ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUSUL ŞEHRİNDEKİ LÖSEMİ HASTALARI ARASINDA SEÇİLMİŞ VİRÜSLERİN YAYGINLIĞI

Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH tarafından hazırlanan **"Musul Şehrindeki Lösemi Hastaları Arasında Seçilmiş Virüslerin Yaygınlığı"** adlı tez çalışması 26/05/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Mohammed DAWOJ

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Fiziki Coğrafya Anabilim Dalı
Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mine TÜRKTAŞ
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ebru GÜL
Orman Mühendisliği Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Musul Şehrindeki Lösemi Hastaları Arasında Seçilmiş Virüslerin Yaygınlığı**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (26/05/2023).

Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MUSUL ŞEHRİNDEKİ LÖSEMİ HASTALARI ARASINDA SEÇİLMİŞ VİRÜSLERİN YAYGINLIĞI

Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mohammed DAWOJ

Tüm kanser türleri dünya genelinde ölümlerin yaklaşık %12'sine neden olur. Lösemi, 100,000 kişide 1 görülme sıklığına sahiptir ve çocuklardaki tüm malignitelerin %25'ine sebep olur. Lösemi, Beyaz Kan Hücresi (BKH) malignitesi anlamına gelen teknik bir terimdir. Beyaz Kan Hücreleri, kanı oluşturan bileşenlerin bir parçasıdır ve özellikle bağışıklık ve vücudun korunmasından sorumludur. Löseminin belirli virüslerle güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında İnsan T-lenfotropik virüs 1 (HTLV), Epstein-Barr Virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) ve Hepatit virüsleri bulunur. Söz konusu virüslerin, konak hücrelerinde latent kalması ve ardından bir konağın bağışıklık sistemi bozulduğunda tekrar aktif hale gelmesi mümkündür. Bu tezin amacı, Kanser hastalarında HTLV tespitini yapmak, EBV virüsü ve Hepatit virüsü prevalansını belirlemektir. Bu çalışma Musul Genel Hastanesi'nde yapılmıştır. Daha öncesinde Lösemi teşhisi konmuş 96 hastadan anketler kullanılarak bilgi toplanmış ve daha sonra laboratuvarda analiz edilen numuneler alınmıştır. Bu hastaların 82'sinde Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif çıkmıştır ve bu oran hastaların %85,41'ini temsil etmektedir. Hastaların 9'unda İnsan T-lenfotropik Virüs 1 (HTLV 1) pozitif olup bu da popülasyonun %9,4'ünü temsil etmektedir. EBV pozitif olanların 38'i (%39,5) erkek, 44'ü (%45,5) kadın iken bu sayılar HTLV-1 pozitif olanlar için 3'ü (%3,1) erkek, 6'sı (%6,2) kadın şeklindedir. Lösemili hastaların %85,41'inin EBV ve %9,4'ünün HTLV-1 için pozitif olması, lösemi ve EBV virüsü arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çalışmamız, lösemi tanısı konan tüm hastalarda EBV ve HTLV-1 başta olmak üzere yaygın virüslerin rutin taramasının yapılmasını ve uygun tedavilerin başlatılmasını önermektedir.

2023, 41 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Kanser, Lösemi, Epstein-barr virüsü, İnsan T-lenfotropik virüsü

ABSTRACT

Master of Science Thesis

PREVALENCE OF SELECTED VIRUSES AMONG LEUKAEMIA PATIONTS IN MOSUL CITY

Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Melda DÖLARSLAN
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Mohammed DAWOJ

All forms of cancer cause about 12% of deaths across the world. Leukaemia has an incidence of 1 in 100,000 people and therefore contributes to 25 percent of malignancies in children. Leukaemia is a technical term that denotes White Blood Cell (WBC) malignancy. The White Blood Cells are part of the formed components of the blood and they are mainly responsible for immunity and protection of the body. Leukaemia is known to have strong association with certain viruses. Some of them include Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV), Epstein-Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and Hepatitis viruses. It is possible for the mentioned viruses to remain latent in host cells and then become active again when the immune system if a host becomes impaired. The aim of this thesis is to detect HTLV in cancer patients and to determine the prevalence of EBV virus and Hepatitis virus. This study was carried out at the Mosul General Hospital. Information was obtained from 96 patients that have already been diagnosed with Leukaemia using questionnaires. Of these patients, 82 were positive for Epstein-Barr virus (EBV), representing 85.41% of patients. Human T-lymphotropic Virus 1 (HTLV 1) was positive in 9 patients, representing 9.4% of the population. Of those who were EBV positive, 38 (39.5%) were male and 44 (45.5%) were female, while for HTLV-1 positive patients, 3 (3.1%) were male and 6 (6.2%) were female. The fact that 85.41% of patients with leukemia were positive for EBV and 9.4% were positive for HTLV-1 indicates a strong association between leukemia and EBV virus. The study therefore recommends that routine screening of widespread viruses especially the EBV and HTLV-1 should be carried out in all patients diagnosed with Leukaemia and appropriate treatments should be initiated.

2023, 41 pages

Keywords: Cancer, Leukaemia, Epstein-barr virus, Human T-lymphotropic virus

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu araştırmayı tamamlamamda bana yardımcı olan ALLAH'a şükranlarımı sunarım.
Danışmanım Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN'a araştırmam boyunca gösterdiği rehberlik, destek ve anlayış için teşekkür ederim. Kendisinin danışmanlığı ve anlayışı benim için paha biçilemezdi ve onunla çalışarak edindiğim bilgi ve becerileri her zaman el üstünde tutacağımı belirtmek isterim.
Eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mohammed DAWOJ'a araştırma projem boyunca gösterdiği rehberlik ve destek için tüm kalbimle teşekkür etmek istiyorum. Anlayışlı geri bildirimleri, yapıcı eleştirileri ve paha biçilmez uzmanlığı, çalışmamı şekillendirmemde ve akademik hedeflerime ulaşmamda çok faydalı oldu. Başarıma olan bağlılığınız ve özveriniz için minnettarım.

Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH
Çankırı, Mayıs 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Lösemi Sınıflandırma Teknikleri **2**
1.2 Lösemi Hastalarının Viral Enfeksiyonları **2**
1.3 Gerekçe **2**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **4**
2.1 Tarihçe **4**
2.2 Lösemide Çevresel Değişkenler Olarak Viral Enfeksiyonlar **4**
2.3 Sınıflandırma ve Türler **5**
2.3.1 Akut lenfoid (lenfoblastik) lösemi **8**
2.3.2 Kronik lenfoid lösemi (CLL) **9**
2.3.3 Akut miyeloid lösemi (AML) **11**
2.3.4 Kronik miyeloid lösemi (CML) **12**
2.4 Tüylü Hücreli Lösemi **13**
2.5 Lökomoid Reaksiyon **13**
2.6 Epidemiyoloji **14**
2.7 Mortalite/Morbidite **15**
2.8 Patofizyoloji **16**
2.9 İletim **17**
2.10Önleme **17**
2.11Terapi **18**
3. MATERYAL VE METOT **19**
3.1 Çalışma Alanına Genel Bakış **19**

3.2 Çalışma Popülasyonu 19
3.3 Araştırma Enstrümanları 19
3.4 Çalışma Tasarımı 20
3.4.1 Numunelerin toplanması ve saklanması 20
3.4.2 Numune analizi 20
3.4.3 Testin temel prensibi 20
3.5 Prosedür 21
3.5.1 Önlemler 21
3.6 Sonuç Hesaplama 22
3.7 Yorumlama veya Sonuçlar 22
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 23
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 29
KAYNAKLAR 31
EKLER 37
ÖZGEÇMİŞ 41

SİMGELER DİZİNİ

≥	Büyük, eşit
<	Küçüktür
µL	Mikrolitre
mL	Mililitre
nm	Nanometre
℃	Santigrat derece
%	Yüzde

KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloid lösemi
DLBCL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
ELISA	Enzim bağlı immünosorbent deneyi
EC	Enzim eşleniği
EBV	Epstein-barr virus
EDTA	Etilen diamin tetrasetik asit
HRS	Hodgkin and Reed Sternberg hücreleri
HTLV-1	İnsan T-lenfotropik virüs 1
HTLV-2	İnsan T-lenfotropik virüs 2
IgA	İmmunoglobulin A
IgD	İmmunoglobulin D
IgG	İmmunoglobulin G
IgM	İmmunoglobulin M
CLL	Kronik lenfositik lösemi
CML	Kronik miyeloid lösemi
CNS	Merkezi sinir sistemi
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi
H_2SO_4	Sülfürik asit
CBC	Tam kan sayımı
VP	Venipunktür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 FAB'a göre akut miyeloid lösemi sınıflandırması (Rawat *et al.* 2022).....8

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Lösemili hastalarda EBV prevalansı 25
Çizelge 4.2 Lösemili hastalarda HTLV-1 prevalansı 25
Çizelge 4.3 Cinsiyete göre EBV sonucu 26
Çizelge 4.4 Cinsiyete göre HTLV sonucu 26
Çizelge 4.5 Yaş grubuna göre EBV sonucu 27
Çizelge 4.6 Yaş grubuna göre HTLV sonucu 27
Çizelge 4.7 Lösemi türüne göre EBV sonucu 27
Çizelge 4.8 Lösemi türüne göre HTLV sonucu 28
Çizelge 4.9 EBV'nin hastalık evresine göre sonucu 28
Çizelge 4.10 Hastalık evresine göre HTLV sonucu 28

1. GİRİŞ

Lösemi, beyaz kan hücrelerinin anormal derecede kontrolsüz büyümesi ile karakterize bir kan ve kemik iliği kanseri türüdür (Jabbour and Kantarjian 2020). 1827'de Fransız doktor, Dr. Alfred Velpeau, löseminin "benzersiz bir klinik varlık" olarak ilk tanımını yapmıştır. Kemik iliği ve kandaki beyaz kan hücrelerinde anormal bir yükselişin işaret ettiği hastalığı tanımlamak için "leucémie " terimi benimsenmiştir. Alman patolog ve hekim Dr. Rudolf Virchow, hastalığın kan ve ilikteki beyaz kan benzeri görünümünün bir sonucu olarak, 1845 yılında hastalığı daha ayrıntılı bir şekilde araştırmaya devam etmiş ve bu hastalığa İngilizce'de "beyaz kan" anlamına gelen "leukämie" adını vermiştir (Kantarjian *et al.* 2021). Lösemi dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir ve hem çocukları hem de yetişkinleri etkiler (Mohapatra *et al.* 2014). Lenfoblastik lösemi, bazen kronik lösemi olarak adlandırılan miyeloid lösemiden farklı olarak kanserli hücrelerden kaynaklanan bir kanser türüdür. Lenfoblastik lösemide, düzgün çalışmayan genç (olgunlaşmamış) hücreler de dahil olmak üzere anormal kan hücreleri hızla çoğalır. Tedavi edilmezse lösemi zamanla ilerler ve kötüleşir. Lösemide hem genç hem de olgun kan hücreleri aşırı miktarda üretilir. Önemli olan nokta, löseminin malignitelerin büyümesini yavaşlatmadığı, ancak normal kan hücrelerinin üretimini ve işlevini etkileyerek komplikasyonlara ve uzun süreli bir hastalık seyrine neden olduğudur (Ain *et al.* 2022). Lösemilerin sadece yaygınlık açısından değil, patogenez, etiyoloji, prognoz ve hatta tedaviye nasıl yanıt verdikleri açısından da birbirinden farklı olan son derece heterojen bir hastalık grubu olduğu bilinmektedir. Lösemi, beyaz kan hücrelerinin sayısının artmasına rağmen hücrelerin işlevlerini yerine getiremeyecek anormallikte olması nedeniyle vücudun enfeksiyonlarla savaşma yeteneğini engeller. Lösemi, kemik iliğindeki tek bir hücrenin DNA'sının mutasyona uğrayarak morfolojik ve fizyolojik olarak anormal hücrelere yol açmasıyla gelişir. Bazı mutasyonlar ya onkogen aktivasyonu ya da tümör baskılayıcı genlerin deaktivasyonu yoluyla lösemiyi harekete geçirir. Bunların her ikisi de hücrelerin apoptoz, farklılaşma veya bölünmesinin normal düzenlenmesini bozar. Bu mutasyonların kendiliğinden oluştuğu bilinmektedir ve bazen kanserojen veya radyolojik maddelere maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilirler (Radivoyevitch *et al.* 2016).

1.1 Lösemi Sınıflandırma Teknikleri

Lösemi, aşağıda da belirtildiği üzere çeşitli şekillerde kategorize edilebilir:

- Etkilenen hücrelerin türüne göre sınıflandırma: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), kronik lenfositik lösemi (CLL) ve kronik miyeloid lösemi (CML), etkilenen kan hücrelerinin türüne göre kategorize edilebilen farklı lösemi türlerinden bazılarıdır.
- Etkilenen kan hücrelerinin olgunluğuna veya hastalıktaki 'hücresel olgunluğa' dayalı sınıflandırma.
- Enfekte hücrelerin genetik dizilimine göre sınıflandırma.
- Risk faktörlerine ve evrelerine bağlı sınıflandırma: Erken evrelerinde veya ileri evrelerinde lösemi gibi.

Bunlar lösemiyi sınıflandırmak için sıklıkla kullanılan yollardan bazılarıdır. Tıbbi olanağa, lösemi türüne ve diğer değişkenlere bağlı olarak farklı bir sınıflandırma sistemi de kullanılabilir (Wahed *et al.* 2019).

1.2 Lösemi Hastalarının Viral Enfeksiyonları

Lösemi hastaları viral enfeksiyonlara çok dikkat etmelidir çünkü bağışıklık sistemleri hastalık ve kanser tedavileri nedeniyle zarar görmüş, bu da onları enfeksiyona ve ilişkili yansımalara karşı daha duyarlı hale getirmiştir. Lösemi hastalarında bu viral enfeksiyonlar çok tehlikeli olabilir, bu sebepten ötürü de morbidite ve ölümü artırabilir (Tomblyn *et al.* 2009).

1.3 Gerekçe

Löseminin nedeni nihai olarak bilinmemektedir. Bu alandaki araştırmalar, farklı lösemi türlerinin farklı nedenlere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, genellikle ortalama bir bireyin kontrolünde olmayan bazı faktörlerin bir bireyi buna yatkın hale getirdiği

düşünülmektedir (Hutter 2010). Bu faktörlere örnek olarak, geçmişteki kötü huylu tümörler için doğal veya yapay radyasyona, benzene ve alkilleyici kemoterapi ajanlarına (tedavi olarak) maruz kalmak gibi sebepler gösterilebilir. Down sendromu gibi genetik durumlar ve bazı viral etkenler de bazı lösemi türleriyle ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak, bazı lösemi vakalarının İnsan T-lenfotropik Virüs 1 ve 2 (HTLV-1-2) gibi viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu ve T-hücreli lösemi/lenfomaya yol açtığı bulunmuştur. Ailesinde lösemi öyküsü olan kişilerde de lösemi riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (Delgado and Torres 2022). Bazı çalışmaların sonuçları, lösemi ile Epstein-Barr virüsü (EBV) arasında olası bir nedensel ilişki olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle bu çalışmanın asıl amacı Musul Şehrindeki lösemili hastalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve HTLV-1 prevalansını tahmin etmektir. Lösemi hastaları arasında seçilmiş virüslerin yaygınlığını belirlemek, kanser hastalarında HTLV virüsünün tespitini yapmak ve EBV virüsü ile Hepatit virüsü prevalanslarını belirlemek de çalışmamızın hedeflediği diğer konu başlıklarıdır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Tarihçe

Retrovirüsler ilk olarak hayvanlarda tanımlanmış ve 1845 yılında lösemi gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Virchow'un tanımlamasından yaklaşık on yıl sonra, 1855 yılında, başka bir patolog olan Franz Ernst Christian Neumann, lösemiden ölen bir hastanın kemik iliğinin, sağlıklı bir bireyin donuk kırmızısından farklı olarak "kirli yeşil-sarı" renkte olduğunu fark etmiştir. Neumann, daha sonra bu keşif nedeniyle lösemiden muzdarip kişilerdeki anormal kan bileşenlerinin etiyolojisinin bir kemik iliği anomalisi olması gerektiği sonucuna varmıştır (Yates *et al.* 1973).

20. yüzyılın başlarında lösemi tek bir hastalık değil, bir grup hastalık olarak Kabul edilmiştir. Patolog Sidney Farber, fonksiyonel olarak folik aside benzeyen bir bileşik olan aminopterinin çocuklarda lösemi tedavisinde kullanılabileceğini keşfetmiş ve bunu testlerle göstermiştir. Sonuç olarak, Akut Lenfoblastik Lösemi hastası olan ve aminopterin alan çocukların çoğunun kemik iliğinde iyileşme görülmüş, ancak tam iyileşme sağlanamamıştır. Yine de bu bulgudan yola çıkılarak daha ileri deneyler yapılmaya başlanmıştır (Ribatti 2012). Kemoterapinin bulunmasıyla birlikte, 1962 yılında Almanya'dan iki araştırmacı Emil J. Freireich, Jr. ve Emil Frei III, lösemiyi tedavi etmek için bir kombinasyon kemoterapisi denemiştir. Deneyleri bir miktar başarıya ulaşmış ve bazı hastalar tedavilerden sonra uzun süre hayatta kalmıştır (Patlak 2002).

2.2 Lösemide Çevresel Değişkenler Olarak Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonun lösemiye neden olan çevresel değişkenlerden biri olduğu düşünülmektedir. EBV ve HTLV-1, insanları enfekte edebilen ve lösemi geliştirme olasılıklarını artıran iki virüstür. Bazen "glandüler ateş virüsü" olarak da adlandırılan EBV virüsü, herpes virüs ailesinin bir üyesidir. Çoğu insan hayatının bir döneminde bu virüsü kapsa da, virüs bazı durumlarda lösemi ve prostat kanseri gibi ciddi hastalıklara yol açabilir. Öte yandan HTLV-1, dünya genelinde kan hücrelerini enfekte eden en

yaygın virüslerden biridir. HTLV-1 enfeksiyonunun lösemiler ve özellikle "yetişkin T-hücreli lösemi/lenfoma" dahil olmak üzere bir dizi kan hastalığına neden olabileceği iyi bilinmektedir. Araştırmalara göre, EBV ve HTLV-1 virüsleri kan hücrelerini ve bağışıklık sistemini değiştirerek anormal kan hücresi çoğalması ve işlev bozukluğu yaratmaya sebebiyet verebilir (Katsuki *et al.* 1987).

Buna rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Charlotte Üniversitesi'nde 2013 yılında yapılan ve "Leukemia Research" dergisinde yayınlanan bir çalışmada, akut ve kronik lösemili bireyler arasında HTLV-1 viral baskınlığına dair hiçbir kanıt bulunamamıştır.

Japonya'daki Nagoya Üniversitesi'nde yapılan ve 2011 yılında "Leukemia & Lymphoma" dergisinde yayınlanan bir başka çalışma, akut ve kronik lösemili hastalarda HTLV-1 virüsü prevalansının düşük olduğunu göstermiştir ki bu nispeten nadir görülen bir prevalansdır. Yetişkin T-hücreli lösemiye (ATL) neden olan retrovirüs, insan T-hücreli lösemi virüsü tip 1 (HTLV-I) olarak bilinir (Dixon *et al.* 2018)

2.3 Sınıflandırma ve Türler

Löseminin sınıflandırılması için birçok sistem önerilmiştir. 1976 ve 1999 yılları arasında Fransız, Amerikan ve İngiliz Hematologlar tarafından FAB adı verilen ve tüm dünyada kabul gören bir sınıflandırma şeması önerilmiştir (Bennett *et al.* 1985). 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lösemi ve lenfomayı sınıflandırmak için klinik özellikleri, histolojik özellikleri, hematolojik özellikleri, immünofenotiplemeyi, sitogenetik çalışmalardan elde edilen sonuçları ve moleküler genetik analizleri içeren başka bir sistem önermiştir (Vardiman *et al.* 2009). 7 yıl sonra (2008'de) ve 2016'da DSÖ sınıflandırmasında değişiklikler yapılmış ve bu değişiklikler moleküler genetik özelliklerle ilgili yeni bilgileri de içermiştir (Delsol *et al.* 2001).

Klinik ve patolojik olarak lösemi aşağıdakilere göre sınıflandırılır:

- Neoplastik hücrelerin kökeni

- Hücrelerin olgunlaşma aşaması

Lösemi, neoplastik hücrelerin kökenine göre Myeloid veya Lenfoid Lösemi; hücrelerin olgunluk derecesine bağlı olarak ise akut veya kronik lösemi olarak sınıflandırılır (Arber *et al.* 2016).

Lösemilerin ilerleme hızı, bir türü diğerinden ayırt etmek için kullanılabilir. Kronik lösemi tipleri klinik olarak akut tiplerden daha yavaş ilerleme hızları ile ayırt edilebilir. Histolojik olarak, akut lösemi kan dolaşımında olgunlaşmamış blast hücreleri (kan hücrelerinin farklılaşmasının erken aşamaları) ile karakterize edilirken, Kronik Lösemi nispeten olgunlaşmış, ancak yine de oldukça atipik lökositlerin aşırı birikimi ile belirgindir. Akut lösemi daha ciddi olma eğilimindedir. Bu nedenle, akut lösemi hastaları, çok yüksek beyaz kan hücresi sayıları gösterebilen rutin bir Tam Kan Sayımı (CBC) yapılana kadar genellikle asemptomatik olan kronik lösemi hastalarına göre sıklıkla daha fazla semptom gösterirler (National Cancer Institute 1979).

Bu semptomlar şunları içerebilir:

- Kemik ağrısı
- Ateş
- Kanama ve morarma
- Yorgunluk
- Enfeksiyon riskinde artış

Bazı kişilerde aç olmama hissi veya mide bulantısı da görülebilir (karaciğer ve dalak şişmesi nedeniyle). Bunlar erken tokluk ve istenmeyen kilo kaybına neden olabilir. Lösemik patlamalar (erken farklılaşmış Beyaz Kan Hücreleri) birikmesi sonucu lenf düğümlerinde veya karaciğerde şişme meydana gelir, bu da ağrıya ve ardından mide bulantısına yol açabilir (Clarke *et al.* 2016).

Bu iki sınıflandırma sistemi birleştirildiğinde dört ana kategori ortaya çıkmaktadır. Bu ana sınıfların her birinin içinde normalde bazı alt sınıflar vardır. Bazı nadir lösemi türleri tipik olarak bu sınıflandırma şemasının dışında yer alır.

Bu sınıflar

- Akut Miyeloid Lösemi (AML)
- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
- Kronik Miyeloid Lösemi (CML)
- Kronik Lenfoblastik Lösemi (CLL)

Fransız, Amerikan ve İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemleri kullanılarak, Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ayrıca alt tiplere ayrılır (Bennett *et al.* 1985, Bates and Bain 2012). Akut Miyeloid Lösemi (AML) FAB sınıflandırmasına göre yedi alt kategoriye, Akut Lenfoid Lösemi (ALL) ise 3 alt gruba ayrılır.

Löseminin ayrıca M0'dan M7'ye kadar, löseminin hangi tür hücreden kaynaklandığına ve hücrelerin ne kadar olgunlaştığına bağlı olan alt bölümleri vardır. Daha önce de belirtildiği gibi bu sistem 1970'lerde bazı Fransız, Amerikalı ve İngiliz Lösemi uzmanları tarafından geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmada hücrelerin rutin bir boyamanın ardından mikroskop altındaki görünümü önemli bir faktör olmuştur.

M0'dan M5'e kadar olan alt bölümlerin hepsi olgunlaşmamış Lökositler halinde başlar. M6 Akut Miyeloid Lösemi eritrositlerin çok olgunlaşmamış hallerinde başlarken, M7 Akut Miyeloid Lösemi megakaryositlerin (trombositlerin türediği hücreler) olgunlaşmamış hallerinde başlar (Rawat *et al.* 2022) (Şekil 2.1).

FAB subtype	Name
M0	Undifferentiated acute myeloblastic leukemia
M1	Acute myeloblastic leukemia with minimal maturation
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation
M3	Acute promyelocytic leukemia (APL)
M4	Acute myelomonocytic leukemia
M4 eos	Acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia
M5	Acute monocytic leukemia
M6	Acute erythroid leukemia
M7	Acute megakaryoblastic leukemia

Şekil 2.1 FAB'a göre akut miyeloid lösemi sınıflandırması (Rawat *et al.* 2022)

Displazi ve kromozomal translokasyon kanıtları da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kategorizasyonunda dikkate alınmaktadır.

2.3.1 Akut lenfoid (lenfoblastik) lösemi

Lenfopoetik sistem, Akut Lenfoid Lösemi (ALL) olarak bilinen ilerleyici hastalıktan etkilenir. Bu hastalık, kötü farklılaşmış ve anormal lenfopoetik hücrelerin kontrolsüz ve yavaş bir şekilde büyümesiyle ortaya çıkar. Bu hücrelerin replikasyon süresi vücuttaki diğer normal dokulara göre oldukça fazladır. Dalak, lenf düğümleri ve kemik iliği bu anormal lenfositleri içerebilir. Atipik hücreler geleneksel kemik iliği bileşenlerinin yerini

alır. Akut lenfoid lösemi çoğunlukla gençlerde görülen bir hastalıktır, ancak modern tanı yöntemleri yetişkinlerde de görülme sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir (Hunger and Mullighan 2015). Akut lenfoid löseminin gençlerde en sık görülen kötü huylu hastalık olduğu ve genellikle 2 ile 10 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir (Pui 1995).

Akut lösemilerden biri olan Akut Lenfoid Lösemi (ALL) tedavi edilmezse, genellikle 10 gün ila birkaç ay içinde ölümle sonuçlanır (Marino and Fine 2013). Bazıları, Akut Lenfoblastik Lösemiye sıradan bir enfeksiyona verilen uygun olmayan bir immünolojik reaksiyonun neden olacağına inanmaktadır (Inaba *et al.* 2013).

2.3.2 Kronik lenfoid lösemi (CLL)

Batı Avrupa ve ABD'de en yaygın yetişkin lösemisi kronik lenfoid lösemidir (Nabhan and Rosen 2014). Küçük Lenfositik Lenfoma ile eşanlamlıdır, genellikle asemptomatiktir ancak lenfadenopati ve hepatosplenomegaliye neden olabilir. CLL, yararlı antikorlar yapmayan çok sayıda anormal lenfosit nedeniyle hipogamaglobinemi ile ilişkilidir. CLL hastalarının küçük bir kısmında, CLL'nin dönüşümünü içeren Richter Sendromu da gelişebilir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, lenfomanın öldürücü bir formudur (Vos *et al.* 2016).

Başlangıç sinsidir ve CLL genellikle başka neden(ler)den dolayı Tam Kan Sayımı (CBC) yapıldıktan sonra tespit edilir. Kronik Lenfoid Lösemili hastalar, bir Tam Kan Sayımı (CBC) yapıldığında görülen, yüksek bir beyaz kan hücresi sayısına sahiptir.

Kemoterapi, Kronik Lenfoid Lösemili (CLL) hastalara semptomlar gösterene veya hızla ilerleyen bir hastalığın belirtilerini gösterene kadar genellikle uygulanmaz. CLL'de kemoterapi indüksiyonu herhangi bir terapötik fayda göstermemiştir ve potansiyel olarak ölüm oranlarını artırabilir (Klepfish *et al.* 2009).

Küçük lenfoid B hücrelerinde tek tip bir şekil ve yetersiz bir sitoplazma kronik lenfoid lösemi hücrelerini oluşturur. Tipik olarak nükleollerden yoksundurlar ve çekirdeklerinde bir araya toplanmış kromatinleri vardır (Boggs *et al.* 1962).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), kronik lenfoid lösemi hastalarının %10'undan daha azında gelişir. Richter sendromu, bu duruma verilen isimdir. Düşük bir sağkalım oranına ve tedaviye zayıf bir yanıta yol açar. Histolojik olarak, Richter sendromunda sentroblast veya immünolojik patlama benzeri büyük hücrelerin konfluent tabakaları mevcut olabilir. CLL hastalarında belgelenmiş DLBCL vakalarının çoğu orijinal CLL ile klonal olarak ilişkilidir (Beutler 2001). Hodgkin ve Reed Sternberg'e (HRS) benzeyen arka plan hücrelerinin varlığı ilgi çekici bir gözlemdir. CLL hastalarında gelişen gerçek Hodgkin lenfomanın aksine, neoplastik B hücreleri HRS benzeri hücreleri çevreler ve reaktif karakteristik zemin eksiktir. HRS'lere benzeyen bu hücreler EBV enfeksiyonu belirtileri gösterir (Coker 2017).

Birçok Kronik Lenfoid Lösemi hastasında, B hücresi olgunlaşma yolunda bloke olan klonal B hücreleri, tipik olarak mutasyona yol açan hücrelerdir. Bu hücreler pre-B ve olgun B hücreleri arasındaki boşlukta konumlanır. Bu hücreler yapısal olarak periferdeki tam olgunlaşmış Beyaz Kan Hücreleri ile aynıdır. Lösemi Lenfoid Kronik Yüzey membran immünoglobulini, en sık olarak immünoglobulin M (IgM) veya IgM/IgD ve IgD, B-lenfositlerinde çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca son derece düşük miktarlarda kappa veya lambda immünoglobulin hafif zincirine sahiptirler (Slager and Kay 2009).

Bu özellikler kısa remisyon süresi, hızlı hastalık gelişimi, düşük genel sağkalım oranı ve CLL tedavisine direnç ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, araştırmalar çeşitli yüksek riskli genetik göstergeler tanımlamıştır (Berndt *et al.* 2016).

Kronik lenfoid löseminin 3100 vakasını dikkate alan dört genom çapında ilişkilendirme araştırmasını kapsayan bir inceleme sırasında, birkaç risk lokusu keşfedilmiştir. Bu bölgelerin çoğu apoptozla ilişkili genlerin yakınında yer almaktadır, bu da biyolojik bir sürecin bağlantılı olma olasılığını artırmaktadır. Çoğu malignitede olduğu gibi, Kronik

Lenfoid Löseminin de gerçek nedeni belirsizdir. Kronik Lenfoid Lösemi genellikle edinsel bir hastalıktır, bu nedenle gerçekten ailesel vakalara ilişkin raporlar çok nadirdir (Hallek 2017).

2.3.3 Akut miyeloid lösemi (AML)

Akut lenfositik olmayan lösemi olarak da bilinen AML, çocuklardan ziyade yetişkinlerde daha yüksek bir prevalansa sahiptir ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Risk faktörleri arasında radyasyon, kemoterapi, benzen ve sigara gibi kimyasallara çevresel maruziyet; miyelodisplastik sendrom ve CML gibi kemik iliği bozuklukları ve Down Sendromu gibi kalıtsal durumlar yer almaktadır. İlgili patlama hücresine bağlı olarak M1'den M9'a kadar numaralandırılmış dokuz AML alt tipi vardır. AML'nin diğer alt tipleri akut miyeloblastik lösemi, akut megakaryoblastik lösemi ve akut promyelositik lösemidir.

Toplam Beyaz Kan Hücresi sayısı 50,000'in üzerindeyse lökostaz oluşabilir. Akut Miyelositik Lösemi hastalarına ateşlendiklerinde veya kanama belirtileri yaşadıklarında doktorlarıyla iletişime geçmeleri söylenmelidir (Wang *et al.* 2016).

Prognozu etkileyen çeşitli faktörler vardır. Yaş olumsuz bir faktördür çünkü yaşlı hastalarda daha önce geçirilmiş hematolojik bozukluklar ve Kronik Miyelositik Lösemiyi kemoterapiye dirençli hale getirebilecek diğer bozuklukların olması olağandışı değildir. İleri yaştaki hastalar ayrıca sıklıkla tam doz kemoterapiyi tolere etme kabiliyetlerini azaltabilecek komorbid tıbbi durumlara sahiptir. Daha spesifik olarak, önceki herhangi bir hematolojik kriz (en sık olarak MDS) sıklıkla yetersiz bir terapötik sonuçla neticelenir (Ghiaur *et al.* 2015).

En önemli prognostik göstergelerden biri kemik iliğindeki sitogenetik çalışmanın sonuçlarından gelir. T (8;21), T (15;17) veya inversiyon 16 olan hastalar uzun süreli hayatta kalma açısından en iyi şansa sahiptir (uzun vadeli hayatta kalma oranı yaklaşık %65). Sitogenetik olarak tipik bulguları olan hastalar orta derecede prognoza sahiptir

(uzun vadeli hayatta kalma oranı yaklaşık %35). Kötü prognozlu hastalar (uzun vadeli hayatta kalma oranı %10'dan az) kötü riskli sitogenetik anomalilere, özellikle -7, -5 veya monozomal karyotipe sahiptir (Arber *et al.* 2016).

8, 11q23 ve diğerleri gibi çeşitli kromozomal anomalilerin bazı kişilerde orta, bazılarında ise önemli risk oluşturduğu bilinmektedir. FLT3 mutasyonları mevcut olduğunda prognoz da daha kötüdür. CEBPA'daki biallelik mutasyonlar genel olarak daha uzun sağkalım ve daha uzun remisyon süresine yol açmaktadır (Döhner *et al.* 2017). Bununla birlikte, NPM mutasyonlarının kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir (Döhner *et al.* 2017).

2.3.4 Kronik miyeloid lösemi (CML)

Çoğunlukla yetişkinlerde görülen Kronik Miyeloid Lösemi, klonal kemik iliği kök hücrelerini etkileyen ve olgun granüler hücrelerin (nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller) ve bunlara yol açan hücrelerin artışına neden olan bir durumdur. CML'nin sunumu, tanı konulmadan önce hastalığın ilerlediği aşamaya göre değişir. Hastalar sıklıkla bir evreden diğerine geçer ve her bir sonraki evrede malign hematopoetik hücre daha az olgunlaşmıştır ve tedavisi daha zor hale gelir (Holme *et al.* 2012).

Hastaların çoğu (yaklaşık %90'ı) hala asemptomatik olan kronik evrede teşhis edilir. Bazen standart bir laboratuvar muayenesinde yüksek Beyaz Kan Hücresi (WBC) sayısı fark edildiğinde tanımlanabilir. Bazen, Sol Üst Çeyrekte (LUQ) ağrı, tokluk hissi ve erken doyma gibi hepatosplenomegali belirti ve semptomları anemiden kaynaklanan yorgunluk ile ortaya çıkar. Mide, büyüyen dalak tarafından sıkıştırılır ve bu da iştahın azalmasına yol açarak kilo kaybına neden olabilir. Diğer belirtiler arasında hafif ateş ve gece terlemeleri yer alır. Bunlar Bazal Metabolizma Hızındaki (BMR) artıştan kaynaklanmaktadır (Crysandt *et al.* 2016). Bazıları (%10'dan azı) evre hızlandığında (hücresel çoğalmanın hızlandığı) tanımlanabilir ve bunlar genellikle ekimoz, kanama ve peteşi ile kendini gösterir. Bu tür hastalarda ateş tipik olarak fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklanır (Valk *et al.* 2004). Bazı hastalarda ilk tanı, CML akut lösemiye (AML veya ALL) dönüşebileceği bir kriz evresi olan patlama evresinde ortaya çıkar. Bu durumda görülen belirtiler arasında ateş, kemik ağrıları ve kemik iliği fibrozunda artış yer alır.

Kronik Miyeloid Löseminin (CML) diğer varyantları da bilinmektedir. Buna örnek olarak, Kronik Miyelomonositik Lösemi (CMML) gösterilebilir (Hoffbrand *et al.* 2011).

CML klasik olarak, kromozom 9'un BCR geninin kromozom 9'da bulunan ABL Tirozin Kinaz geniyle güçlerini birleştirmesini içeren bir kromozomal translokasyon olan Philadelphia Kromozomu ile ilişkilidir (genellikle 9:22 translokasyonu olarak da adlandırılır). Bu durum FISH kullanılarak tespit edilir (Andersen *et al.* 2002).

2.4 Tüylü Hücreli Lösemi

Tüylü Hücreli Lösemi (HCL), tam olarak bu kategoriye uymasa da bazıları tarafından Kronik Lenfoid Löseminin (CML) bir alt kümesi olarak kabul edilir. Yorgunluk, kanama ve sık enfeksiyonlar gibi pansitopeni belirtileri ve erken doyma ve karın tokluğuna yol açan masif splenomegali ile seyreden nadir bir B hücreli lenfoid tümördür. Hastaların yaklaşık %80'i yetişkin erkektir. Çocuklarda bildirilen bir vaka hiç olmamıştır. Tüylü Hücreli Lösemi yavaş ilerler ve hastalar tedavi almadan uzun yıllar hayatta kalabilirler.

2.5 Lökomoid Reaksiyon

Kemik iliğinin enfeksiyonlara veya stres faktörlerine aşırı tepki vermesi olarak açıklanır. WBC sayısı 40,000'den büyük olabilir ve genellikle sola kayma vardır. Lökomoid reaksiyonu CML'den ayırt etmenin bir yolu, normal lökomoid hücrelerin Lökosit Alkalin Fosfataz (LAP) enzimini alırken CML hücrelerinin almamasıdır.

Lösemiler, büyüme hızına bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir ve daha sonra kaynaklandıkları yere bağlı olarak miyeloid veya lenfoid hücreler olarak alt bölümlere ayrılabilir. Akut Miyeloid Lösemi (AML), Kronik Miyeloid Lösemi (CML), Akut Lenfoid Lösemi (ALL) ve anormalliklerin lenfoid zinciri içerdiği Kronik Lenfoid Lösemi (CLL) dikkate değer alt tiplerdir. Olgun B-hücresi ve T-hücresi lösemileri, NK hücresi ile ilişkili lösemiler gibi daha az sayıda tip, WBC'lerden gelişir. AML ve ALL'yi alt tiplere ayırmak için Fransız, Amerikan ve İngiliz (FAB) sınıflandırması kullanılır

(Hutter 2010). FAB sınıflandırması ayrıca AML'yi 7 alt tipe ve ALL'yi 3 alt tipe ayırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması, yeni nesil dizilemenin (NGS) erişilebilirliği ve çok sayıda biyobelirteç bulunması sonucunda 2016 yılında değiştirilmiştir. Bunun sonucunda, Akut Miyeloid Lösemi ve diğer neoplazmların önceki sınıflandırması çok sayıda değişikliğe uğramıştır (Arber *et al.* 2016).

Akut lösemiler tedavi edilmezse hızlı bir ölüme yol açabilir, ancak doğru tedavi uygulanırsa her zaman umut vardır. Normal kemik iliği fonksiyonuna müdahale eden olgunlaşmamış hemopoetik hücrelerin ani ve kontrolsüz çoğalması akut lösemilerin tanımlayıcı özelliğidir. Genel olarak, akut Miyeloid lösemi öncelikle yetişkinlerde görülürken, küçük çocuklarda (15 yaşın altında) akut Lenfoid lösemi daha yaygındır.

İndiferansiy kök hücre hastalıkları arasında kronik miyeloid lösemi yer alır. Erkeklerin hastalığa yakalanma oranı kadınlara göre 1,4:1'dir. 40-60 yaş arası, hastalığın ortaya çıktığı tipik yaştır. En yaygın lösemi tümörü olan kronik lenfoid lösemi, 60 ila 80 yaşları arasında en yüksek sıklığa sahiptir (Hoffbrand and Moss 2011).

2.6 Epidemiyoloji

2000 yılında dünya çapında yaklaşık 256,000 kişi löseminin bir türüne yakalanmış ve 209,000'i bu hastalıktan ölmüştür (Mathers *et al.* 2001). 10 yıl sonra, tüm dünyada yaklaşık 281,500 kişi lösemiden ölmüştür (Lozano *et al.* 2012). Bu, 2010 yılında malignite nedeniyle kaydedilen yaklaşık 7 milyon ölümün %3'üne ve herhangi bir nedenden kaynaklanan tüm ölümlerin yaklaşık %0,35'ine eşittir. Karşılaştırılan 16 farklı vücut bölgesi arasında lösemi en yaygın 12. neoplastik hastalık sınıfı ve kansere bağlı ölümlerin en sık görülen 11. nedenidir. Gelişmiş dünyada kanser görülme sıklığı daha yüksektir.

Amerikan Kanser Derneği 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 61,090 yeni lösemi vakasının teşhis edileceğini tahmin etmektedir. Yapılan tahminlere göre, Lösemilerin 25,250'si CLL, 20,240'ı AML, 5690'ı ALL, ve 9110'u CML (American

Cancer Society 2021) olacaktır. GLOBOCAN'a göre 2020 yılında dünya genelinde 474,519 yeni lösemi vakası teşhis edilmiştir. Bu, rapor edilen tüm kanser bölgelerinin/türlerinin %2,5'ini temsil etmektedir (Sung *et al.* 2021).

2.7 Mortalite/Morbidite

Tüm lösemi türleri göz önünde bulundurulduğunda, insanların %20'si beş yıl hayatta kalmaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastaların %31'i beş yıl veya daha uzun süre hayatta kalırken, yoksul ülkelerde bu oran %15'tir. Bu istatistik, gelişmekte olan dünyada modern teknolojik tedavinin henüz mevcut olmadığını göstermektedir. 2002 yılında dünya genelinde tüm lösemi türlerine bağlı olarak 222,506 ölüm kaydedilmiştir. Daha sonra yapılan bir araştırmaya göre, 2009 yılında Amerika'da Tüm lösemi türleri nedeniyle toplam 21,870 ölüm gerçekleşmiştir (Thomas *et al.* 1957). Akut Lenfoid Lösemi ve Akut Miyeloid Lösemi'ye bağlı ölümler sırasıyla 1400 ve 6900 olarak bildirilmiştir (Ribatti 2012, Hoffbrand and Moss 2011, Mathers *et al.* 2001).

Çocuklarda akut lenfoid lösemili hastaların yüzde doksanı tam bir remisyon yaşar ve yüzde 80'i tedaviyi bitirdikten beş yıl sonra hastalığı tamamen yenebilir. Akut lenfoid lösemili yetişkinlerde vakaların %60 ila %80'i remisyona girebilirken, %20 ila %35'i hastalıksız yaşamaya devam edecektir. Şu anda, akut miyeloid lösemili bireylerin yüzde 65 ila 70'i remisyon yaşamaktadır. 1989-1994 yılları arasında 5 yıllık hayatta kalma oranı %43'tür (Wang *et al.* 2016).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, akut lenfoid ve akut miyeloid lösemili hastalarda bazı orbital veya oküler anormalliklerin kemik iliği nüksleri ve merkezi sinir sistemi (CNS) tutulumu ile daha sık ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlar hayatta kalma oranının düşmesine neden olmuştur (Lozano *et al.* 2012).

Kronik Lenfoid Lösemi'ye bağlı olarak 5100, Kronik Miyeloid Lösemi'ye bağlı olarak 2300 ve diğer lösemilere bağlı olarak 6400 ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir.

Kronik Lenfoid Lösemide doğal seyir çok çeşitlilik gösterir. Ortalama yaşam süresi 6 yıldır ve tedavinin olayların doğal seyri üzerinde çok az etkisi vardır. CLL hastaları arasındaki ölümlerde önemli bir faktör enfeksiyondur. Tedavi ile kronik miyeloid lösemili bir hastanın medyan hayatta kalma süresi 5 yıldır. AML veya CML'nin ekstramedüller yerleşimi, genellikle kloroma olarak bilinen orbitanın granülositik sarkomu ile temsil edilir. Oküler belirti ve semptomların başlamasından sonra hayatta kalma oranlarının 1 ay ile 30 ay arasında değiştiği bildirilmiştir. Çeşitli araştırmalara göre, intraoküler lösemik infiltratlar daha kısa hayatta kalma ve CNS (merkezi sinir sistemi) tutulumu ile ilişkilidir (Wang *et al.* 2016).

Irak'ta 2000-2019 yılları arasında her iki cinsiyet için yaşa göre Standart enfeksiyon oranları 345/100,000'dir. 2000-2019 yılları arasında 0-14 yaş arası çocukluk çağı lösemisinin her iki cinsiyet için incelenmesi, her yıl %1,23 oranında genel olarak önemli bir artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Erkek çocuklarda genel olarak ihmal edilebilir bir artış eğilimi görülmüş ve yıllık %0,77 oranında artmıştır. Genel olarak, kızlar arasında yıllık %1,93'lük bir artışla önemli bir yükseliş eğilimi görülmüştür. Bu bulgular, Irak'ta çocuk lösemi insidans oranlarının genel olarak (her iki cinsiyette de) dramatik bir şekilde arttığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (Al-Hashimi 2021).

2.8 Patofizyoloji

Miyeloid, lenfoid veya pluripotent aşama gibi hücre gelişiminin herhangi bir aşaması, lösemiye neden olabilen kanserli hücrelerin klonlanmasıyla sonuçlanabilir. Bir miktar DNA yeniden düzenlemesi içeriyor gibi görünse de, bu klonal büyümenin kesin kaynağı nadiren bilinmektedir. DNA değişikliklerine kromozomal kusurlar, nüfuz eden radyasyon, bazı kimyasallar ve bazı ilaçlar gibi hem iç hem de dış kaynaklar neden olabilir (Cramer-Morales *et al.* 2013).

Kromozom yeniden düzenlemeleri hücresel onkogenlerin işlevini veya yapısını da değiştirebilir. Örneğin, B-hücreli lenfositik lösemideki kromozom translokasyonları normalde ağır ve hafif zincir immünoglobulinlerin üretimini kontrol eden genleri hücresel aktivasyon ve proliferasyonu kontrol eden genlere yakın yerleştirebilir. Sonuç olarak

lenfoblastlar çoğalır (Harrison 2021) Hücre popülasyonu arttıkça kemik iliği çökmeye başlar. Pansitopeni yaygındır ve kısmen olgunlaşmamış hücrelerin fiziksel olarak sağlıklı ilik bileşenlerinin yerini almasından kaynaklanır. Atipik hücreler bunlara ek olarak normal hematopoezi önleyen maddeler de salgılayabilir (Rahman *et al.* 2020).

Bu anormal hücreler kan dolaşımına sızabilir ve kemik iliği değiştirilirken karaciğer, dalak ve gözler gibi diğer organları istila edebilir. Etkilenen oküler yapılar her türden olabilir. Lösemi tanısından önce, hastalığın seyri boyunca veya nüks belirtisi olarak göz tutulumu olabilir. Bu oküler belirtiler tedavinin iyatrojenik yan etkilerinden, fırsatçı enfeksiyonlardan veya lösemik hücrelerin doğrudan infiltrasyonundan (anormal sistemik hematolojik parametreler nedeniyle) kaynaklanabilir (Rosenthal 1983).

2.9 İletim

EBV ve HTLV-1'in bulaşma yolları ve yöntemleri arasında önemli farklılıklar olduğundan, "enfekte bir kişiden sağlıklı bir kişiye viral bulaşmanın hem EBV hem de HTLV-1 virüslerinde yaklaşık olarak benzer olduğu" ifadesinin doğruluğunu teyit edemiyoruz. Bilindiği gibi HTLV-1 esas olarak kan, anne sütü ve meni gibi hücre içeren vücut sıvılarıyla doğrudan temas yoluyla bulaşır. Ayrıca virüs, enfekte bir kadından doğmamış çocuğuna doğum, daha sonrasında emzirme yoluyla ve uyuşturucu kullanıcılarının kontamine iğneleri değiş tokuş etmesiyle de bulaşabilir. Ancak cinsel temasa ek olarak, kan nakli, organ nakli ve anneden çocuğa bulaşma HTLV-1'in yayılabileceği diğer yollardır. EBV ise esas olarak tükürük yoluyla yayılır. Ayrıca her iki virüs de kan nakli yoluyla bulaşabilir (Proietti *et al.* 2005, Aminu *et al.* 2021).

2.10 Önleme

Sağlıklı ve EBV seronegatif olan gençlerde rekombinant gp350 aşısı asemptomatik EBV enfeksiyonuna karşı koruma sağlamaz, ancak enfeksiyonu önler. Aşılamayı takiben 4-8 ay süren anti-gp350 antikorlarına serokonversiyon nedeniyle ve anti-gp350 antikorlarının EBV enfektivitesini nötralize ettiği göz önüne alındığında koruyucu etkiden sorumludur.

Enfeksiyona karşı korumanın yanı sıra, rhesus maymunlarının aşısında kullanılan rhesus lenfokriptovirüs gp350'nin çözünür versiyonu, meydan okumanın ardından virüse maruz kalan hayvanlarda viral seviyeleri düşürür (Pender and Burrows 2014).

2.11 Terapi

Mononükleoza neden olan EBV ve HTLV enfeksiyonlarının bilinen bir tedavisi yoktur, tedavi edilebilen tek şey semptomlardır. Asiklovirin, bağışıklık sistemi zayıflamış veya mononükleoz semptomları olan hastalarda EBV ile ilişkili lenfoma tedavisinde yararlı olduğu kanıtlanmamıştır (Brooks *et al.* 2013).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışma Alanına Genel Bakış

Kuzey Irak'ın en büyük şehirlerinden biri Musul'dur. Nüfus ve yüzölçümü bakımından Irak'ın başkenti olan Bağdat'tan sonra Irak'ın en büyük şehridir. 3,7 milyondan fazla insan Musul'u evi olarak görmektedir. Bağdat'ın kuzeyinde, Dicle Nehri boyunca Musul yer almaktadır (Marino and Fine 2013). Musul'un nüfusu ırk ve din açısından çeşitlilik arz etmekte olup çoğunluğu Araplardan oluşmaktadır. Şehir nüfusunun geri kalanını Türkmenler, Kürtler ve Süryaniler oluşturmaktadır. Musul'da ana din İslam'dır (Vos *et al.* 2016). Musul şehri Arap dünyasının kültürel ve tarihi açıdan en önemli şehirlerinden biridir.

3.2 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Irak'taki Musul Genel Hastanesi'nden bir hematolog tarafından Lösemi teşhisi konmuş 96 hasta katılmıştır. Hastalar arasında genç ve yaşlıların yanı sıra kadın ve erkekler de bulunmaktadır.

3.3 Araştırma Enstrümanları

Verilerimizi toplamak için ağırlıklı olarak açık uçlu sorulardan oluşan bir anket kullanılmıştır (EK 1). Anket aşağıdaki gibi dört bölümden oluşmaktadır:

- Löseminin türü
- Hastalığın evresi
- Yaş
- Cinsiyet

3.4 Çalışma Tasarımı

Eylül 2021 ve Şubat 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olan çalışmamızda kesitsel bir tasarım kullanılmıştır. Bilgiler bir anket aracılığıyla toplanmıştır. Laboratuvar sonuçlarını analiz etmek için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 11.5 bilgisayar uygulaması kullanılmıştır.

Musul'daki Ninova Sağlık Müdürlüğü projeye etik onay vermiştir. Ayrıca, çalışmanın hedefleri ve amacı lösemi hastalarına açıklanmıştır.

3.4.1 Numunelerin toplanması ve saklanması

Venöz sistemden 5 mL kan almak için ven ponksiyonu kullanılmıştır. Daha sonra bir Etilen Diamin Tetrasetik Asit (EDTA) kabı toplanan kan örneği ile doldurulmuştur. Daha sonra numune, 5 dakika 3000 rpm santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Plazma çekilmiş, Eppendorf tüplerine yerleştirilmiş ve gerekene kadar 21°C'de tutulmuştur.

3.4.2 Numune analizi

Piyasada bulunan "EBV IgG ve HTLV IgG ELISA" kiti kullanılarak, elde edilen numune HTLV IgG ve EBV IgG antikorlarının tespiti için yarı kantitatif olarak analiz edilmiştir. Bu testi gerçekleştirmek için üretici talimatları takip edilmiştir. Kit ekinde, kullanılan immünoassay'in %100 hassasiyet ve %100 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir.

3.4.3 Testin temel prensibi

Mikrotitre şeritleri tanı kitinin bir bileşenidir. Bu şeritlerin her birinde EBV-VCA kaplı 8 adet kopma reaksiyon kuyusu bulunmaktadır. Seyreltilmiş hasta numuneleri toplanmış ve reaksiyonun ilk aşaması olarak kuyucuklarda inkübe edilmiştir. Spesifik IgG antikorlarının yanı sıra (IgA ve IgM), numune pozitifse antijenlere bağlanmıştır. İkinci bir inkübasyon turu, potansiyel olarak bağlanmış bu antikorları tespit etmek için renkli

bir reaksiyonu katalize eden bir enzim etiketli anti-human IgG (enzim konjugatı) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.5 Prosedür

- Kullanımdan yaklaşık 20 dakika önce reaktifler oda sıcaklığına getirilmiştir.
- 60 mL tampon 400 mL damıtılmış su ile bir şişede karıştırılarak bir yıkama tamponu oluşturulmuştur.
- 1,5 mL numuneye 15 µL örnek seyreltici eklenerek numuneler seyreltilmiştir.
- Farklı kuyucuklar 150 µL kalibre edilmiş, düzenlenmiş ve seyreltilmiş serum ile doldurulmuş ve ardından 30 dakika boyunca oda sıcaklığında (18 ila 25°C) bekletilmiştir.
- 300 µL seyreltilmiş yıkama tamponu ile bu kuyucuklar daha sonra üç kez yıkanmıştır.
- Kuyucuklar daha sonra 150 µL enzim konjugatı (peroksitle işaretlenmiş anti-human IgG) ile doldurulmuş ve ardından oda sıcaklığında (18°C-25°C) 30 dakika inkübe edilmiştir.
- Bu kuyucuklar daha sonra 400 µL seyreltilmiş yıkama tamponu kullanılarak üç kez yıkanmıştır.
- Kuyucuklar daha sonra 150 µL kromojen/substrat (TMB-H_2O_2) çözeltisi ile doldurulmuş ve bu çözelti oda sıcaklığında 25 dakika bekletilmiştir.
- Kromojen/substrat çözeltisi içeren kuyucuklara 150 µL durdurma çözeltisi (0,5 M sülfürik asit) verilmiştir (EK 3).
- Durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 30 dakika içinde, çözeltinin renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda okunmuştur.

3.5.1 Önlemler

- Çalışmaya başlamadan önce reaktifler ve dedektörler depolama, stabilite ve hazırlık açısından incelenmiştir.
- Kalibratör 1'in 450 nm'de absorbansı 1,928 idi.
- Kalibratör 2'nin absorbansı 450 nm'de 0,28 idi.

- Kalibratör 3, 450 nm'de 0,060 absorbansa sahipti.
- 450 nm'de pozitif kontrolün absorbansı 3,2 idi.
- Negatif kontrolün 450 nm'deki absorbansı 0,3 idi.

3.6 Sonuç Hesaplama

Deneyden elde edilen sonuçlar yarı kantitatif yöntem kullanılarak analiz edilmiştir. Bu, kontrol/hasta numunesinin Sönme Değerinin kalibratör 2'nin Sönme Değerine oranının hesaplanması yoluyla yapılmıştır. Bu oran aşağıdaki Denklem(3.1)'e göre hesaplanmıştır

Oran=(Kontrol veya boya örneğinin yok olması)/(Kalibratör 2'nin sönümlenmesi) (3.1)

3.7 Yorumlama veya Sonuçlar

ChemWell (EK 2), bulguların aşağıdaki şekilde yorumlanmasını önermektedir:

Oran<0,9: negatif

Oran 0,9 ile 1,1 arasında: ortada

Oran≥1,1: pozitif

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmanın amacı lösemi hastalarında EBV ve HTLV-1 varlığını tespit etmektir. Çalışma için lösemili kanser hastalarından 96 kan örneği alınmış ve ELISA kullanılarak bu iki virüse karşı IgG antikorlarının varlığı kontrol edilmiştir. Sonuçlar, örneklerin %85,4'ünün yüksek bir prevalansa sahip olan EBV için pozitif sonuç verdiğini gösterirken, örneklerin sadece %9,3'ünün daha düşük bir frekansa sahip olan HTLV-1 için pozitif sonuç verdiğini göstermiştir. Ek olarak, sonuçlar cinsiyet, yaş aralığı, lösemi tipi ve hastalığın evresine göre gruplara ayrılmış ve daha sonra bu kategorilere göre prevalans belirlenmiştir.

Farklı parametrelere dayanan çalışma tabloları, lösemili hastalar arasında iki virüsün görülme sıklığına ilişkin net bir tablo ortaya koymaktadır. Tablolar, hangi grupların her iki virüsü de kapma olasılığının diğerlerine göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, HTLV-1 prevalansı 41-60 yaş arası hastalarda daha yüksek olup hastaların %24,1'inde pozitif çıkarken, EBV prevalansı 1-20 yaş arası çocuklarda daha yüksek olup hastaların %90,9'unda virüs pozitif çıkmıştır. Çalışmada ayrıca CLL hastalarının en yüksek EBV insidansına sahip olduğu, T hücreli lösemi hastalarının ise en yüksek HTLV-1 prevalansına sahip olduğu tespit edilmiştir.

Genel olarak, çalışmanın bulguları EBV ve HTLV-1'in lösemili bireyler arasında yaygın olduğunu ve sıklığın bir dizi değişkene bağlı olarak şekillendiğini göstermektedir. Çalışma, lösemili hastalar arasında bu virüslerin görülme sıklığı hakkında önemli bilgiler ortaya koyarak sağlık personelinin bu hastalıkları daha iyi anlamasına ve tedavi etmesine yardımcı olabilir.

Ayrıca, bu virüslerin lösemili bireylerde cinsiyet, yaş, lösemi türü ve hastalığın evresi gibi çeşitli değişkenlere bağlı olarak ne sıklıkla bulunduğunu açıklığa kavuşturmaktadır. Bu bilgi, daha etkin önleyici ve hastalık tedavi planlarının formüle edilmesine yardımcı olabilir. Löseminin kökenlerini anlamayı ve hasta bakımını geliştirmeyi amaçlayan gelecekteki çalışmalar bu bulgulardan yararlanabilir.

Çalışmanın kabul edilmesi gereken bazı sınırlamaları ve eksiklikleri bulunmaktadır.

İlk olarak, çalışmaya sadece 96 hastanın dahil edildiği düşünüldüğünde, bu küçük örneklem büyüklüğünün tüm lösemi hastalarını temsil etmemesi mümkündür. Sonuç olarak bulgular farklı popülasyonlar için geçerli olmayabilir.

İkinci olarak, çalışmada sadece HTLV-1 ve EBV için IgG antikorlarının varlığına bakılmıştır; bu da hastaların gerçek enfeksiyon durumunun güvenilir bir göstergesi olmayabilir. Yeni bir enfeksiyona işaret eden IgM antikorlarının varlığı veya viral DNA'yı tanımlayabilen PCR testleri çalışmada incelenmemiştir.

Üçüncü olarak, EBV ve HTLV-1 prevalansını etkileyebilecek etnik köken, sosyo-ekonomik düzey ve çevresel değişkenler gibi diğer potansiyel değişkenler çalışmada dikkate alınmamıştır.

Son olarak, çalışma EBV ve HTLV-1 enfeksiyonları ile lösemik kanser gelişimi arasındaki bağlantıyı incelememiştir. Bu çalışma bu virüslerin löseminin ortaya çıkmasına nasıl katkıda bulunabileceğine ışık tutamamaktadır. Çalışma lösemili hastalarda EBV ve HTLV-1 prevalansına ilişkin önemli veriler sunmakla birlikte, bulguları tahmin ederken dikkate alınması gereken bir dizi kısıtlama ve kusur bulunmaktadır. Bu virüsler ile löseminin başlangıcı arasındaki bağlantıyı ve bunların çeşitli popülasyonlarda ortaya çıkmasını etkileyebilecek değişkenleri tam olarak anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bu araştırmanın lösemi hastalarında EBV ve HTLV-1 prevalansına ilişkin bulguları, bu alanda daha önce yapılmış bazı çalışmalarla karşılaştırılabilir. Örneğin, İtalya'da daha önce yapılan bir çalışma akut lösemi hastalarının %90'ının EBV virüsü taşıdığını göstermiştir ki bu da bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Daha önce yapılan diğer çalışmalar da yüksek EBV virüsü seviyelerinin kan kanseri gelişme riskinde artışla ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Bu çalışma, bu virüsler ve farklı lösemi türleri arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya duyulan acil ihtiyacı vurgulamaktadır.

2020'de Journal of Medical Virology'de yayınlanan bir çalışmada, Çin'de lösemisi olan hastalar arasında EBV sıklığının %52,7 olduğu bildirilmiştir ki bu, mevcut çalışmada bildirilen prevalanstan daha düşüktür. Benzer şekilde, 2015 yılında Journal of Cancer Epidemiology'de yayınlanan bir çalışmada, Brezilya'daki lösemi hastaları arasında HTLV-1 prevalansının %6,5 olduğu ve bu oranın mevcut çalışmada bildirilen prevalanstan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırırken demografik özellikleri ve bu virüslerin yaygınlığını etkileyebilecek diğer faktörleri göz önünde bulundurmak önemlidir. Ayrıca, daha yüksek örneklem büyüklükleri ve standartlaştırılmış test ve analiz yöntemleri, sonuçların güvenilirliğini ve genelleştirilebilirliğini artırmaya yardımcı olabilir.

Musul Radyoaktif ve İzotop Merkezi'ndeki lösemili vakalardan toplam 96 (n = 96) kan örneği alınmıştır. Tüm örnekler ELISA yöntemi kullanılarak EBV ve HTLV IgG antikorlarına sahip olup olmadıklarını görmek için test edilmiştir. Sonuçlar, lösemi kanserli hastalarda EBV ve HTLV-1 olmak üzere iki virüsün yaygınlığını ortaya koymuştur. Sonuçlar cinsiyet, yaş grubu, lösemi türü ve hastalık evresi gibi farklı faktörlere göre kategorize edilmiştir. Çizelge 4.1, 96 lösemili hastadan 82'sinin (%85,4) EBV testinin pozitif, 14'ünün (%14,5) negatif olduğunu göstermektedir. Çizelge 4.2, 96 lösemili hastadan 9'unun (%9,3) HTLV-1 testinin pozitif, 87'sinin (%90,6) negatif olduğunu göstermektedir. Bu sonuç için p-değeri 0,1'dir.

Çizelge 4.1 Lösemili hastalarda EBV prevalansı

Sonuçlar	**EBV**	
	n	**%**
Pozitif	82	85,4
Negatif	14	14,5
Toplam	96	100

Çizelge 4.2 Lösemili hastalarda HTLV-1 prevalansı

Sonuçlar	**HTLV-1**	
	n	**%**
Pozitif	9	9,3
Negatif	87	90,6
Toplam	96	100

P=0,1

Çizelge 4.3, cinsiyete göre EBV prevalansını göstermektedir. Toplam 96 hastanın 46'sı erkek, 50'si kadındır. Erkeklerin 38'inde (%39,5) EBV pozitif bulunurken, kadınların 44'ünde (%45,8) EBV pozitif bulunmuştur. Bu sonuç için p-değeri 0,1'dir.

Çizelge 4.3 Cinsiyete göre EBV sonucu

Sonuçlar	**n**	**EBV**	
		Pozitif	**%**
Erkek	46	38	39,5
Kadın	50	44	45,8
Toplam	96	82	85,4

P=0,1

Çizelge 4.4, cinsiyete göre HTLV-1 prevalansını göstermektedir. Toplam 96 hastanın 46'sı erkek, 50'si kadındır. Erkeklerde 3 (%3,1) hastada HTLV-1 pozitif bulunurken, kadınlarda 6 (%6,2) hastada HTLV-1 pozitif bulunmuştur.

Çizelge 4.4 Cinsiyete göre HTLV sonucu

Sonuçlar	**n**	**HLTV-1**	
		Pozitif	**%**
Erkek	46	3	3.1
Kadın	50	6	6,2
Toplam	96	9	9,3

Çizelge 4.5, yaş gruplarına göre EBV prevalansını göstermektedir. Yaş grupları 1-20, 21-40, 41-60 ve 61-80'dir. Çizelge 4.5, en yüksek EBV prevalans yüzdesinin 1-20 yaş arası hastalarda olduğunu ve 44 hastadan 40'ında (%90,9) virüs testinin pozitif çıktığını göstermektedir. Çizelge 4.6, yaş gruplarına göre HTLV-1 prevalansını göstermektedir. Yaş grupları Çizelge 4.5'teki ile aynıdır. HTLV-1 prevalansının en yüksek olduğu yaş grubu 41-60 yaş arası hastalardır ve 29 hastadan 7'sinde (%24,1) virüs pozitif çıkmıştır.

Çizelge 4.5 Yaş grubuna göre EBV sonucu

Yaş grubu	n	EBV	
		Pozitif	%
1-20	44	40	90,9
21-40	3	3	100
41-60	29	20	68,9
61-80	20	19	95
Toplam	96	82	85,4

Çizelge 4.6 Yaş grubuna göre HTLV sonucu

Yaş grubu	n	HTLV-1	
		Pozitif	%
1-20	44	1	2,2
21-40	3	0	0
41-60	29	7	24,1
61-80	20	1	5
Toplam	96	9	9,3

Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8 sırasıyla EBV ve HTLV-1 pozitifliğinin lösemi türüne göre dağılımını göstermektedir. Çizelge 4.7'de en yüksek EBV pozitifliği Kronik Lenfoid Lösemi (CLL) hastalarında (%89,1), Çizelge 4.8'de ise Akut Lenfoid Lösemi (ALL) hastalarında (%6,7) gözlenmiştir. Çizelge 4.9 ise hastalık evresine göre EBV prevalansını göstermektedir. Hastalık evreleri pre-B hücre, B hücre, T hücre, Evre I, Evre II ve Evre III'tür. Tablo, EBV prevalansının en yüksek yüzdesinin pre-B hücreli ve B hücreli lösemili hastalar arasında olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.7 Lösemi türüne göre EBV sonucu

Lenfoid lösemi türü	n	EBV	
		Pozitif	%
ALL	74	66	72,7
CLL	22	16	89,1
Toplam	96	82	85,4

Çizelge 4.8 Lösemi türüne göre HTLV sonucu

Lenfoid lösemi türü	n	HTVL	
		Pozitif	%
ALL	74	5	6,7
CLL	22	4	18,1
Toplam	96	9	9,3

Çizelge 4.9 EBV'nin hastalık evresine göre sonucu

Hastalık evresi	n	EBV	
		Pozitif	%
Pre-B hücresi	40	35	87,5
B hücresi	28	25	89,2
T gücresi	5	4	80
Evre I	7	6	85,7
Evre II	9	8	88,8
Evre III	7	4	66,6
Toplam	96	82	85,4

Çizelge 4.10, hastalık evresine göre HTLV-1 prevalansını göstermektedir. Hastalık evreleri Çizelge 4.9'daki ile aynıdır. Buna göre Çizelge 4.10, HTLV-1 prevalansının en yüksek yüzdesinin T hücreli lösemili hastalar arasında olduğunu göstermektedir. Genel olarak, tablolar çeşitli faktörlere göre lösemili hastalarda EBV ve HTLV-1 prevalansı hakkında bilgi vermektedir.

Çizelge 4.10 Hastalık evresine göre HTLV sonucu

Hastalık evresi	n	HTLV	
		Pozitif	%
Pre-B hücresi	40	3	7,5
B hücresi	28	1	3,5
T gücresi	5	1	20
Evre I	7	1	14,2
Evre II	9	1	11,1
Evre III	7	2	28,5
Toplam	96	82	85,4

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde edilen sonuçlara dayanarak, lösemi hastalarında Epstein-Barr Virüsü (EBV) görülme sıklığının yüksek olduğunu ve hastaların %85,4'ünde virüs testinin pozitif çıktığını görebiliriz. Bu durum, EBV'nin Burkitt lenfoma da dahil olmak üzere bazı lösemi türlerinin ortaya çıkmasında (Hodgkin lenfoma ve nazofarenks kanseri vb.) önemli rol oynadığını iddia eden daha önceki araştırmalarla uyumludur.

İlginç bir şekilde, lösemili hastalarda HTLV-1 prevalansı nispeten düşüktür ve hastaların sadece %9,3'ünde virüs pozitif çıkmıştır. Bu durum, HTLV-1 enfeksiyonunun lösemi, özellikle de yetişkin T-hücreli lösemi/lenfoma gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğunu öne süren önceki çalışmaların aksine bir durumdur.

EBV ve HTLV-1 enfeksiyonu prevalansı cinsiyetle önemli ölçüde ilişkili görünmemektedir. Ancak, kadınlarda (%45,8) erkeklere (%39,5) kıyasla daha yüksek EBV enfeksiyonu prevalansına doğru bir eğilim olduğu görülmektedir.

Yaşla ilgili olarak, EBV enfeksiyonu prevalansı 1-20 yaş grubundaki hastalar arasında en yüksekken (%90,9), HTLV-1 enfeksiyonu prevalansı 41-60 yaş grubundaki hastalar arasında en yüksektir (%24,1). Bu durum, farklı yaş gruplarının farklı viral enfeksiyon türlerine karşı daha duyarlı olabileceğini gösterebilir.

EBV enfeksiyonu prevalansının lösemi tipiyle de ilişkili olduğu görülmektedir. En yüksek EBV enfeksiyonu prevalansı akut lenfoid lösemili hastalarda (%89,1) görülürken, en düşük prevalans kronik lenfoid lösemili hastalarda (%72,7) görülmektedir. Öte yandan, HTLV-1 enfeksiyonu prevalansı kronik lenfoid lösemili hastalarda %18,1 oranı ile en yüksek değere sahiptir.

Son olarak, EBV enfeksiyonu prevalansı hastalık evresiyle önemli ölçüde ilişkili görünmemektedir. Bununla birlikte, daha sonraki hastalık evrelerinde (Evre III, %28,5) hastalar arasında daha yüksek HTLV-1 enfeksiyonu prevalansına doğru bir eğilim vardır.

Genel olarak, bu bulgular lösemili hastalar arasında EBV ve HTLV-1 enfeksiyonunun yaygınlığı ve dağılımı hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu virüslerin löseminin gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü daha iyi anlamak, hastalığı önlemek ve tedavi etmek için etkili stratejiler geliştirmek adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bulgu ve sonuçlarına dayanarak aşağıdaki önerilerde bulunulabilir.

- Viral enfeksiyonlar ve lösemi gelişimi arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaları araştırmak için daha fazla araştırma yapılmalıdır.
- Tüm lösemili hastaların EBV ve HTLV-1 gibi viral enfeksiyonlar açısından taranması, bunların yaygınlığını ve hastalığın ilerlemesi üzerindeki potansiyel etkisini belirlemek açısından önemlidir.
- Sağlık hizmeti sağlayıcıları lösemili hastalarda EBV'nin yüksek prevalansının farkında olmalı ve lösemi tanısı konan tüm hastalarda virüs taraması yapmayı düşünmelidir.
- CLL'li hastalar, HTLV-1 virüsünün bu lösemi türünde daha yüksek prevalanslı olması nedeniyle HTLV-1 açısından taranmalıdır.
- Gelecekteki çalışmalar, viral enfeksiyonları olan lösemili hastaların tedavisinde antiviral tedavilerin potansiyel kullanımını araştırmalıdır.
- Son olarak, viral enfeksiyonların lösemi gelişimindeki potansiyel rolü ile erken teşhis ve tedavinin önemi konusunda halkın eğitilmesi önemlidir

KAYNAKLAR

Ain, Q. U., Akbar, S., Hassan, S. A. and Naaqvi, Z. 2022. Diagnosis of leukemia disease through deep learning using microscopic images. In 2022 2nd International Conference on Digital Futures and Transformative Technologies, 1-6.

Al-Hashimi, M. M. 2021. Incidence of childhood leukemia in Iraq, 2000-2019. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 22(11): 3663.

American Cancer Society. 2021. Key statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML). American Cancer Society, 2021, 11-19.

American Cancer Society. 2021. Key statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia, American Cancer Society, 2021: 1-9.

Aminu, M., Mohammed, A., Magaji, S. J., Olaniyan, F. A., Usman, M. A. and Ella, E. E. 2021. Detection of Epstein-Barr virus antibodies in some Nigerian women with breast lumps. Archives of Basic and Applied Medicine, 9: 19-22.

Andersen, M. K., Larson, R. A., Mauritzson, N., Schnittger, S., Jhanwar, S. C. and Pedersen-Bjergaard, J. 2002. Balanced chromosome abnormalities inv (16) and t (15; 17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. Genes, Chromosomes and Cancer, 33(4): 395-400.

Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M. and Vardiman, J. W. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 127(20): 2391-2405.

Bates, I. and Bain, B. J. 2012. Approach to the diagnosis and classification of blood diseases. Dacie and Lewis Practical Haematology, 549.

Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. and Sultan, C. 1985. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. Annals of Internal Medicine, 103(4): 620-625.

Berndt, S. I., Camp, N. J., Skibola, C. F., Vijai, J., Wang, Z., Gu, J. and Slager, S. L. 2016. Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. Nature Communications, 7(1): 10933.

Beutler, E. 2001. The treatment of acute leukemia: past, present, and future. Leukemia, 15(4): 658-661.

Boggs, D. R., Wintrobe, M. M. and Cartwright, G. E. 1962. The acute leukemias: Analysis of 322 cases and review of the literature. Medicine, 41(3): 163-225.

Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S. and Morse, S. A. 2013. Medical microbiology. McGraw Hill, 832 page, New York.

Clarke, R. T., Van den Bruel, A., Bankhead, C., Mitchell, C. D., Phillips, B. and Thompson, M. J. 2016. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood, 101(10): 894-901.

Coker, M. 2017. After fall of ISIS, Iraq's second-largest city picks up the pieces. New York Times, 10.

Cramer-Morales, K., Nieborowska-Skorska, M., Scheibner, K., Padget, M., Irvine, D. A., Sliwinski, T. and Skorski, T. 2013. Personalized synthetic lethality induced by targeting RAD52 in leukemias identified by gene mutation and expression profile. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 122(7): 1293-1304.

Crysandt, M., Kramer, M., Ehninger, G., Bornhäuser, M., Berdel, W. E., Serve, H. and Wilop, S. 2016. A high BMI is a risk factor in younger patients with de novo acute myelogenous leukemia. European Journal of Haematology, 97(1): 17-24.

Delgado, N. and Torres, A. 2022. What do we currently know about chronic myeloid leukemia (CML) and COVID-19?. Current Oncology Reports, 24(5): 645-650.

Delsol, G., Ralfkiaer, E., Stein, H., Wright, D. and Jaffe, E. 2001. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, 230-235.

Dixon, M. L., De La Vega, A., Mills, C., Andrews-Hanna, J., Spreng, R. N., Cole, M. W. and Christoff, K. 2018. Heterogeneity within the frontoparietal control network and its relationship to the default and dorsal attention networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(7): 1598-1607.

Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T. and Bloomfield, C. D. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 129(4): 424-447.

Ghiaur, G., Wroblewski, M. and Loges, S. 2015. Acute myelogenous leukemia and its microenvironment: a molecular conversation. In Seminars in Hematology. WB Saunders, 52(3): 200-206.

Hallek, M. 2017. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. American Journal of Hematology, 92(9): 946-965.

Harrison, C. J. 2021. Chromosomal and genetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. Blood Reviews, 47: 100772.

Hoffbrand, A. V. and Moss, P. A. H. 2011. Essential hematology. Black Well, 37-41.

Hoffbrand, V., Higgs, D. R., Keeling, D. M. and Mehta, A. B. 2016. Postgraduate haematology. John Wiley & Sons, 960 page, New York.

Holme, H., Hossain, U., Kirwan, M., Walne, A., Vulliamy, T. and Dokal, I. 2012. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. British Journal of Haematology, 158(2): 242-248.

Hunger, S. P. and Mullighan, C. G. 2015. Acute lymphoblastic leukemia in children. New England Journal of Medicine, 373(16): 1541-1552.

Hutter, J. J. 2010. Childhood leukemia. Pediatrics in Review, 31(6).

Inaba, H., Greaves, M. and Mullighan, C. G. 2013. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet, 381(9881): 1943-1955.

Jabbour, E. and Kantarjian, H. 2020. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. American Journal of Hematology, 95(6): 691-709.

Kantarjian, H. M., Short, N. J., Fathi, A. T., Marcucci, G., Ravandi, F., Tallman, M. and Wei, A. H. 2021. Acute myeloid leukemia: historical perspective and progress in research and therapy over 5 decades. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 21(9): 580-597.

Katsuki, T., Katsuki, K., Imai, J. and Hinuma, Y. 1987. Immune suppression in healthy carriers of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I): impairment of T-cell control of Epstein-Barr virus-infected B-cells. Japanese Journal of Cancer Research GANN, 78(7): 639-642.

Klepfish, A., Gilles, L., Ioannis, K., Eliezer, R. and Ami, S. 2009. Enhancing the action of rituximab in chronic lymphocytic leukemia by adding fresh frozen plasma:

complement/rituximab interactions & clinical results in refractory CLL. Annals of the New York Academy of Sciences, 1173(1): 865-873.

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V. and Remuzzi, G. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet, 380(9859): 2095-2128.

Marino, B. S. and Fine, K. S. 2013. Blueprints pediatrics. Lippincott Williams & Wilkins, 416 page, Philadelphia.

Mathers, C. D., Boschi-Pinto, C., Lopez, A. D., Murray, C. J. and World Health Organization. 2001. Cancer incidence, mortality and survival by site for 14 regions of the world. World Health Organization, 2001.

Mohapatra, S., Patra, D. and Satpathy, S. 2014. An ensemble classifier system for early diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in blood microscopic images. Neural Computing and Applications, 24: 1887-1904.

Nabhan, C. and Rosen, S. T. 2014. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. Jama, 312(21): 2265-2276.

National Cancer Institute. 1979. What you need to know about cancer of the lung. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, 19 page, Maryland.

Patlak, M. 2002. Targeting leukemia: from bench to bedside. FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 16(3): 273.

Pender, M. P. and Burrows, S. R. 2014. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. Clinical & Translational Immunology, 3(10): e27.

Proietti, F. A., Carneiro-Proietti, A. B. F., Catalan-Soares, B. C. and Murphy, E. L. 2005. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene, 24(39): 6058-6068.

Pui, C. H. 1995. Childhood leukemias. New England Journal of Medicine, 332(24): 1618-1630.

Radivoyevitch, T., Sachs, R. K., Gale, R. P., Molenaar, R. J., Brenner, D. J., Hill, B. T. and Maciejewski, J. P. 2016. Defining AML and MDS second cancer risk dynamics

after diagnoses of first cancers treated or not with radiation. Leukemia, 30(2): 285-294.

Rahman, K., Rahman, M. and Rahman, M. 2020. Pathophysiology of acute lymphoblastic leukemia (ALL): An updated insight. Blood, 1(3): 219-232.

Rawat, J., Virmani, J., Singh, A., Bhadauria, H. S., Kumar, I. and Devgan, J. S. 2022. FAB classification of acute leukemia using an ensemble of neural networks. Evolutionary Intelligence, 15(1): 99-117.

Ribatti, D. 2012. Sidney Farber and the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with a chemotherapeutic agent. Pediatric Hematology and Oncology, 29(4): 299-302.

Rosenthal, A. R. 1983. Ocular manifestations of leukemia: a review. Ophthalmology, 90(8): 899-905.

Slager, S. L. and Kay, N. E. 2009. Familial chronic lymphocytic leukemia: what does it mean to me?. Clinical Lymphoma and Myeloma, 9: 194-197.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians, 71(3): 209-249.

Thomas, E. D., Lochte Jr, H. L., Lu, W. C. and Ferrebee, J. W. 1957. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. New England Journal of Medicine, 257(11): 491-496.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J. and Boeckh, M. J. 2009. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Bone Marrow Transplantation, 44(8): 453-455.

Valk, P. J., Verhaak, R. G., Beijen, M. A., Erpelinck, C. A., van Doorn-Khosrovani, S. B. V. W., Boer, J. M. and Delwel, R. 2004. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 350(16): 1617-1628.

Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A. and Bloomfield, C. D. 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and

important changes. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 114(5): 937-951.

Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A. and Boufous, S. 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet, 388(10053): 1545-1602.

Wahed, A., Quesada, A. and Dasgupta, A. 2019. Hematology and coagulation: A comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice. Academic Press, 324 page, New York.

Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A. and Bell, M. L. 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The lancet, 388(10053): 1459-1544.

Yates, J. W., Wallace Jr, H. J., Ellison, R. R. and Holland, J. F. 1973. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Chemotherapy Reports, 57(4): 485-488.

EKLER

EK 1. Anket

EK 2. ChemWell® 2910 otomatik EIA ve kimya analizörü (D-CHEM2910)

EK 1. Anket

Musul Şehrindeki lösemi hastaları arasında seçilmiş virüslerin prevalansını belirleme çalışması

İsim:

Yaş:

Cinsiyet:

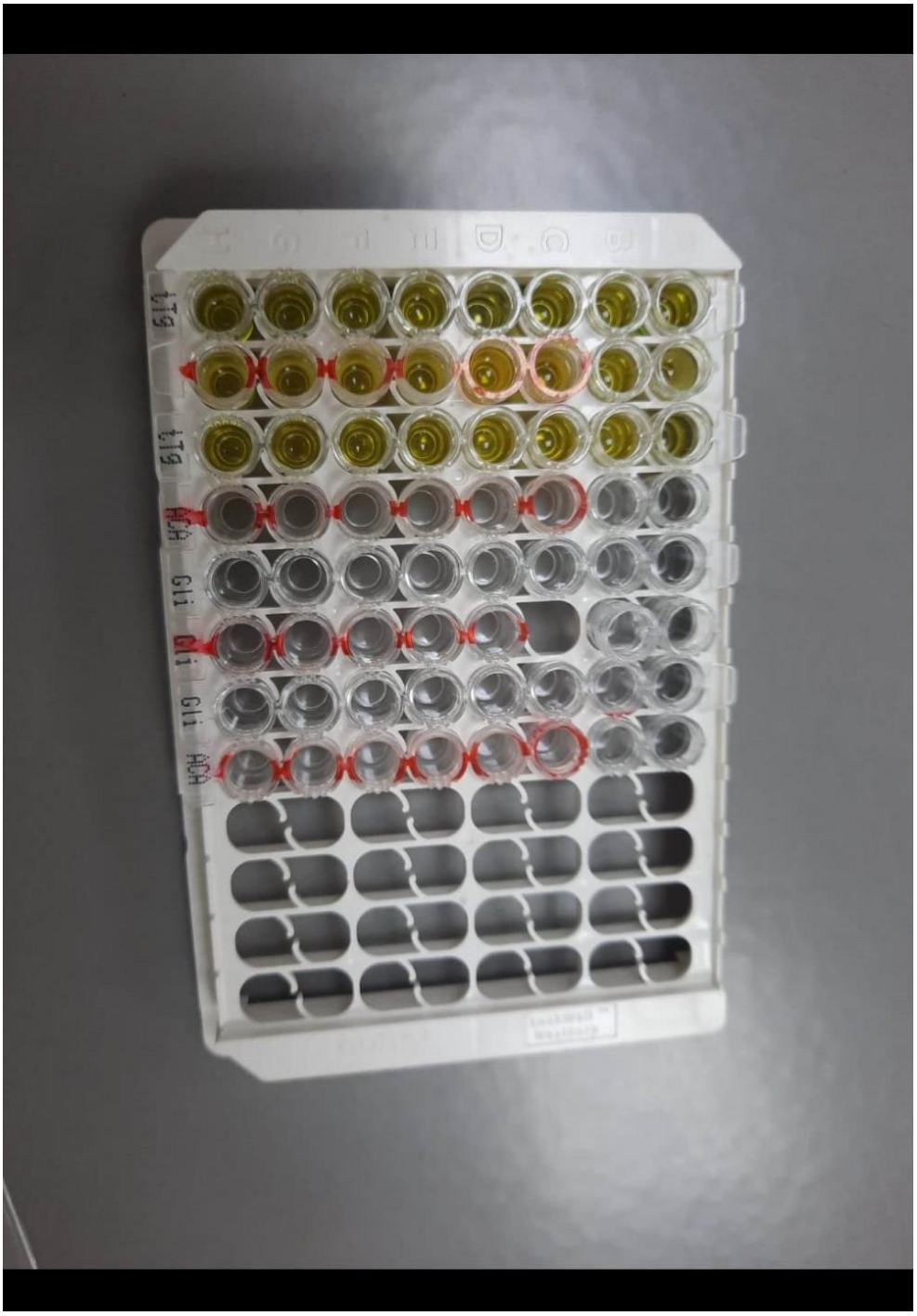
Lösemi türü:

Hastalık evresi:

EK 2. ChemWell® 2910 otomatik EIA ve kimya analizörü (D-CHEM2910)



EK 3. ELISA mikroplakasına 0,5 M sülfürik asit içeren süspansiyonun eklenişi.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Noorulden Mohamed. J. Khudhur QARA BASH

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-Halen
Lisans	Tikrit Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2010-2015