

Akut Lösemide Fundus Bulgularının Hematolojik Parametrelerle Olan İlişkisi

Şebnem Hanioglu KARGI¹, Güçhan ALANOĞLU², Zeliha YAZAR³, Emin GÜRSEL⁴

ÖZET

Akut lösemilerde fundus lezyonlarının hematolojik parametrelerle olan ilişkisini belirlemek amacıyla bu çalışma planlandı. Akut lösemili 74 hastanın 21' i akut lenfoblastik lösemi (ALL), 53' ü akut nonlenfoblastik lösemili (ANLL) idi. Bu hastalardan fundus lezyonu saptanan ve saptanmayanların hematolojik değerleri (beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit düzeyi ve trombosit sayısı) karşılaştırıldı. ALL' li hastalardan retinal hemoraji saptananların trombosit sayısı ve hemoglobin, hematokrit düzeyleri, retinal hemoraji saptanmayanlardan anlamlı derecede düşüktü. Retinada beyaz merkezli hemoraji saptanan hastaların hemoglobin, hematokrit düzeyleri diğerlerine göre düşük bulundu. Fundus muayenesinde cotton-wool spot saptanan ve saptanmayan hastaların hematolojik değerleri ise birbirinden farklı değildi.

ANLL' li hastalardan retinal hemoraji saptananların trombosit sayısı, hemoglobin, hematokrit düzeyleri düşük bulundu. Retinada beyaz merkezli hemoraji saptanan hastaların da değerleri beyaz merkezli hemoraji saptanmayanlardan farklı idi. Fundus muayenesinde cotton-wool spot saptanan hastaların hematolojik parametrelerinden sadece trombosit sayısı cotton-wool saptanmayanlardan farklı bulundu.

Lösemili hastalarda hematolojik değerler, özellikle trombosit sayısı, hem sistemik hem de oküler açıdan önemli olabilir. Bu nedenle hastaların şikayeti daha iyi değerlendirilmeli, fundus muayenesi daha dikkatli ve detaylı yapılmalı ve gerekirse tedavi edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: Lösemi, akut, hematolojik parametreler, fundus bulgusu

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN FUNDUS LESIONS AND HEMATOLOGIC PARAMETERS IN ACUTE LEUKEMIAS

This study is planned in order to evaluate relationship between fundus lesions and hematologic parameters in acute leukemia. 21 of 74 acute leukemia patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 53 of them had acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL). Hematologic parameters (leucocyte count, hemoglobin, hematocrit value and thrombocyte count) of patients with fundus le-

1. Dr.; S.B. Ankara Numune Hastanesi 2.Göz Kliniği
2. Dr.; S.B. Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği Uzmanı
3. Dr.; S.B. Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği Şef Yardımcısı
4. Doç Dr.; S.B. Ankara Numune Hastanesi 2.Göz Kliniği Şefi

sions and without fundus lesions are compared. ALL patients with retinal hemorrhages had lower thyrombocyte, hemoglobin, hematocrit values than patients whom didn't have retinal hemorrhages. Patients with white centered hemorrhages had lower hemoglobin, hematocrit values. But hematologic parameters were not different in patients with or without cotton-wool spots detected in fundus examination.

ANLL patients with retinal hemorrhages also had lower thyrombocyte, hemoglobin, hematocrit values. Patients with white centered hemorrhages in retina had different values from patients without white centered hemorrhages. Of hematologic parameters, only thyrombocyte count was found to be different in patients in whom cotton-wool spots were detected in fundus examination.

In leukemia patients hematologic parameters, especially thyrombocyte count, can be important from systemic and ocular approach. For this reason symptoms must be evaluated carefully, a detailed fundus examination must be done and treated if necessary.

KEY WORDS: *Leukemia, acute, hematologic parameters, fundus lesions.* **Ret-vit 1999; 7: 180-187.**

GİRİŞ

Lösemnin oküler bulguları çeşitlidir ve hemen her doku tutulabilir¹. Fundusta görülen ise sıklıkla retinal hemorajiler, cotton-wool spot ve beyaz merkezli hemorajilerdir^{1,2}. Şimdiye dek yapılmış pek çok çalışmada bu lezyonların hematolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmış ve birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir¹⁻⁵. Biz de lösemili hastalarda göz bulgularını inceleyerek bunların hematolojik parametrelerle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık ve literatür bulgularıyla karşılaştırdık.

GEREÇ-YÖNTEM

Kasım 1994- Aralık 1996 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde akut lösemi (akut lenfoblastik lösemi ve akut nonlenfoblastik lösemi) tanısı konan hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalar tanı konduktan sonraki en kısa süre içinde ve tedaviye başlanmadan önce Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği'nde muayene edildi.

Lösemi; FAB klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı. Bu sisteme göre akut lösemiler; akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL) olarak ay-

rılmaktadırlar. Kronik lösemiler ise iki grupta toplanır: Kronik myelositer lösemi (KML) ve kronik lenfositer lösemi (KLL)⁶.

Tüm hastalarda görme keskinliği muayenesi, biomikroskopik muayene ve pupil dilatasyonunu takiben fundus muayenesi uygulandı. Ayakta muayene edilemeyecek durumda olan hastalara yataklarında ışık muayenesi ve pupil dilatasyonunu takiben fundus muayenesi uygulandı. Oftalmolojik muayenenin yapıldığı gün hastaların beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayımları yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme Student t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Toplam 74 hastanın 21'i ALL, 53'ü ANLL'ye sahipti. ALL'li hastaların 6'sı (% 28.6) kadın, 15'i (% 71.4) erkekti ve yaşları 15-51 arasında değişmekteydi (ortalama 24.1, medyan 20). ANLL'li hastaların 30'u (% 56.6) kadın, 23'ü (% 43.4) erkekti ve yaşları 15-65 arasındaydı (ortalama 35.3, medyan 35).

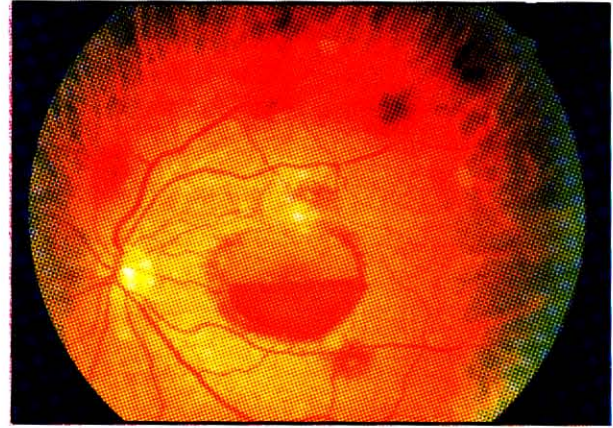
ALL'li hastaların fundus muayenesinde 9 hastada retinal hemoraji saptanırken, 12'sinde

Tablo 1. ALL'li hastalarda retinal hemoraji saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama Beyaz küre Sayısı (bin/mm ³)	Ortalama Hemoglobin (gr/100 ml)	Ortalama Hematokrit (%)	Ortalama trombosit sayısı (yüzbin/mm ³)
Retinal Hemoraji var	9	70022 ± 59439	6.98 ± 1.66	19.77 ± 4.69	28777 ± 15221
Retinal Hemoraji yok	12	7233 ± 4175	11.05 ± 2.67	30.8 ± 7.1	130916 ± 105679
		Fark önemli p = 0.013	Fark önemli p = 0.001	Fark önemli p = 0.001	Fark önemli p = 0.007

saptanmadı. Retinal hemorajisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Retinal hemoraji olan ve olmayan hastaların ortalama beyaz küre (BK) sayısı, ortalama hemoglobin (Hb), ortalama hematokrit (Htc) ve ortalama trombosit değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Hemorajili hastaların ortalama BK sayısı 70622 ± 59439 / mm³ iken, olmayanların 7233 ± 4175 / mm³ idi ve fark anlamlı bulundu (p<0.05). Ortalama Hb değerleri; hemoraji olanlarda 6.98 ± 1.66 gr/100 ml iken, olmayanlarda 11.05 ± 2.67 gr/100 ml olarak bulundu (p= 0.001). Ortalama Htc değerleri, hemoraji olanlarda % 19.77 (4.69 iken, olmayanlarda % 30.8 ±7.1 olarak saptandı (p= 0.001). Trombosit değerleri ise hemoraji saptanan hastalarda belirgin derecede düşük idi (p=0.007) (Tablo 1) (Resim 1).

ALL'li hastaların 2'sinde beyaz merkezli hemoraji (BMH) mevcutken, 19'unda yoktu. BMH olan ve olmayan hastaların ortalama BK sayısı ve trombosit değerleri birbirinden farklı bulunmadı. Ortalama Hb değerleri ise BMH saptananlarda 4.65 ± 1.48 gr/100 ml iken, saptanmayanlarda 9.8 ± 2.74 gr/ 100 ml idi (p=

**Resim 1**

Akut lösemili bir hastanın fundus fotoğrafında preretinal ve retinal hemoraji+beyaz merkezli hemoraji ve cotton-wool spot görülmektedir.

0.019). BMH saptananlarda ortalama Htc değerleri olmayanlardan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.023) (Tablo 2).

ALL'li hastaların 3'ünde cotton-wool spot (CW spot) saptanırken, 18'inde saptanmadı. CW spot saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama BK sayısı, Hb ve Htc değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmadı. Fundus muayenelerinde CW spot olanların trombosit değerleri 30000 ± 12529 / mm³ iken olmayanların 96666 ± 98998 / mm³ olarak saptandı (p<0.1) (Tablo 3).

ANLL'li hastaların fundus muayenesinde

Tablo 2. ALL'li hastalarda BMH saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama Beyaz küre Sayısı (bin/mm ³)	Ortalama Hemoglobin (gr/100 ml)	Ortalama Hematokrit (%)	Ortalama trombosit sayısı (yüzbin/mm ³)
BMH var	2	6150 ± 5868	4.65 ± 1.48	13.75 ± 4.5	20000 ± 8485
BMH yok	19	37089 ± 51080	9.8 ± 2.74	27.38 ± 7.5	94210 ± 96700
		Fark önemsiz p= 0.413	Fark önemli p= 0.019	Fark önemli p= 0.023	Fark önemsiz p= 0.302

Tablo 3. ALL'li hastalarda CW spot saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama Beyaz küre Sayısı (bin/mm ³)	Ortalama Hemoglobin (gr/100 ml)	Ortalama Hematokrit (%)	Ortalama trombosit sayısı (yüzbin/mm ³)
CW spot var	3	43966 ± 38257	7.16 ± 0.5	21.53 ± 4.02	30000 ± 12529
CW spot yok	18	32505 ± 51715	9.67 ± 3.1	26.85 ± 8.63	96666 ± 98998
		Fark önemsiz p= 0.72	Fark önemsiz p=0.195	Fark önemsiz p= 0.316	Fark önemsiz p=0.013

24'ünde retinal hemoraji saptanırken, 29'unda saptanmadı. Retinal hemorajisi olan ve olmayan hastaların ortalama BK sayıları birbirinden farklı değildi. Ortalama Hb değerleri; hemoraji olan hastalarda 7.99 gr/100 ml iken, olmayanlarda 10.26 gr / 100 ml olarak saptandı (p=0.007). Retinal hemoraji saptananların ortalama Htc değerleri olmayanlardan düşük bulundu (p=0.03). Trombosit sayısı, retinal hemoraji olanlarda 38375 /mm³ iken, olmayanlarda 121448 /mm³ idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000) (Tablo 4).

ANLL'li 53 hastanın fundus muayenesinde 8'inde BMH varken, 45'inde saptanmadı. BMH'si olan ve olmayan hastaların ortalama BK sayısı, Hb, Htc ve trombosit değerleri istatistiksel olarak farklı bulundu. BMH olan hastaların ortalama BK sayısı 26525 /mm³ iken, olmayanların 12226 /mm³ idi (p=0.043). BMH saptananların ortalama Hb düzeyi olmayanlardan düşük bulundu (p= 0.053). BMH olan hastaların ortalama Htc değeri % 19.82 iken, olmayanların % 26.34 olarak bulundu (p=0.001). Trombosit değerleri BMH olanlarda olmayanlardan düşük idi ve fark anlamlı

Tablo 4: ANLL'li hastalarda retinal hemoraji saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama Beyaz küre Sayısı (bin/mm ³)	Ortalama Hemoglobin (gr/100 ml)	Ortalama Hematokrit (%)	Ortalama trombosit sayısı (yüzbin/mm ³)
Retinal Hemoraji var	24	16533 ± 21223	7.99 ± 1.99	22.4 ± 5.2	38375 ± 21789
Retinal Hemoraji yok	29	12606 ± 16058	10.26 ± 3.55	27.8 ± 7.1	121448 ± 77153
		Fark önemsiz p= 0.447	Fark önemli p= 0.007	Fark önemli p= 0.003	Fark önemli p= 0.000

Tablo 5. ANLL'li hastalarda BMH saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama Beyaz küre Sayısı (bin/mm ³)	Ortalama Hemoglobin (gr/100 ml)	Ortalama Hematokrit (%)	Ortalama trombosit sayısı (yüzbin/mm ³)
BMH var	8	26525 ± 31311	7.26 ± 1.65	19.82 ± 3.6	34375 ± 15183
BMH yok	45	12226 ± 14718	9.58 ± 3.22	26.34 ± 6.8	92622 ± 74400
		Fark önemli p = 0.043	Fark önemli p = 0.053	Fark önemli p= 0.001	Fark önemli p= 0.000

bulundu (p= 0.000) (Tablo 5).

Fundus muayenesinde CW spot hastaların 7'sinde varken, 46'sında yoktu. CW spot saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama BK sayısı, Hb ve Htc değerleri birbirinden farklı bulunmadı. Ortalama trombosit değerleri CW spot saptananlarda 29833 /mm³ iken, saptanmayanlarda 90723 /mm³ idi (p = 0.000) (Tablo 6).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lösemik retinopati ile hematolojik para-

metreler arasındaki ilişki tartışmalıdır^{1,4}. Literatürde lösemik retinopatiyle beyaz küre sayısı, hematokrit sayısı ve trombosit sayısı arasındaki olası bağlantılar incelenmiştir^{1-4,7-9}.

Bizim çalışmamızda akut lösemili hastalar (ALL, ANLL) ele alınmıştır. Bu hastalarda en sık tutulan oküler doku retinadır. Retinada en sık retinal hemorajiler saptanmıştır. Daha az sıklıkta ise cotton wool spot (CW spot) ve beyaz merkezli hemorajiler (BMH) bulunmuştur.

Retinal hemorajiler bazı çalışmalarda trombosit sayısı ile bazılarında da trombosit sayısı

Tablo 6. ANLL'li hastalarda CW spot saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama Beyaz küre Sayısı (bin/mm ³)	Ortalama Hemoglobin (gr/100 ml)	Ortalama Hematokrit (%)	Ortalama trombosit sayısı (yüzbin/mm ³)
CW spot var	7	12516 ± 14291	7.75 ± 1.65	22.08 ± 4.83	29883 ± 11856
CW spot yok	46	14623 ± 19075	9.42 ± 3.24	25.7 ± 7.0	90723 ± 73394
		Fark önemsiz p= 0.796	Fark önemsiz p=0.22	Fark önemsiz p= 0.217	Fark önemli p=0.000

ve hematokrit ile bağlantılı bulunmuştur^{1,10}. Robb ve ark., akut lösemide retinal hemorajiler ile hematolojik parametreler arasında ilişki saptamamıştır⁵. Ergür ve ark. ile Soylu ve ark. da trombosit değerleri ve kanama arasında ilişki kuramamıştır^{8,9}. Ancak Guyer ve ark. retinal hemorajiler ile trombositopeni arasında kuvvetli bir ilişki saptamıştır¹. Bazı çalışmalarda ise yalnız trombositopeninin hemorajiye neden olmayacağı, trombositopeninin yanısıra aneminin de hemoraji oluşumu için gerekli olduğu bildirilmiştir¹¹

Rubenstein ve ark., Cooley anemisi veya hemolitik anemi gibi anemilerde yalnız aneminin ya da yalnız trombositopeninin retinal hemoraji oluşturmadığını bildirmiş, her ikisinin beraber olduğu hastalarda yüksek oranda hemoraji olduğunu saptamıştır. Öne sürdükleri teori, endotelial bütünlüğü sağlamaya yeterli derecede trombosit varsa sadece anemiye bağlı anoksinin hemoraji oluşturmayacağıdır¹¹. Merin ve Freund da anemik hastalarda intraretinal hemoraji oluşumunda trombositopeni, serum protein kompozisyonu, arteriyel duvar hasarı, anemi tipi ve hastalık kronikliğin rol oynadığını savunmuşlardır¹².

Holt ve Gordon-Smith de daha anemik, daha trombositopenik ve yüksek oranda doluşan blastik hücreye sahip hastalarda lösemik retinopatinin sık olduğunu bildirmişlerdir¹³. Mahneke ve Vidabaek ise anemiden çok trombositopeninin rol oynadığını savunmuştur².

Soylu ve ark. bir diğer çalışmalarında trombosit sayısı düşük olgularda hakim göz lezyonunun fundusta hemoraji olduğunu bildirmişlerdir³. Marshall ve ark. ise retinal hemorajilerin birçok faktörün bileşimi olduğunu savunmuşlardır. Ciddi anemi, hipoksiye neden olabilir. Bu, retinal ven dilatasyonu için kuvvetli bir uyarandır. Venöz dilatasyon kapiller engorgement ve frajiliteye yol açar. Bu, kolay kanama için zemin hazırlar. Kapiller frajilite; trombositopeni, hipoksi ve bakteriyel toksinlerle artar¹⁴.

Benau-Fernandez düşük hematokrit seviyesinin diğer kan değerlerinden farklı olarak uzamış kanama zamanına ve retinal hemorajiye neden olduğunu savunmuştur. Normalde eritrositler trombositleri endotele doğru itmek ve daha fazla adezyon sağlamak için gereklidir. Yine eritrositler yaralanma anında damar lümenine adenozin difosfat salarak

trombositleri aktive eder^{1,4}.

Bizim çalışmamızda hem ALL hem de ANLL'li hastalarda retinal hemoraji saptananların trombosit sayıları saptanmayanlardan belirgin derecede düşük bulunmuştur. Ortalama Htc ve Hb düzeyleri de hemoraji saptananlarda düşük bulunmasına rağmen aradaki fark trombosit sayısı kadar açık değildir. Anemi bu hastalarda hemoraji oluşumunda bir rol oynayabilir, ancak bizim sonuçlarımızla ve literatürde bildirilenlerle vardığımız sonuç; trombositopeninin hemoraji gelişiminde çok daha önemli bir rol oynadığıdır.

Beyaz merkezli hemorajiler, Duane ve ark.'na göre kapiller rüptür ve trombositler tarafından gerçekleştirilen fizyolojik bir tamir olayı sonucu oluşmaktadır. Beyaz merkez fibrin ve trombosit hemostatik plağını içermektedir, ancak otopsielerde daha çok lökosit saptanmıştır¹⁵. Coşkun ve ark. BMH ile birlikte derin anemi ve trombositopeni saptamışlardır⁴. Soylu ve ark. ise BMH ile yüksek lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır³. Holt ve Gordon-Smith beyaz merkezin lösemik hücre birikimine bağlı olduğunu bildirmiştir¹³.

Lösemik hastalarda lökositöz iki yoldan göz lezyonuna yol açar: İlki, hücrelerin dokulara direkt infiltrasyonu, ikincisi lökositözün yarattığı hiperviskozitedir³. Artmış lökosit ve trombosit sayısı viskozitenin yükselmesine, dolayısıyla kan akımının yavaşlamasına ve vasküler tıkanıklığa yol açabilir⁴. Ancak bazı çalışmalarda beyaz merkezli olsun ya da olmasın retinal hemorajilerin artmış lökositözle ilgili olmadığı bildirilmiştir^{1,7}.

Bizim çalışmamızda ALL'li hastalarda BMH saptananlar ile saptanmayanların beyaz küre sayıları arasında fark saptanmazken, ANLL'lilerde BMH saptananların BK sayısı

saptanmayanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Yine ALL'lilerde BMH olan ve olmayan hastaların Hb ve Htc değerleri birbirinden farklı iken trombosit sayıları farklı bulunmamıştır. ANLL'lilerde Hb, Htc ve trombosit değerleri BMH olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak farklı saptandı.

Bir çalışmada BMH ile derin anemi arasında; trombositopeni, lökositöz, koagülasyon anomalileri olmasa dahi; ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu anomaliler vasküler bozulma ile iskemiye ve fibrin-hemorajik eksudasyona bağlanmıştır⁷.

CW spotlar anemi dolayısıyla iskemi, hiperviskozite ve lösemik infiltrasyona bağlı olabilir. Guyer ve ark. ile Mahneke ve Vidabaek hematolojik parametrelerle CW spot oluşum arasında ilişki saptamamışlar ve bunu şöyle açıklamışlardır: CW spotlar retinal arteriol tıkanıklığı sonucu oluşur. Lösemili hastalarda ise CW spot oluşumu retinal arteriollerinin tıkanan anormal büyük hücre ve hücre kümelerine bağlı olabilir ve periferik kan kompozisyonu ile ilişkili olmayabilir^{1,2}. Coşkun ve ark. da retinal arteriol tıkanıklığı nedeniyle oluşan CW spotlara hiçbir hastalarında rastlamamış, bunu kemoterapi sonucu hiperviskozitenin kaybolmasına bağlamışlardır⁴. Bunun yanısıra CW spot oluşumundan aneminin de sorumlu olabileceği bildirilmiştir¹³.

Bizim çalışmamızda da ALL'li hastalarda CW spot saptanan ve saptanmayanların hematolojik parametreleri arasında farklılık saptanmamıştır. ANLL'li hastalarda da BK sayısı, Hb ve Htc değerleri CW spot saptanan ve saptanmayanlarda farklı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, lösemi tanısı esnasındaki oküler fundus anormalliklerin varlığı ya da yokluğu terapötik cevabı etkileyebilir. Yine, kimi yazarlara göre prognostik önem ta-

şıyan lösemik retinopati ve bunun hematolojik parametrelerle ilişkisi, kimi yazarlara göre prognostik önem taşımamaktadır. Ancak önem kazanan, giderek iyileşen tedavi yöntemleri ve gelişen destek tedaviler sonucunda sağkalımın artması ve retinal lezyonların semptom ve rerek takip edilmesi gerekliliğidir.

KAYNAKLAR

1. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, et al. Leukemic retinopathy (relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis). *Ophthalmology* 1989; 96: 860-864.
2. Mahneke A, Vidabaek A. On changes in the optic fundus in leukemia. *Acta Ophthalmol* 1964; 42: 201-210.
3. Soylu M, Ersöz TR, Köker F, ve ark. Lösemilerde göz tutulumunu etkileyen faktörler. *TOD XXII. Ulusal Kongre Bülteni*. Konya, 1988; Cilt 2: 581-586.
4. Coşkun N, Kazokoğlu H, Ögüt M, ve ark. Kemik iliği transplantasyonu öncesi kemik iliği aplazisi ve lösemi kemoterapisi sırasında kemik iliği hipoplazisi oluşturulan hastalarda fundus değişiklikleri ve hematolojik parametrelerle ilişkisi. *T Oft Gaz* 1992; 22: 605-608.
5. Robb RM, Ervin LD, Sallan SE. A pathological study of eye involvement in acute leukemia of childhood. *Tr Am Ophth Soc* 1978; 76: 90-101.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.
7. Karesh JW, Goldman EJ, Reck K, et al. A prospective evaluation of patients with acute myeloid leukemia: correlation of ocular and hematologic findings. *J Clin Oncol* 1989; 7 (10): 1528-1532.
8. Soylu M, Tanyeli A, Özdemir N, ve ark. Ocular involvement in childhood leukemias. *The Turk J Pediatrics* 1994; 36: 35-41.
9. Ergür Ö, Ergür AT, Elibol O, ve ark. Çocukluk çağı lösemilerinde oküler tutulumun önemi. *Ret-Vit* 1996; 3: 614-618.
10. Culler AM. Fundus changes in leukemia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1951; 49: 445-73.
11. Rubenstein RA, Yanoff M, Albert DM. Thrombocytopenia, anemia and retinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1968; 65(3): 435-439.
12. Merin S, Freund M. Retinopathy in severe anemia. *Am J Ophthalmol* 1968; 66: 1102-1106.
13. Holt JM, Gordon-Smith EC. Retinal abnormalities in diseases of the blood. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 145-160.
14. Marshall RA. A review of lesions in the optic fundus in various diseases of the blood. *Blood* 1959; 14: 882-891.