400 mg/gün). KML grubundaki hastaların hiçbirinde ek hastalık ve imatinib dışında herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Yine kontrol grubundaki olguların da herhangi bir hastalığı bulunmuyordu ve ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden; tam kan sayımı (WBC, Hb ve Plt) Beckman Coulter LH-780 analizatöründe spektrofotometrik yöntemle, biyokimyasal incelemeler (BUN, Cr, Ca, P, idrar Ca ve idrar P) Aeroset-500 analizatöründe fotometrik yöntemle ve hormon tetkikleri (fT3, fT4, TSH, Kortizol ve Parathormon) Immulite-2000 analizatöründe kemoluminesans

yöntemiyle çalışıldı. Olguların kemik dansitometre sonuçları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nükleer Tıp Bölümü Kemik Dansitometre Ünitesinde Hologic marka QDR 4500 W (S/N 49584) model cihaz kullanılarak kaydedilen ölçümlerden elde edildi. Femur ve vertebra T skorları incelenen olguların kemik dansitometre sonuçlarında; T skoru -2,5 ve altında olanlar osteoporoz, -2,5 ile -1 arasında olanlar osteopeni, -1 ve üzerindeki ise normal olarak kabul edildi.

Olguların glomeruler filtrasyon hızları hesaplanırken Cockcroft-Gault formülü kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizleri yapılırken gruplara ait değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KML grubunda 11 erkek, 9 kadın olmak üzere 20 kişi bulunuyordu. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması $46,95 \pm 14,188$ (25–70) olarak saptandı. Kontrol grubunda da 11 erkek, 9 kadın olmak üzere 20 kişi mevcuttu ve bu gruptaki olguların yaş ortalaması ise $46,75 \pm 10,891$ (30–75) bulundu.

Tablo 4. Gruplar arasında karşılaştırılan parametreler.

	KML	Kontrol
Olgu sayısı (N)	20	20
Cinsiyet (E/K)	11/9	11/9
Yaş	$46,95 \pm 14,188$	$46,75 \pm 10,891$
WBC ($\times 1000/\text{mm}^3$)	$6,1 \pm 2,2093$	$7,535 \pm 1,6525$
Hb (g/dl)	$13,21 \pm 0,854$	$13,9 \pm 1,4726$
Plt ($\times 1000/\text{mm}^3$)	$246,25 \pm 117,149$	$275,55 \pm 64,406$
Serum Ca (mg/dl)	$9,46 \pm 0,5236$	$9,55 \pm 0,3993$
Serum P (mg/dl)	$2,84 \pm 0,6557$	$3,485 \pm 0,7604$
Parathormon (mg/dl)	$66,9195 \pm 39,83681$	$53,88 \pm 18,30667$
Spot idrarda Ca (mg/dl)	$11,385 \pm 9,5094$	$7,13 \pm 5,914$
Spot idrarda P (mg/dl)	$50,35 \pm 41,1899$	$37,925 \pm 25,9317$
GFR (ml/dk)	$103,95 \pm 11,062$	$113,3 \pm 26,466$
Vertebra T skoru	$-1,0975 \pm 1,25661$	$-0,495 \pm 1,01953$
Femur T skoru	$-0,135 \pm 1,48156$	$0,06 \pm 0,77487$

KML grubundaki hastaların ortalama takip süresi 50,3±33,127 (10–133) ay ve ortalama imatinib kullanım süresi 32,5±18,315 (9–84) aydı.

Tablo 5. Olguların cinsiyete göre gruplara dağılımı ve yaş ortalamaları.

Grup	Cinsiyet	Olgu sayısı (N)	Ortalama yaş	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
KML	Erkek	11	50,64	11,994	25	70
	Kadın	9	42,44	16,024	25	70
Kontrol	Erkek	11	50,18	12,552	36	75
	Kadın	9	42,56	6,984	30	49

Gruplar; Hb değeri, lökosit sayısı ve trombosit sayısını içeren hematolojik parametreler yönünden karşılaştırıldı. Bu parametrelerden lökosit sayısı (WBC) kontrol grubuna göre KML grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). KML grubunun WBC ($\times 1000/\text{mm}^3$) ortalaması $6,1\pm 2,2093$ iken kontrol grubunun WBC ($\times 1000/\text{mm}^3$) ortalaması $7,535\pm 1,6525$ saptandı. Yine KML grubunda daha düşük olmasına rağmen Hb değeri ve trombosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Karşılaştırılan parametrelerden serum P değerlerinde KML grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Serum P değerleri KML grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Çalışmamızda karşılaştırılan diğer parametreler (Ca, spot idrarda Ca, spot idrarda P, GFR, parathormon, vertebra T skoru ve femur T skoru) için KML grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmadı.

KML grubundaki hastalar serum fosfat seviyelerine göre düşük fosfat seviyeli ($\leq 2,5$ mg/dl) ve normal fosfat seviyeli ($>2,5$ mg/dl) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hipofosfatemi grubunda 6 hasta, normal fosfat seviyeli grupta 14 hasta bulunuyordu. Hipofosfatemi saptanan hastalar; yaş, cinsiyet, imatinib kullanım süresi, serum Ca, parathormon, spot idrarda Ca, spot idrarda P, GFR, vertebra T skoru ve femur T skoru açısından normal fosfat seviyeli hastalarla karşılaştırıldı. Bu parametreler içinde sadece spot idrarda Ca seviyesi, düşük fosfat grubunda, normal fosfat grubuna

göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.05$). Karşılaştırılan diğer parametreler açısından alt gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Tablo 6. Alt gruplarda idrar Ca ve idrar P düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	Olgu sayısı (N)	Parametre (mg/dl)	Ortalama±Standart Sapma
P≤2,5 mg/dl	6	Spot idrarda Ca	19,167±10,5515
	6	Spot idrarda P	37,567±32,932
P>2,5 mg/dl	14	Spot idrarda Ca	8,05±7,0298
	14	Spot idrarda P	55,829±44,2131

Olguların vertebra T skoru ve femur T skoru değerleri esas alınarak incelenen kemik dansitometre sonuçlarına göre grupların analizi yapıldığında, KML grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte kemik dansitometre incelemesi sonucunda osteoporoz tesbit edilen (vertebra T skoru<-2,5) KML grubundaki üç hasta, tedavi açısından değerlendirilmek üzere ilgili bölüme yönlendirildi ve bu hastalara osteoporozu yönelik medikal tedavi başlandı. Kemik dansitometre sonuçlarına göre, kontrol grubunda yer alan hastaların hiçbirinde osteoporoz saptanmadı.

Tablo 7. Gruplar arasında vertebra ve femur T skorlarının karşılaştırılması.

Grup	Parametre	N	Ortalama±Standart Sapma	Minimum	Maksimum
KML	Vertebra T skoru	20	-1,0975±1,25661	-3,5	1,5
	Femur T skoru	20	-0,135±1,48156	-2,3	4,4
Kontrol	Vertebra T skoru	20	-0,495±1,01953	-2,4	1,6
	Femur T skoru	20	0,06±0,77487	-1,1	1,7

TARTIŞMA

KML tedavisinde kullanılan ilk tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat birçok tirozin kinazı inhibe eder. BCR-ABL inhibisyonuna yol açtığı için KML tedavisinde etkili olan imatinib, c-Kit inhibisyonu nedeniyle gastrointestinal stromal tümörlü hastalarda ve PDGF reseptör inhibisyonu etkisiyle dermatofibrosarkoma protuberanslı hastalarda da kullanılmaktadır.

Berman ve arkadaşları (4) tarafından yapılan çalışma sonucunda; imatinib kullanan 32'si KML' li olan 49 hastanın, 15'i KML'li olmak üzere 25'inde hipofosfatemisi (serum fosfat düzeyi < 2,5 mg/dl) tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada, düşük serum fosfat düzeyine sahip grup ile normal fosfat düzeyli grup arasında; ortalama yaş, ortalama günlük imatinib kullanım dozu ve parathormon seviyesi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu çalışmada düşük fosfat grubundaki hastalar; normal fosfat grubuna göre daha gençti, daha yüksek parathormon seviyesine sahipti ve daha yüksek doz imatinib kullanıyordu. Düşük fosfat grubundaki hastalar, normal fosfat grubuna göre normal ya da düşük kalsiyum seviyesine sahipti. Ancak düşük fosfat grubundaki hastaların kalsiyum seviyeleri, sağlıklı erişkin gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu. Ayrıca imatinib kullanan hastaların idrarda fraksiyonel fosfat atılımı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Düşük fosfat grubu ve normal fosfat grubu arasında ise idrarda fraksiyonel fosfat atılımı yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştı.

Bizim çalışmamızda incelenen 20 KML hastasının 6'sında hipofosfatemi (serum fosfat düzeyi < 2,5 mg/dl) saptandı, diğer hastaların serum fosfat seviyeleri normaldi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bulunan bu farklılık literatüre uygundu. Bununla birlikte düşük fosfat seviyesine sahip hastalar ile normal fosfat seviyesine sahip hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi. Düşük fosfat grubundaki hastaların ortalama parathormon düzeyi (mg/dl), istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da, normal fosfat grubuna göre daha yüksekti (78,85±55,77891'e karşılık 61,8064±32,0768). Çalışmamızdaki hastaların tamamı 400 mg/gün imatinib kullandıkları için hipofosfatemi ile imatinib kullanım dozu arasında ilişki olup olmadığı analiz edilemedi. Hipofosfatemi ile imatinib kullanım süresi (ay) arasındaki analizde ise; düşük fosfat seviyeli grubun ortalama imatinib kullanım süresinin, normal fosfat seviyeli gruba göre daha düşük olduğu bulundu (25,33±12,242'ye karşılık 35,57±19,968). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucu, daha uzun süre imatinib kullanımının daha düşük fosfat seviyesine yol açmadığı şeklinde yorumlamak için daha fazla olgunun incelendiği daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Berman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da, imatinib kullanan düşük fosfat seviyeli ve normal fosfat seviyeli hastaların idrarla atılan fosfat miktarları arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmada idrarla fosfat atılımının değerlendirilmesi için idrarda fraksiyonel fosfat atılımı kullanılırken, bizim çalışmamızda bu değerlendirme için spot idrarda fosfat değeri esas alındı. Bununla birlikte bizim çalışmamızda, olguların GFR değerleri hesaplandı (ml/dk) ve hem KML grubu ile kontrol grubu arasında, hem de KML grubu içindeki düşük fosfat seviyeli hastalar ile normal fosfat seviyeli hastalar arasında GFR yönünden anlamlı fark bulunmadığı görüldü.

Çalışmamızda ek olarak, spot idrarda kalsiyum ölçümüne dayalı yapılan karşılaştırmada düşük fosfat seviyeli hastalar ile normal fosfat seviyeli hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Buna göre düşük fosfat grubundaki hastaların spot idrarda kalsiyum miktarı (mg/dl), normal fosfat grubundaki hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksekti (19,167±10,5515'e karşılık 8,05±7,0298).

KML grubundaki düşük fosfat seviyeli hastalar ile normal fosfat seviyeli hastalar, vertebra T skoru ve femur T skoru değerlerine göre osteoporoz açısından karşılaştırıldı. Düşük fosfat grubundaki hastaların hem vertebra T skoru hem de femur T skoru ortalamalarının normal fosfat grubundaki hastalara göre daha düşük olmasına rağmen, imatinib tedavisi alan bu iki alt grup arasında T skorları yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

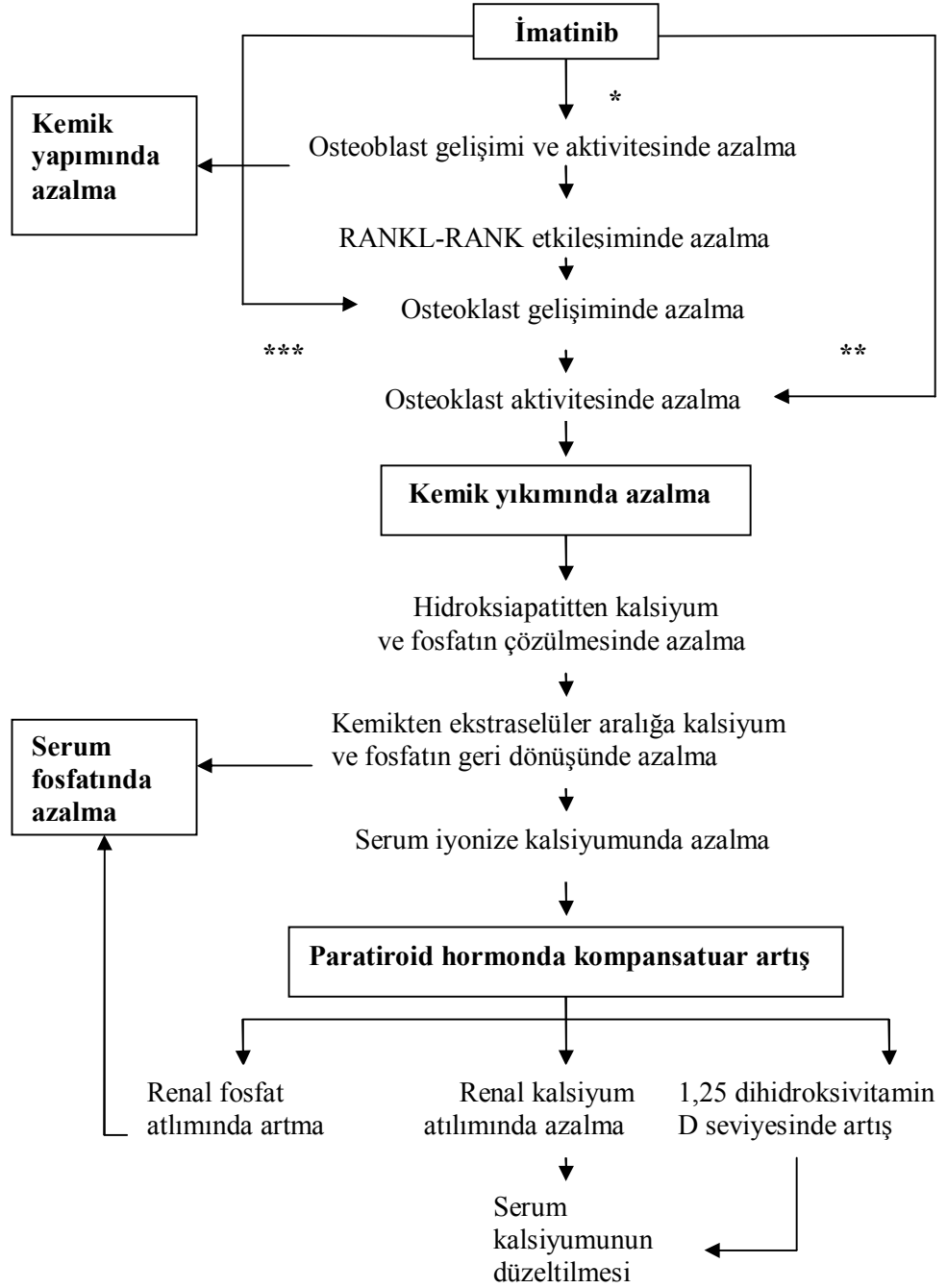
Berman ve arkadaşlarının çalışmasında KML ya da gastrointestinal stromal tümör nedeniyle imatinib alan bazı hastalarda, kemik ve mineral metabolizması ile ilişkili bir seri değişiklik ve hipofosfatemi olduğu görüldü. Çalışmadaki hastaların daha küçük bir kısmının fosfat seviyesi normal olmasına rağmen bu hastaların çoğunun da, kemik yapım-yıkım döngüsünde imatinibin etkisiyle oluşabildiğini düşündüren benzer değişikliklere sahip olduğu görünmektedir. Bu hastalarda görülen kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikler için olası bir izah, imatinibin PDGF reseptör inhibisyonu yoluyla kemik yapım ve yıkımını etkilemesidir. Fetal sıçanlardan kültüre edilmiş osteoprogenitörler ve osteoblastlarda PDGF reseptör α geninin ekspresyonu gözlemlenmiş (51) ve in vitro olarak sıçan osteoblastlarının replikasyon (52) ve migrasyonunu (53) uyaran PDGF izoformları PDGF-AA ve PDGF-BB gösterilmiştir. İn vitro olarak PDGF, osteoblast farklılaşmasının baskılanmasında rol oynarken proliferasyona katkı sağlar. PDGF-BB' nin in vivo sıçan osteoblastlarının sayısını arttırdığı kanıtlanmıştır (54) ve PDGF-BB aracılığıyla osteoblastların yaşam süresinin uzaması uyarılabilir. İn vivo, PDGF' nin lokalize olarak uygulanması kırık iyileşmesini hızlandırır (55) ve sistemik uygulanması overi çıkarılmış sıçanlarda kemik dansitesini artırır. c-Abl'den yoksun farelerde, osteoblastların olgunlaşma başarısızlığı osteoporotik bir görünüme yol açar (56).

Yaşam boyunca kemik yapım-yıkım döngüsü, iskelet bütünlüğünü korumak için oluşur (57). Osteoblast ve osteoklast aktivitesi arasındaki dengesizlik, kemik yıkımındaki bir artışa bağlı olarak oluşan osteoporoz ve kusurlu osteoklast aktivitesinden meydana gelen osteopetrozisi içeren iskelet anormalliklerinin gelişimi sonucunu doğurur (58). Osteoblastlardaki nükleer faktör- κ B aktivasyon reseptörü ligandı (RANK) ve onun osteoklast öncüllerinde bulunan reseptörünün (RANK) etkileşimleri nedeniyle osteoblastların ve osteoklastların aktiviteleri sıkıca ilişkilidir.

İnsanlarda, olgun osteoklastlar monosit-makrofaj neslinden köken alır (59). Makrofajların osteoklastlar haline olgunlaşması, stromal hücreler ve osteoblastlardan salgılanan ve makrofajlardaki koloni-uyaran faktör 1 reseptörüne (C-FMS) bağlanan makrofaj koloni-uyaran faktörün (M-CSF) varlığını gerektirir (60). İmatinibin, in vitro olarak M-CSF aracılığıyla C-FMS aktivasyonunun engellenmesi üzerinden, normal insan kemik iliği öncüllerinden monosit-makrofaj neslinin gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (61). Verilerin sınırlı olmasına rağmen, PDGF-BB' nin doğrudan PDGF reseptör β üzerinden insanlarda osteoklastlar vasıtasıyla kemik yıkımını uyardığı hakkında bazı kanıtlar vardır (62). Berman ve arkadaşları; yayınlarında bu verileri temel alarak, imatinib ile tedavi edilen bazı hastalarda gözlenmiş kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikleri açıklayabilen bir şekil oluşturmuşlardır (Şekil 14).

Osteoklast ve osteoblast işlevlerinde önemli tirozin kinazları inhibe eden imatinib ile uzun dönem tedavinin, kemik yapım-yıkım dengesini değiştirebileceği ileri sürülmüştür. Bu amaçla Fitter ve arkadaşları (5) tarafından yapılan çalışmada; imatinib kullanan KML hastalarının tanı esnasında ve tedavi sonrasında yapılan kemik biyopsilerindeki trabeküler kemik hacimleri ölçülmüş ve rIFN- α tedavisi alan KML hastaları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda; imatinib kullanan hasta grubundaki 17 hastanın 8'inde imatinib tedavisi sonrası, başlangıca göre trabeküler kemik hacminde önemli bir artış tesbit edilmiş ve rIFN- α tedavisi alan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur. Bu artış, hastanın yaşı ve cinsiyeti, tedavinin süresi ya da tedaviden önceki kemik yoğunluğundan bağımsız oluşmuştur.

Fitter ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, tanı esnasında ve tedavi sonrasında hastaların serum kalsiyum ve fosfat değerleri de incelenmiş ve imatinib kullanan hastaların tedavi sonrası kalsiyum ve fosfat değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken rIFN- α tedavisi alan hastalarda anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Yapılan analizde, trabeküler kemik hacmi ile hem kalsiyum hem de fosfat değerleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum trabeküler kemik hacmindeki artışın, serum kalsiyum ve fosfat değerlerindeki azalmayla ilişkili olduğunu akla getirmiştir.



Şekil 14: İmatinible tedavi edilen hastalarda hipofosfatemiye yol açan olaylar.

* PDGF reseptör α ' nın inhibisyonu

** PDGF reseptör β ' nın inhibisyonu

*** Monositler-makrofajlardaki C-FMS reseptörünün M-CSF ile aktivasyonunun inhibisyonu

Fitter ve arkadaşlarının, imatinibin kemik yapım-yıkım döngüsündeki etkisini ortaya koymak amacıyla yaptıkları çalışmanın imatinib grubunda, ortalama tanı yaşı 53 olan ve ortalama imatinib kullanım süresi 25 ay olan 17 KML hastası yer alırken, bizim çalışmamızda yaş ortalaması 46,95 olan ve ortalama imatinib kullanım süresi 32,5 ay olan 20 KML hastası bulunmaktaydı. Her iki çalışmada da imatinib grubunda yer alan hastaların hepsi 400 mg/gün imatinib kullanıyordu. Fitter ve arkadaşlarının çalışmasında kemik biyopsisi ile trabeküler kemik hacmi ölçümü yapılırken bizim çalışmamızda imatinib tedavisi alan KML hastaları, kemik dansitometresi ölçümü ile vertebra T skoru ve femur T skoru değerlerine göre osteoporoz yönünden kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Fitter ve arkadaşlarının çalışması sonucunda ortaya konan; imatinib kullanan hastaların, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında trabeküler kemik hacmindeki anlamlı artışa rağmen bizim çalışmamızda, imatinib kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında vertebra T skoru ve femur T skoru yönünden anlamlı bir fark yoktu. Aksine bizim çalışmamızda hem ortalama vertebra T skoru hem de ortalama femur T skoru değerleri imatinib kullanan grupta kontrol grubundan daha düşük bulundu. Zaten Fitter ve arkadaşlarının çalışması sonucunda; muhtemelen C-FMS sinyal iletimindeki bir inhibisyondan kaynaklanan, osteoklast farklılaşmasının engellenmesi ve RANK ekspresyonundaki bir azalma yoluyla dolaylı olarak oluşan osteoklast işlevlerinin inhibisyonuna rağmen imatinibin osteoklast oluşum sürecinde yer tutan diğer tanımlanmamış hedeflerin fonksiyonunu engelleyebileceği ihtimali dışlanamamıştır.

Fitter ve arkadaşlarının çalışmasında tesbit edilen imatinib tedavisi alan gruptaki hipofosfatemi, literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da saptandı.

Çalışmamızda tesbit edilen, KML grubundaki hastaların kontrol grubuna göre WBC ortalamasındaki düşüklük, hastaların hiçbirinde splenomegali, akselere veya blastik dönüşüm ya da myelofibrozis olmadığı için imatinib etkisi olarak yorumlandı.

SONUÇ

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Polikliniğinin izleminde olan ve tamamı 400 mg/gün imatinib tedavisi alan 20 KML hastası ile kontrol grubunu oluşturan ve yandaş hastalığı bulunmayan 20 olgu osteoporoz yönünden incelendi.

KML grubu ile kontrol grubu, yaş ortalaması ve cinsiyet yönünden birbirine benzerdi. Her iki grupta da 11 erkek ve 9 kadın yer alıyordu. KML grubunun ortalama yaşı $46,95 \pm 14,188$ (25–70) bulunurken kontrol grubunun ortalama yaşı $46,75 \pm 10,891$ (30–75) olarak saptandı.

İmatinib kullanımının kemik dansitesi üzerindeki etkisini tesbit edebilmek amacıyla KML grubu ve kontrol grubu, kemik dansitometresi ölçümlerindeki femur T skoru ve vertebra T skoru açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Karşılaştırılan parametrelerden serum P değerleri yönünden KML grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). KML grubundaki hastaların serum P değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşüktü. Çalışma grubundaki olgu sayısı az olmakla birlikte serum P seviyesindeki bu düşüklük literatür ile uyumluydu. KML grubunda idrarla P atılımının kontrol grubuna göre farklı olmaması nedeniyle, hipofosfatemi uzun süre imatinib kullanımının osteoblast ve osteoklast işlevlerindeki muhtemel değişiklikler aracılığıyla kemik ve mineral metabolizması üzerindeki etkisine bağlandı.

Karşılaştırılan diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler (serum Ca, idrar Ca, idrar P, parathormon) açısından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda KML grubundaki hastaların WBC ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde splenomegali, akselere veya blastik transformasyon ya da myelofibrozis olmadığı için WBC düşüklüğü imatinib etkisine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, imatinib kullanan KML olgularında fosfat düzeyi kontrol grubuna göre literatürde bildirilenlere benzer şekilde düşük bulundu. Hipofosfateminin sadece imatinib tedavisi sonrası değil, imatinib dirençli KML' de kullanılan dasatinib ve renal kanser tedavisinde kullanılan sunitinib gibi diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan tedavilerde de gözlemlenmiş olması kemik metabolizması üzerindeki bu etkinin, PDGF reseptör inhibisyonu yapan tirozin kinazların ortak bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda KML grubu ile kontrol grubu arasında vertebra T skoru ve femur T skoru yönünden anlamlı bir fark tesbit edilmedi. İmatinib kullanımının kemik yapım-yıkım döngüsü üzerindeki etkisinin ortaya konabilmesi için daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Kronik Myeloid Lösemi (KML) aşırı proliferasyona uğrayan myeloid seri hücrelerinin klonal bir bozukluğudur. Hastalığın karakteristik genetik anormalliği olan Philadelphia (Ph) kromozomu, 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki karşılıklı bir translokasyon sonucu meydana gelir. Bu translokasyonun moleküler sonucu, KML' li bütün hastalarda bulunan ve yapısal olarak aktive edilmiş bir tirozin kinaz olan BCR-ABL füzyon proteininin üretimidir.

Hastalığın güncel tedavileri allojenik kök hücre nakli ve imatinib mesilatı içeren ilaç rejimlerini kapsar. KML için tek küratif tedavi olan allojenik kemik iliği ya da kök hücre nakli, önemli morbidite ve mortalite ile birlikte ve uygun vericisi bulunan hastalarla sınırlıdır. İmatinib mesilat, BCR-ABL' nin yapısal olarak aktif tirozin kinaz bölgesini hedefleyerek KML tedavisinde etkili olan bir ajandır ve günümüzde allojenik kök hücre nakli için uygun vericiye sahip olmayan hastaların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, KML grubu ile kontrol grubunun femur T skoru ve vertebra T skoru değerlerini karşılaştırarak imatinib kullanımının osteoporoz olası etkisini ortaya koymaktır.

Bu çalışma Nisan 2008 ile Ekim 2008 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 20 KML hastası ile kontrol grubundaki 20 kişi üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Çalışmanın sonucunda, iki grup arasında serum P değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Serum P değerlerinin ortalaması, KML grubunda kontrol grubundan daha düşüktü. Bununla birlikte femur T skoru ve vertebra T skorunu içeren diğer parametreler için iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda tesbit edilmiş olan hipofosfatemi ile imatinib kullanımı arasındaki anlamlı ilişki, önceki çalışmaların sonuçları ile olgu sayısı az olmakla beraber uyumluydu.

Sonuç olarak, çalışmamızda imatinib kullanımı ile osteoporoz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenemedi. İmatinibin kemik yapım-yıkım döngüsü üzerindeki etkilerini göstermek için daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal disorder in which cells of the myeloid serie undergo excessive proliferation. The characteristic genetic abnormality of the disease, the Philadelphia (Ph) chromosome, results from a reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22. The molecular consequence of this translocation is the production of fusion protein BCR-ABL, which is a constitutively activated tyrosine kinase, and present in all of patients with CML.

Current therapies of the disease include allogeneic stem cell transplantation and drug regimens including imatinib mesylate. Allogeneic bone marrow or stem cell transplantation, which is the only curative treatment for CML, is associated with substantial morbidity and mortality and it is limited to patients who have a suitable donor. Imatinib mesylate is an effective agent in treating CML by targeting the constitutively active tyrosine-kinase domain of BCR-ABL and it has been used currently as a first-line therapy in the patients who don't have any suitable donor for allogeneic stem cell transplantation.

The aim of our study is to determine possible effect of use of imatinib on osteoporosis via comparing femur T score and vertebra T score values of CML group and control group.

This study was performed on 20 patients with CML and 20 people in control group who visited Turgut Ozal Medical Center between April 2008 and October 2008, prospectively.

In the result of the study, statistically significant difference was found between the two groups for their serum P values ($p < 0.05$). Average of serum P values was less in CML group than control group. However there is no significant difference between the two groups for other parameters, including femur T score and vertebra T score.

The significant correlation between hypophosphatemia and the use of imatinib which has been determined in our study was harmonious with outcomes of previous studies, even though we have few medical cases in this study.

Consequently, we didn't observe a statistically significant correlation between the use of imatinib and osteoporosis development in our study. More comprehensive researches are needed to show the effects of imatinib on bone remodeling.

KAYNAKLAR

1. Bhatia, R., Holtz, M., Niu, N. ve diğeri. (2003). Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood*, 101, 4701–4707.
2. Hehlmann, R., Berger, U., Hochhaus, A. (2005). Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. *Ann Hematol*, 84, 487–497.
3. Druker B.J., Talpaz, M., Resta, D.J. ve diğeri. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 344, 1031–1037.
4. Berman, E., Nicolaidis, M., Maki, R.G. ve diğeri. (2006). Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *New Engl J Med*, 354, 2006–2013.
5. Fitter, S., Dewar, A.L., Kostakis, P. ve diğeri. (2008). Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood*, 111, 2538–2547.
6. Koca, E., Haznedaroğlu, İ.C. (2005). Imatinib mesylate and the management of chronic myeloid leukemia (CML). *Turkish Journal of Haematology*, 22(4), 161–172.
7. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2342). Egypt: Middle East Edition.
8. A.Ü. Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı.(1997). *Klinik Hematoloji*. Ankara: Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları.
9. Wetzler, M., Byrd, J.C., Bloomfield, C.D. (2005). Acute and Chronic Myeloid Leukemia. D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (s.637). United States of America: The McGraw-Hill Companies.
10. Silver, R.T., (2002). Chronic Myeloid Leukemia. Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei. *Cancer Medicine e.5* (s.1971). Türkiye: AND Medical Consulting & Publishing Ltd.

11. Baştürk, B., Evke, E., Tunalı, A., Karakuş, S. (2005). Interleukin-10 and interferon-gamma cytokine gene polymorphisms may be risk factors for chronic myelogenous leukemia. *Turkish Journal of Haematology*, 22(4), 191–196.
12. Sattler, M., Griffin, J.D. (2003). Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Seminars in Hematology*, 40, 4–10.
13. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. (2003). *Klinik Hematoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
14. Lister, T.A. ve Gallagher, C.J. (2005). Malignant disease. P. Kumar, M. Clark. *Clinical Medicine* (s.501). United States of America: Elsevier Limited.
15. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2345). Egypt: Middle East Edition.
16. Kern, W.F. (2005). *PDQ Hematoloji* (B.Ferhanoğlu, Çev.). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. (2002).
17. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2346). Egypt: Middle East Edition.
18. Wetzler, M., Byrd, J.C., Bloomfield, C.D. (2005). Acute and Chronic Myeloid Leukemia. D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (s.638). United States of America: The McGraw-Hill Companies.
19. Schuh, A.C., Sutherland, R., Horsfall, W. ve diğerleri. (1990). Chronic myeloid leukemia arising in a progenitor common to T cells and myeloid cells. *Leukemia*, 4, 631.
20. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2348). Egypt: Middle East Edition.
21. Adamson, J.W. (1991). The Myeloproliferative Diseases. J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, J.B. Martin, A.S. Fauci, R.K. Root. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (s.1562). United States of America: The McGraw-Hill Companies.

22. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2349). Egypt: Middle East Edition.
23. Müftüoğlu, E. (1995). *Klinik Hematoloji* (4. bs.). Diyarbakır: Şahin Yayıncılık.
24. Hyun, B.H., Gulati, G.L., Ashton, J.K. (1990). Myeloproliferative disorders: Classification and diagnostic features with special emphasis on chronic myelogenous leukemia and agnogenic myeloid metaplasia. *Clin Lab Med*, 10, 825–838.
25. Raszeja-Specht, A., Skibowska, A., Kabata, J. ve diğerleri. (1994). Platelet defects in chronic myeloproliferative disorders. *Acta Haematol Pol*, 25, 253–260.
26. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2350). Egypt: Middle East Edition.
27. Silver, R.T., (2002). Chronic Myeloid Leukemia. Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei. *Cancer Medicine e.5* (s.1972). Türkiye: AND Medical Consulting & Publishing Ltd.
28. Huntly, B.J., Bench, A., Gren, A.R. (2003). Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 102, 1160–1168.
29. Cureo, A., Bigani, R., Emmanuel, B. ve diğerleri. (1998). Fluorescence in situ hybridization for the detection and monitoring of the Ph-positive clone in chronic myelogenous leukemia: comparison with metaphase banding analysis. *Leukemia*, 12, 1718–1723.
30. Haigh, S., Cuthbert, G. (2005). Fluorescence in situ hybridization characterization of different cryptic BCR-ABL rearrangements in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 156, 188–189.
31. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2351). Egypt: Middle East Edition.
32. Haznedar, R. (2003). Kronik Myelositik Lösemi. G. İliçin, K. Biberöglü, G. Süleymanlar, S. Ünal (Ed.). *İç Hastalıkları* (s.1892–1894). Ankara: Güneş Kitabevi.
33. Berkow, R., Beers, M.H., Bogin, R.M., Fletcher, A.J. ve diğerleri. (1997). *The Merck Manual of Medical Information*. United States of America: Home Edition.

34. Jackson, N., Shukri, A., Ali, K. (1993). Hydroxyurea Treatment for Chronic Myeloid Leukaemia During Pregnancy. *Br J Haematol*, 85, 203–204.
35. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (Y.Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (2004).
36. Wetzler, M., Byrd, J.C., Bloomfield, C.D. (2005). Acute and Chronic Myeloid Leukemia. D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (s.640). United States of America: The McGraw-Hill Companies.
37. Adamson, J.W. (1991). The Myeloproliferative Diseases. J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, J.B. Martin, A.S. Fauci, R.K. Root. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (s.1563). United States of America: The McGraw-Hill Companies.
38. Lister, T.A. ve Gallagher, C.J. (2005). Malignant Disease. P. Kumar, M. Clark. *Clinical Medicine* (s.506). United States of America: Elsevier Saunders.
39. Wetzler, M., Byrd, J.C., Bloomfield, C.D. (2005). Acute and Chronic Myeloid Leukemia. D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (s.639). United States of America: The McGraw-Hill Companies.
40. Demirer, T., Buckner, C.D., Appelbaum, F.R. ve diğerleri. (1996). Busulfan, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation for allogeneic marrow transplantation in advanced acute and chronic myelogenous leukemia: phase I dose escalation of busulfan based on targeted plasma levels. *Bone Marrow Translant*, 17, 341–346.
41. Broxmeyer, H.E., Cooper, S., Yoder, M. ve diğerleri. (1992). Human umbilical cord blood as a source of transplantable hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr Top Microbiol Immunol*, 177, 195–204.
42. Kurtzberg, J., Laughlin, M., Graham, M.L. ve diğerleri. (1996). Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*, 335, 157–166.

43. Larson, R.S. ve Wolff, S.N. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, G.M. Rodgers. *Wintrobe's Clinical Hematology* (s.2363). Egypt: Middle East Edition.
44. Shepherd, J.D., Gascoyne, R.D., Barnett, M.J. ve diğerleri. (1995). Polyclonal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following autografting for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 15, 639–641.
45. Gadzicki, D., Neuhoff, N.V., Steinemann, D. ve diğerleri. (2005). BCR-ABL gene amplification and overexpression in a patient with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 159, 164–167.
46. Capdeville, R. ve Silberman, S. (2003). Imatinib: a targeted clinical drug development. *Semin Hematol*, 40, 15–20.
47. O'Brien, S.G., Guilhot, F., Larson, R.A. ve diğerleri. (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 348, 994–1004.
48. Martinelli, G., Iacobucci, I., Rosti, G. ve diğerleri (Study writing committee for the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia). (2006). Prediction of response to imatinib by prospective quantitation of BCR-ABL transcript in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Oncology*, 17, 495–502.
49. Beyazit, Y., Aksu, S., Kekilli, M., Haznedaroğlu, İ.C., Kılıçkap, S., Göker, H. (2005). Unusual extramedullary relapses under imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 79, 79–80.
50. Weisberg, E., Manley, P., Breitenstein, W. ve diğerleri. (2005). Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*, 7, 129–141.
51. Liu, F., Malaval, L., Aubin, J.E. (2003). Global amplification polymerase chain reaction reveals novel transitional stages during osteoprogenitor differentiation. *J Cell Sci*, 116, 1787–1796.
52. Hock, J.M. ve Canalis, E. (1994). Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication, but not differentiated function of osteoblasts. *Endocrinology*, 134, 1423–1428.

53. Fiedler, J., Etzel, N., Brenner, R.E. (2004). To go or not to go: migration of human mesenchymal progenitor cells stimulated by isoforms of PDGF. *J Cell Biochem*, 93, 990–998.
54. Mitlak, B.H., Finkelman, R.D., Hill, E.L. ve diğerleri. (1996). The effect of systemically administered PDGF-BB on the rodent skeleton. *J Bone Miner Res*, 11, 238–247.
55. Nash, T.J., Howlett, C.R., Martin, C., Steele, J., Johnson, K.A., Hicklin, D.J. (1994). Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone*, 15, 203–208.
56. Li, B., Boast, S., de los Santos, K. ve diğerleri. (2000). Mice deficient in Abl are osteoporotic and have defects in osteoblast maturation. *Nat Genet.*, 24, 304-308.
57. Dewar, A.L., Farrugia, A.N., Condina, M.R. ve diğerleri. (2006). Imatinib as a potential antiresorptive therapy for bone disease. *Blood*, 107, 4334–4337.
58. Mundy, G.R. (1995). *Bone Remodeling and Its Disorders*. London, England: Martin Dunitz Ltd.
59. Teitelbaum, S.L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289, 1504–1508.
60. Wiktor-Jedrzejczak, W., Bartocci, A., Ferrante, A. ve diğerleri. (1990). Total absence of colony-stimulating factor 1 in the macrophage deficient osteopetrotic (op/op) mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 4828–4832. [Düzeltilme, *Proc Natl Acad U S A* 1991; 88, 5937.]
61. Dewar, A.L., Cambareri, A.C., Zannettino, A.C. ve diğerleri. (2005). Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood*, 105, 3127–3132.
62. Zhang, Z., Chen, J., Jin, D. (1998). Platelet derived growth factor (PDGF)-BB stimulates osteoclastic bone resorption directly: the role of receptor beta. *Biochem Biophys Res Commun*, 251, 190–194.