

HEMATOLOJİDE FISH

Dr. Beyhan Durak

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Geneti Anabilim Dalı, Eskişehir

Günümüzde malign hematolojik hastalıklarda spesifik kromozom anomalilerinin saptanmasında sitogenetik analizler vazgeçilmez bir öneme sahiptirler. FISH analizi tümöre özgü karyotipik anomalilerin saptanmasında sitogenetik yöntemlere göre çok daha hızlı, hassas ve bazı durumlarda daha güvenilir bir tanı tekniğidir.

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH), nükleik asit problemleri aracılığı ile preparat üzerinde bulunan hücresel yada kromozomal DNA veya RNA'nın incelenmesi temeline dayanan bir tekniktir. Bu teknikle kromozomal DNA veya RNA'nın hücre yapısı bozulmaksızın incelenebilmesi yöntemin en önemli özelliklerinden birisidir. Kolay uygulanabilir olması, duyarlılığı ve güvenilirliğinin yüksek olması, diğer moleküler DNA hibridizasyon yöntemlerine göre rezolüsyon gücü, mozaikizim tanısı gibi avantajlarının olması FISH tekniğinin moleküler tekniklerdeki ilerlemelere paralel olarak gelişmesine ve geniş bir uygulama alanı bulmasına neden olmuştur (3,6,9,11).

Moleküler sitogenetik metodları (ISH, FISH, CGH) klasik sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan kromozomal mikrodelsiyonlar ve yeniden düzenlenmeleri ortaya koyma olanağı sağlar. Sitogenetikte rutin GTG bantlama tekniğinde >4Mb, HRB (2000 band düzeyinde) tekniğinde de >2 Mb ye kadar olan düzensizlikler saptanabilmektedir. Bu boyutlardan daha küçük olan yapısal düzensizlikler ancak FISH (1-3Mb) ile saptanabilmektedir. İnterfaz nükleusunda kromozomlar daha az yoğun ve metafaza göre 10-20 kat daha uzun olduğu için rezolüsyon 100 kilobaza kadar çıkabilir (3,9,11).

Tümör hücrelerinde metafaz kromozomu eldesi kimi zaman ve durumlarda oldukça zordur. Elde edilen bu metafaz kromozomlarının morfolojileri çoğunlukla klasik sitogenetik yöntemlerle, özellikle yapısal anomalilerin belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir. Kromozom elde edilemediğinde de ne yapısal ne de sayısal değerlendirme yapılamamaktadır. FISH analizi metafaz kromozomlarının yanı sıra interfaz nükleusunda da analizi olanaklı kılması nedeniyle kanser genetiğinde önemli bir tanı testi olarak kullanılabilir (3,6,9,11).

FISH tekniği özellikle lösemilerde geniş bir kullanım alanına sahip olup birçok farklı amaçla avantajlı bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlar; hastalığa özgü kromozom anomalisini belirleyerek tanı koymak, prognoz takibi yapabilmek, en kısa sürede sonuç vermek, mozaikizim tanısı koyabilmek, çok sayıda metafaz ve/veya interfaz hücresinde analiz yapabilmek (2,3,8,9,11,12,13,19,20).

FISH analizi isterken

Farklı bir çok materyalde FISH analizi yapılabilir. Bunlar heparinize kan, heparinize kemik iliği, hücre yaymaları, hücre süspansiyonları, doku kesitleri v.b. dir. Örnek seçiminde, hastalık tutulumun olduğu doku göz önünde bulundurulmalı ve incelenecek materyal buna göre seçilmelidir. Ancak unutulmaması gereken seçilen bu örneklerin analizi yapacak olan laboratuvarın şartlarına uygun olarak alınması, saklanması ve iletilmesidir. Hastalık tanısına yönelik ve amaca uygun analiz ve prob seçimi yapılabilmesi için hasta örneklerinin ilgili laboratuvara gönderilmesi sırasında hasta bilgileri, hastalık tanısı (hastalık tipi, yeni tanı, relaps, evre) gibi verilerin de mutlaka yazılarak iletilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

FISH tekniğinde kullanılan problemler

Belirli bir kromozomal bölgenin veya DNA kesiminin FISH yöntemi ile görünür hale gelebilmesi için o bölgeye spesifik bir probun kullanılması gerekir. FISH yönteminde hedef DNA/RNA molekülüne komplementer işaretli nükleik asit dizisine "prob" denir. Günümüzde pratik olmaları ve ticari olarak bulunabilmeleri nedeniyle florokromlarla direkt işaretli problemler kullanılmaktadır. Hematolojik malign hastalıklarda tanı amaçlı kullanılmakta olan çok sayıda spesifik (sentromer spesifik, lokus spesifik, translokasyon spesifik), bunun yanında 24 kromozoma özgü tüm kromozom, telomer ve α -satellit problemleri bulunmaktadır. Ayrıca panel prob setleri de rutin kullanımda ticari olarak bulunabilmektedir.



Bu problemler kullanım şekilleri ve özelliklerine göre tek ve/veya çift renkli, prob setlerinde; üç ve/veya beş farklı renkle işaretli olabilirler (3,9,11).

Akut miyeloid lösemi

Akut Miyeloid Lösemi (AML) de elliden fazla tekrarlayan yapısal kromozom anomalisi tanımlanmıştır. AML de erişkin hastaların % 50-75 inde klonal kromozomal yeniden düzenlenmeler gözlenir (1,2,4,5,8,9,11,12,13,14,15,16, 17,19, 20).

de Novo AML

De Novo AML de, tipik morfoloji ve belirli klinik seyire neden olan birçok karakteristik kromozomal aberasyon vardır. FISH analizi ile tanısı konabilen bu spesifik sitogenetik translokasyonlar

- t(8;21)(q22;q22) (AML1/ETO) AML-M2
- t(15;17)(q22;q11-12) (PML/RAR α) AML-M3/M3V
- inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22) (CBF β /MYH11) AML- M4/M4eo
- 11q23 Translokasyonları (MLL)

Sekonder AML

Sekonder, AML nin iki formu vardır:

1. *Alkilyeyici Ajanlarla Terapi Sonrası Oluşan Sekonder AML:* FISH ile tanısı konabilen sitogenetik değişiklikler çoğunlukla 5. ve/veya 7. kromozomlarda gözlenir.
2. *Topoizomeraz II Baskılayıcı Tedavi Sonrası Oluşan Sekonder AML:* Çoğunlukla 11q23 bölgesinin yer aldığı dengeli yeniden düzenlenmeler karakteristiktir ve spesifik FISH problemleri ile tanı konabilir (11,12,13,14,15,16,20).

Tüm AML hastalarının %15-20 si çoklu sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinden oluşmuş kompleks karyotipe sahiptir. Çoğunlukla 5q-, -7 ve/veya 3q- anomalileri primer anomalilerdir. Bu türlü kompleks anomalileri farklı moleküler sitogenetik tekniklerle tanımlamak mümkün olabilmektedir. Klasik kromozom analizi ve bantlama yöntemleri ile tanısı konamayan kompleks karyotiplerde M-FISH ya da SKY veya CGH gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır.

AML olguları arasında en büyük grubu normal karyotipe sahip ve prognostik anlamı bilinmeyen kromozom aberasyonları saptanmış hastalar oluşturur. Dolayısıyla FISH yönteminin AML tanısında klasik sitogenetik analize göre sınırlı bir teknik olduğu unutulmamalıdır (9,11,12,13,15,16).

Akut lenfositik lösemi

Akut Lenfositik Lösemi (ALL) de prognostik ve terapötik anlamı olan pek çok kromozom aberasyonu bildirilmiştir. ALL

ya ploidi derecesine veya yapısal aberasyonlara göre sınıflandırılmaktadır (9,11,13,15,16,18,19,20).

ALL'de gen ve kromozom anomalileri

Ploidiler

Erişkin ALL olgularının % 2-9 unda kromozom sayısı 51-65 arasında değişen hiperdiploid bir karyotip gözlenir. Böyle bir karyotip sıklıkla c-ALL de görülür. Fazla kromozomlar genellikle kromozom X, 21, 4, 6, 14, 8, 10 ve 17 dir. Kromozom sayısının triploide yakın (66-80) veya tetraploide yakın (81-103) olması olguların % 2-4 ünde daha seyrek gözlenir (9,11,13,15,16,18,19,20).

Hipodiploid karyotip (kromozom sayısı <46 erişkin ALL olgularının %4-9 unda görülür. Bu olgularda tanı Prekürsör-B-ALL dir. Genetik materyal kaybı ve bu nedenle potansiyel tümör supressör genlerin olmaması hipodiploid-ALL de lösemi oluşumunda hastalık modelini açıklayabilmektedir (9,11,13,15,16,18,19,20).

Sözü edilen kromozomların sayısal düzensizlikleri ilgili kromozom sentromerine ve/veya lokusa spesifik problemler kullanılarak FISH analizi ile belirlenebilmektedir.

İzole sayısal anomaliler

Başka bir yapısal ya da sayısal anomali olmaksızın tek bir kromozomun izole sayısal anomalisi erişkin ALL lerinde oldukça nadir görülür ve %0.5 altında bir sıklıkta izlenir. Bugüne kadar primer kromozom anomalisi olarak trizomi 8 ve monozomi 7 bildirilmiştir ve bu anomaliler de FISH ile belirlenebilmektedir(9,11,13,15,16,19).

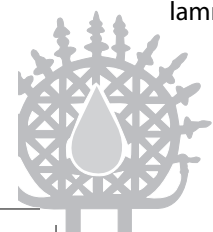
Yapısal kromozom anomalileri

Erişkin ALL olgularında tekrarlayan 40 ın üstünde yapısal kromozom yeniden düzenlenmesi bildirilmiştir. Bu anomaliler çok sayıda olmaları nedeniyle görülme sıklıkları %1 in altındadır. Bunun yanında yeniden düzenlenmeler çoğunlukla T-hücre reseptör zincir genlerinde yani immunglobulin genlerinde farklı kombinasyonlarda görülürler. Yapısal kromozom anomalilerinden tüm izo kromozomlar özellikli bir yere sahiptirler. Çünkü bu kromozomlar genetik materyal kayıp ve kazancının kombinasyonunu oluştururlar. ALL de gözlenen izokromozomlar i(7q), i(9q) ve i(17q) dur. Sözü edilen anomaliler FISH problemleri yardımı ile belirlenebilmektedir (9,11,13,15,16,19,20).

A) Kimerik füzyon genleri

BCR/ABL onkogeni

Erişkin ALL lerinde en sık gözlenen (% 20-30) translokasyon t(9;22)(q34;q11) yani Philadelphia (Ph) translokasyonudur.



B-ALL de % 43 c-, % 34 pre ve % 6 pro-B-ALL de bildirilmektedir. Bu translokasyon ALL de kötü prognoz ile karakterizedir. Philadelphia translokasyonu FISH ile kolaylıkla tanılabilen bir translokasyondur. Farklı seçeneklerde farklı t(9;22) problemleri olmakla birlikte yanlış pozitif oranı en düşük olan BCR/ABL Dual Color/Çift Füzyon Probu tercih edilmektedir (4,5,9,11,13,15,16,19,20).

Ph-pozitif ALL olgularının % 41-86 sında ilave kromozom aberrasyonları gözlenir. En sık gözlenenler sırasıyla 9p anomalileri, hiperdiploid karyotip ve monozomi 7 dir. Ph pozitif ALL olgularının üçte birinde, tümör süpressör gen olan p₁₆^{INK4a} homozigot delesyonu gözlenir. Bu anomalilerin tümü FISH analizi ile belirlenebilmektedir (4,5,9,11,13,15,16,19,20).

MLL-füzyon geni

İkinci sık gözlenen yapısal kromozom anomalisi %3-7 ile translokasyon t(4;11)(q21;q23) dür. MLL yeniden düzenlenmeleri FISH analizi MLL çift renk, kırık noktası yeniden düzenlenme probu ile belirlenebilir. Bu analizle kromozomun sadece yeniden düzenlenmeye girip girmediğini söyleyebiliriz ancak translokasyon partnerini bulabilmemiz için sitogenetik analiz sonrası karyotipleme yapmamız gerekir (9,11,13,15,16,19,20).

Translokasyon t(12;21) TEL-AML1

Pediyatrik ALL de en sık gözlenen translokasyondur. Pre B ALL tanısı alan çocukların % 25 inde translokasyon saptanır. Common ya da Pre B immün fenotipi ile ilişkilidir. Bu anomali klasik sitogenetik ile gözlenemez tanısı FISH ile veya moleküler tanı ile konur.

B) Tümör süpressör inaktivasyonu

CDKN2A delesyonu

Erişkin ALL lerinin % 7-15 inde 9. kromozomun kısa kolunda delesyon veya yeniden düzenlenmeler gözlenir. 9p21 bant bölgesinde siklin bağımlı kinaz inhibitörleri P¹⁶^{INK4a} (CDKN2A) ve P¹⁵^{INK4b} (CDKN2B) bulunur. 9p21 hemizigot ve/veya homozigot delesyonları FISH analizi ve P16(9p21)/CEP9 probu ile belirlenir. (4,5,9,11,13,15,16,19).

P53 delesyonu

P53 geni 17p13-1 bölgesinde lokalizedir. Kromozom 17 nin kısa kol kaybı veya yeniden düzenlenmeleri şeklindeki anomalileri yeni tanı erişkin ALL lerinde % 2,2 sıklıkla görülür. Bu sıklık dirençli ALL lerde % 88 lere kadar yükselmektedir.

Yine kompleks karyotipe sahip dirençli ALL olgularında p53 mutasyonları ve/veya delesyonları gözlenmektedir.

P53 delesyon veya amplifikasyonları FISH analizi ile belirlenebilir. FISH probumuz P53(17p13.1) dir. Bu bölgenin varlığı

ve/veya yokluğu metafaz veya interfaz nükleusunda analiz edilir (9,11,13,15,16,19,20).

13q delesyonları

Erişkin ALL lerinde 13 delesyonu nadir gözlenir. 13q14 bölgesine ilişkin farklı prob seçeneklerimiz mevcut olup bu bölgelerin varlığı ve/veya yokluğu metafaz veya interfaz nükleuslarında analiz edilebilir (9,11,13,15,16,19).

ATM delesyonu

Erişkin ALL lerinde % 10 olguda kromozom 11q23 bandında yeniden düzenlenmeler gözlenmiştir. Bu yeniden düzenlenmelerin büyük kısmını farklı kromozomların yer aldığı translokasyonları oluşturur. ATM delesyonu ya da yeniden düzenlenmeleri 1Mb dan büyük ise FISH analizi ile metafaz ve interfaz hücrelerinde gözlenebilmektedir. Bu amaçla ATM(11q22.3) probu kullanılmaktadır. (9,11,13,15,16,19).

Protoonkogen aktivasyonları

MYC-gen aktivasyonu

Tüm translokasyonlarda rekombinasyona giren lokus 8q24 bölgesindeki MYC genidir. Partner genler ise her zaman immunoglobulin zincir genleridir.

8q24 translokasyonu gözlenen B-ALL olgularının %60 ında ilave kromozomal yeniden düzenlenmeler gözlenir. Bu yeniden düzenlenmelerin büyük kısmı kompleks karyotiplerdir.

MYC yeniden düzenlenmeleri FISH ile metafaz ve interfaz hücrelerinde analiz edilebilmektedir. Bu amaçla MYC iki renkli, kırık noktası yeniden düzenlenme probu bize yardımcı olmaktadır. Prob MYC geninin sayısal anomalilerini (amplifikasyon ve delesyon) belirlediği gibi translokasyona girip girmediği konusunda da bilgi vermektedir. Ayrıca sadece sayısal anomalilerin belirlenebildiği 8q24 bölgesine ilişkin lokus spesifik problemlerde sentromer kontrollü olarak bulunmaktadır (9,11,13,15,16,19).

Kronik lenfositik lösemi

KLL de, malign B hücrelerini in vitro proliferasyona indüklemek zor olduğundan klasik sitogenetik çoğunlukla sonuçsuz kalmaktadır. Bu nedenle bu olgularda interfaz FISH analizi çok değerlidir. Günümüzde CGH ile analiz sonucu yığılım gösteren çoğunluğu delesyon bölgelerine ilişkin panel problemler geliştirilmiştir. FISH ile yapılan çalışmalar sonucunda KLL hastalarının %80 inde genomik aberasyonlar saptanabilmektedir.

Bu problemler kromozom 13 ün uzun kol delesyonları, kromozom 11 in uzun kol delesyonları, kromozom 17 nin kısa kol delesyonlarını ve trizomi 12 nin varlığı veya yokluğunu göz-



termemize yardımcı olur, bunun dışında IGH (14q32), BCL6 (3q27) ve kromozom 6 yeniden düzenlenmelerini belirlemede de kullanılabilir (7,9,10,11,13,14,15,16,17).

Kronik miyeloid lösemi

Olguların % 90-95 inde sitogenetik olarak 9. kromozomun uzun kolu ile 22. kromozomun uzun kolu arasında t(9;22)(-q34;q11) Philadelphia translokasyonu gözlenir. Kalan olgularda ya bir varyant Philadelphia kromozomu ya da normal kromozom kuruluşu saptanır.

KML tanısı için klinik tablonun yanısıra günümüzde patognomik BCR-ABL füzyon transkriptinin de ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla bu translokasyon bölgelerine spesifik farklı seçenekte BCR-ABL translokasyon problemleri kullanılmaktadır.

Akselere faz ya da blast krizinde % 75-85 olguda ilave kromozom anomalileri saptanır. Klonal evülasyon esnasında en sık gözlenen ilave anomaliler ; trizomi 8, 17. kromozomun uzun kol izokromozomu (i(17)(q10), ilave Philadelphia kromozomu (+der(22)t(9;22)) ve trizomi 19 dir. Bu anomalilerin FISH ile belirlenmesinde ilgili kromozomlara ve/veya lokuslara spesifik problemler bulunabilmektedir (6,7,9,12,13,14,15,16,20).

Miyelodisplastik sendrom

Tüm MDS olgularının yarısı kemik iliği hücrelerinde karyotip değişimleri gösterirler. Bununla birlikte kromozom anomalisi insidansı; hasta seçimi, kültür metodları, preparasyon ve bantlama tekniklerinin farklılığı nedeniyle % 30-80 arasında bildirilmektedir. MDS için spesifik kromozom anomalisi tanımlamak çok güçtür. Gözlenen kromozom anomalilerinin bir çoğunu başka hematolojik malignitelere de özellikle AML de bulabiliriz. Buna rağmen iki hastalık arasında farklılıklar vardır. De novo AML de olguların büyük kısmında dengeli translokasyonlar izlenirken MDS olgularında sıklıkla delesyon ve monozomiler gözlenir.

MDS de görülen karyotip anomalilerinin % 70 ini kromozom 5,7 ve 8 anomalileri oluşturur. Özellikle prognostik öneme sahip aberasyonlar 3 ya da daha fazla klonal anomaliden oluşan ve olguların % 10-20 sinde gözlenen kompleks anomalilerdir. MDS de en sık görülen kromozom anomalileri FISH problemleri yardımıyla belirlenebilmektedir (6,9,12,13,15,16,20).

Non Hodgkin lenfomalar

Son yıllarda karakteristik kromozom anomalilerinin malign Non Hodgkin Lenfomalarda belirli bir histopatolojiye neden olduğu gösterilmiştir.

Bu kromozom yeniden düzenlenmelerinin içerisinde yer alan çoğu genin immunglobulin zincirlerini ya da T-hücre reseptörlerini kodladıkları belirlenmiştir.

NHL'da kromozom aberasyonlarına klasik model Bunkitt Lenfoma translokasyon t(8;14)(q32;q24) dır. Bu translokasyon nedeniyle 8. kromozomun uzun kolundaki C-MYC geni, 14. kromozomun uzun kolundaki immunglobulin ağır zincir genlerinin yakınına transloke olur. Bu şekilde ağır zincir gen lokusuna transloke olmuş birçok protoonkogen bildirilmiştir.

Bunlar

Folikuler lenfomada t(14;18)(q32;q21) BCL2 geni ve

Mantel Cell lenfomada t(11;14)(q13,q32) CCND1 Geni,

Malign B-Cell lenfomalarında t(3;14)(q27;q32) BCL6 geni.

Varyant translokasyonlarda immunglobulin ağır zincir genleri yerine hafif zincir genleri hedeflidir. Örneğin 2q13 kromozom bandındaki Ig-kappa geni ve 22q11 bandındaki Ig-lambda geni. T Cell lenfomalarında ise protoonkogenler T hücre reseptör genleri yakınına transloke olurlar. Sözü edilen çeşitli genetik aberasyonların büyük kısmı için FISH problemleri bulunmaktadır (6,13,15,16,20).

Multipl miyelom

Son yıllarda MM da yapılan konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik çalışmalarda pek çok tekrarlayan genetik anomalisi bildirilmiştir. Ancak myelom hücrelerinin spontan mitoz aktivitesinin çok düşük olması kromozom eldesi ve sitogenetik analiz başarısının azaltmakta ve FISH analizini daha üstün hale getirmektedir. En önemli kromozom anomalileri kromozom 13 anomalileri ve kromozom 14q32 deki immunglobulin zincir lokusu yeniden düzenlenmeleridir. Kromozom 13 ve IGH (14q32) yeniden düzenlenmelerinin belirlenmesinde farklı prob seçenekleri mevcut olup FISH ile tanı konabilmektedir. Bunun dışında kromozom 9, 11,15 için de sayısal anomalilerin belirlenmesinde FISH analizi yapılabilmektedir. MM da kromozom aberasyonlarının sıklıkları hastalık patogeneğinde önemli bir etken ve prognostik faktördür (6,13,15,16,20).

Sonuç

FISH analizi hematolojik malignitelere pek çok avantajına rağmen sadece bilinen anomalileri belirleyebildiği için hiçbir zaman klasik sitogenetik yerine geçebilecek bir tanı yöntemi değildir. FISH yönteminin hedeflenen gen bölgesine, kromozomlara, anomaliye yönelik ve tanı koymaya yardımcı bir teknik olduğu unutulmamalıdır.



KAYNAKLAR

- Aslan, V., Durak, B., Başaran, N., Gülbaş, Z.: Akut Lösemili Hastalarda Sitogenetik Bulgular. XXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi ve III. Mezuniyet Sonrası Hematoloji Kursu, 31 Ekim-3 Kasım 1998, Ankara, Poster Bildiri Özetleri, P205, s.284, 1998.
- Aslan, V., Durak, B., Başaran, N., Gülbaş, Z.: Akut Promyelositik Lösemili Olgularda t(15;17)'nin FISH ve Klasik Sitogenetik Yöntemlerle Analizi. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi ve V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 1-4 Kasım 2000, İzmir, Poster Bildiri Özetleri, SP-211, s. 235.
- Başaran N., Acar H., Artan S., Silahtaröğlü A.: Teorik ve Pratik Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH). Kurs Kitapçığı. Editör Nurettin Başaran, Eskişehir, 1996.
- Bradtke, J., Durak, B., Ottoman, O., Rieder, H.: Fehlen von Microdeletionen in 9q34 bei Erwachsenen mit Rezidiv einer Ph positiven Akuten Lymphatischen Leukaemien. 17.Tumorzytogenetische Arbeitstagung 13 -15 Mai 2004 Kiel.
- Bradtke, J., Durak, B., Ottoman, O., Rieder, H.: Lack of 9q34 Microdeletions in Relaps Ph Positive Acute Lymphoblastic Leucemia Patients. European Human Genetics Conference 2004. 12-15 June 2004, Munich, Germany. European Journal of Human Genetics, 12(Suppl. 1), P-0486, 2004.
- Branch M.J., Knutsen T., Spurbeck J.L.: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, Thirt Edition, USA, 1997.
- Durak, B., Aslan, V., Gülbaş, Z., Üstüner, D., Çilingir, O., Artan, S., Başaran, N.: Results of cytogenetics and FISH studies in patients with chronic myeloid leukemia. European Human Genetics Conference 2000. 27-30 May 2000, Amsterdam, the Netherlands. European Journal of Human Genetics, 8(Suppl. 1), P-368, 2000.
- Durak, B., Aslan, V., Başaran, N., Gülbaş, Z.: t(8;21) in Saptanmasında FISH Yönteminin Konvansiyonel Sitogenetik Yöntemle Karşılaştırılması. Türk Hematoloji Derneği 29.Ulusal Kongresi 25-29 Ekim 2002, Kemer-Antalya. Turkish Journal of Haematology 19 (3) : 121.
- Durak, B.:Hematolojide FISH. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel Moleküler Hematoloji Kurs Kitapçığı. Taksim International Otel 12-13 Mart 2005 , Mersin.
- Durak, B., Akay, O.M., Kaytaç, B., Burul, İ., Gündüz, E., Özdemir, M., Artan, S., Gülbaş, Z. : Detection of Chromosomal Aberrations in CLL and correlation of Them with Clinical Staging. 5th European Cytogenetics Conference. 4-7 June 2005, Madrid, Spain. Chromosome Research, 13 (Suppl. 1), 9.18 -P:154, 2005.
- Durak, B.: Akut Lösemilerde FISH Paneli ve Prognoz . Türk Hematoloji Derneği'nin Eğitim Çalışmalarından Bilimsel Alt Komite Kursları, Akut Lösemi Kursu, Anemon Otel 8-9 Nisan 2006 , Aydın. Kurs Kitapçığı 15-18.
- Fonatsch C., Krömer E.: Myelologische Leukaemien. Medizinische Genetik, 2:100-107, 2002.
- Ganten D., Ruckpaul K.: Molekularmedizinische Grundlagen von haematologischen Neoplasien. Springer, Heidelberg. 2003.
- Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B.: Wintrobe's Clinical Haematology (II.th Edition). Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia USA, 2004.
- Heim S., Mitelman F.: Cancer Cytogenetics (2.nd ed.). Wiley-Liss, New York, 1995.
- Mitelman F, Johansson B and Mertens F (Eds.): Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer (2006). <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.
- Özdemir, M., Durak, B., Aslan, V., Artan, S., Gülbaş, Z., Başaran, N.: Results of cytogenetics studies in patients with acute leukemia. European Human Genetics Conference 2000. 27-30 May 2000, Amsterdam, the Netherlands. European Journal of Human Genetics, 8(Suppl. 1), P-369, 2000.
- Özkalemkaş F.: Akut Lenfoblastik Lösemi. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology, 2:10-23.
- Rieder H., Flohr T.: Akute Lymphatische Leukaemien der Erwachsene. Medizinische Genetik, 2:100-107, 2002.
- Rooney D.E.: Human Cytogenetics malignancy and acquired abnormalities (Thrid Edition). Oxford University Pres, New York, 2001.

