



T.C.

SANKO ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA MYELOPEROKSİDAZ
İFADESİNİN FEBRİL NÖTROPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve GÜLTEKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜNGÖR

İKİNCİ DANIŞMAN

2025

GAZİANTEP

T.C.
SANKO ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA MYELOPEROKSİDAZ
İFADESİNİN FEBRİL NÖTROPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve GÜLTEKİN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI
DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜNGÖR
İKİNCİ DANIŞMAN

2025
GAZİANTEP

KABUL VE ONAY SAYFASI

Öğrencinin Adı Soyadı	Merve GÜLTEKİN	Tez Savunma Tarihi	21.08.2025
Tez Adı	Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Myeloperoksidaz İfadesinin Febril Nötropeni İle İlişkisinin Değerlendirilmesi		

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

SANKO Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programı kapsamında yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıda adı geçen jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	Üniversitesi / Anabilim Dalı	İmzası
Tez Danışman Üye	Prof. Dr. E. İlker SAYGILI	SANKO Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. Ataman GÖNEL	SANKO Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Erkan ÖNER	Adıyaman Üniversitesi Temel Eczacılık Bilimleri Biyokimya Anabilim Dalı	

ONAY

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Tarih :/...../.....

Karar No :/.....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu Kararıyla **Yüksek Lisans Tezi** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ayşen BAYRAM
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

SANKO Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Me

21/08/2025

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan, yol göstericiliğiyle çalışmamın her aşamasında yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI'ya; ders ve araştırma sürecinde sahip olduğu engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek olan Prof. Dr. Sevgi ESKİOCAK'a; tez çalışmam süresince ilgisi, sabırlı yönlendirmeleri, yapıcı eleştirileri ve her zaman ulaşılabilir olmasıyla katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜNGÖR'e; tezimin istatistiksel analiz ve değerlendirme aşamalarında sabır ve titizlikle katkı sunan Öğr. Gör. İhsan BERK'e; çalışmamın ilerlemesinde bilgi ve yapıcı yaklaşımlarıyla destek veren Prof. Dr. Ataman GÖNEL ve Arş. Gör. Sevim Eda KARABACAK'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca olduğu gibi tez sürecimde de sevgisi, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili annem Güler BOR'a; varlıklarıyla bana güç veren ablam Tuğba GÜLTEKİN'e, abim Hakan GÜLTEKİN'e ve biricik yeğenim Muhammed Kıvanç İŞGÜRAK'a teşekkür ederim.

Bu yolculukta desteğini ve dostluğunu her zaman hissettiren değerli dönem arkadaşım Kevser Gülcan YILDIZ'a ve hayatımda varlıklarıyla bana güç katan herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

Merve GÜLTEKİN

ÖZET

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA MYELOPEROKSİDAZ İFADESİNİN FEBRİL NÖTROPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut miyeloid lösemi (AML), kemik iliği ve periferik kanın miyeloid kökenli blast hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hematolojik malignitedir. AML tedavisinde uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri, hastalarda sıklıkla bağışıklık sisteminin baskılanmasına ve buna bağlı olarak febril nütropeni (FN) gibi ciddi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. FN, nötrofil sayısında ciddi azalma ve eşlik eden ateş ile tanımlanan, yaşamı tehdit edebilen bir klinik tablodur. Bu bağlamda, enfeksiyon gelişimi ve hastalığın prognozunu öngörebilmek amacıyla yeni biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır.

Bu tez çalışmasında, AML tanısı almış bireylerde myeloperoksidaz (MPO) ekspresyon seviyeleri ile FN gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmada, retrospektif olarak belirlenen AML hastalarının klinik verileri incelenmiş; MPO aktiviteleri ile FN gelişimi arasındaki olası korelasyonlar istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, MPO aktivitelerinde gözlenen farklılıkların FN gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir. Ayrıca, MPO seviyelerinin hastalığın evresi, tedaviye yanıt ve prognoz üzerinde de anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu bulgular, MPO'nun AML hastalarında FN riskinin öngörülmesinde tek başına güvenilir bir biyomarker olarak kullanılmasının uygun olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler ışığında MPO aktivitelerinin AML hastalarında FN gelişimini öngörmede klinik açıdan belirleyici bir rol üstlenmediği görülmüştür. Bulgular, MPO'nun enfeksiyon riski yönetimi ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi açısından daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; Myeloperoksidaz; Febril nütropeni.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MYELOPEROXIDASE EXPRESSION AND FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy characterized by the abnormal proliferation of myeloid-derived blast cells in the bone marrow and peripheral blood, associated with high morbidity and mortality rates. Intensive chemotherapy protocols administered in the treatment of AML frequently lead to immunosuppression, thereby predisposing patients to serious complications such as febrile neutropenia (FN). FN is a life-threatening clinical condition defined by a marked reduction in neutrophil count accompanied by fever. In this context, there is a growing need for novel biomarkers to predict infection development and disease prognosis.

This thesis aimed to investigate the relationship between myeloperoxidase (MPO) expression levels and the development of FN in individuals diagnosed with AML. In this retrospective study, the clinical data of AML patients were reviewed, and potential correlations between MPO levels and FN development were evaluated using statistical analyses.

The results of this study demonstrated that differences observed in MPO levels were not statistically significantly associated with the development of febrile neutropenia. Furthermore, MPO levels did not show a significant effect on disease stage, response to therapy, or prognosis. These findings suggest that MPO may not be a reliable biomarker on its own for predicting the risk of FN in AML patients.

In conclusion, based on the data obtained, it was determined that MPO levels do not play a decisive clinical role in predicting FN in patients with AML. The results highlight the necessity for further, large-scale studies to clarify the potential utility of MPO in infection risk management and the development of individualized treatment strategies in AML.

Keywords: Acute myeloid leukemia; Myeloperoxidase; Febrile neutropenia.

ETİK BEYAN	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lösemi.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Sınıflandırma	6
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Klinik	10
2.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	12
2.3. Akut Myeloblastik Lösemi (AML)	13
2.3.1. Tanım	13
2.3.2. AML sıklığı, insidansı, risk faktörleri	14
2.3.3. AML subtipleri	14
2.3.3.1. AML'nin morfolojik alt tipleri	14
2.3.3.2. Akut myeloblastik lösemi	15
2.3.3.3. Akut myelomonositik lösemi	15
2.3.3.4. Akut eritroid lösemi	16

2.3.3.5.	Akut promyelositik lösemi (APL).....	17
2.3.3.6.	Akut monositik lösemi	19
2.3.3.7.	Akut megakaryositik lösemi	20
2.3.3.8.	Akut eozinofilik lösemi.....	21
2.3.3.9.	Akut bazofilik ve mast hücreli lösemiler	22
2.4.	Akut Myeloid Lösemilerde Tanı	22
2.5.	Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Özellikler ve Risk Grupları	23
2.5.1.	Standart risk grubu (SR).....	24
2.5.2.	Orta risk grubu (IR).....	24
2.5.3.	Yüksek risk grubu (HR)	24
2.6.	Akut Myeloid Lösemide Standart Tedavi	25
2.7.	Myeloperoksidaz (MPO) Enzimi	27
2.8.	Akut Myeloid Lösemimin Myeloperoksidaz Enzimi ile İlişkisi	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.	Araştırmanın Türü	30
3.2.	Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	30
3.3.	Araştırmanın Evren ve Örnekleme.....	30
3.4.	Verilerin Toplanması	30
3.5.	Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	30
3.6.	Akım Sitometrik Analiz Uygulamaları.....	31
3.6.1.	Akım sitometrinin hazırlanma aşaması	31
3.6.2.	Akım sitometri örnek hazırlama işlem basamakları	32
3.7.	İstatiksel analiz	32
3.7.1.	Araştırmanın Değişkenleri.....	33
3.7.2.	Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği	33
3.8.	Araştırmanın Etik Boyutu	33
4.	BULGULAR.....	34
5.	TARTIŞMA	46

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER.....	61
EK-1 Etik Kurul Onayı	62
EK-3 Özgeçmiş.....	64

EK-1 Etik Kurulu Onayı

EK-2 Tez İntihal Raporu

EK-3 Özgeçmiş



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
APL	: Akut Promyelositik Lösemi
ATRA	: All-Trans Retinoik Asit
CD	: Cluster of Differentiation
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGIL	: European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
FAB	: French-American-British
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization
FN	: Febril Nötropeni
GFCH	: Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique
HR	: Yüksek Risk
IR	: Orta Risk
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
MIC	: Morphologic, Immunologic, and Cytogenetic
MPO	: Myeloperoksidaz
RNA	: Ribonükleik Asit
SR	: Standart Risk
SSS	: Santral Sinir Sistemi
PCR	: Polymerase Chain Reaction
CRP	: C-Reaktif Protein
AT	: Antitrombin
HDL	: High Density Lipoprotein
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Tablo 2.1. ALL FAB sınıflaması	6
Tablo 2.2. AML FAB sınıflaması	6
Tablo 2.3. Akut lösemi DSÖ sınıflaması	8
Tablo 2.4. ALL fizik muayene bulguları	11
Tablo 2.5. AML fizik muayene bulguları	12
Tablo 2.6. FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri	15
Tablo 2.7. AML'li hastalarda risk değerlendirilmesi	26
Tablo 2.8. AML'de tedavi planı	27
Tablo 4.1. Hastaların biyokimyasal verileri	35
Tablo 4.2. Hasta grupları	36
Tablo 4.3. A Grubu hastaların yaş ve cinsiyetleri	36
Tablo 4.4. A Grubu hastaların biyokimyasal verileri	38
Tablo 4.5. B Grubu hastaların yaş ve cinsiyetleri	41
Tablo 4.6. B Grubu hastaların yaş ve cinsiyetleri	42

Şekil 2.1. Myeloperoksidaz protein sentezinde yer alan ardışık adımlar (56).....	29
Şekil 4.1. Gruplara göre d-dimer ($\mu\text{L}/\text{ml}$ feu) ortalamaları ve standart sapmaları	39
Şekil 4.2. Gruplara göre WBC ($10^3/\mu\text{L}$) ortalamaları ve standart sapmaları	39
Şekil 4.3. Gruplara göre lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) ortalamaları ve standart sapmaları.....	40
Şekil 4.4. A Grubu hastalarında alt gruplara göre eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin dağılımı	41
Şekil 4.5. B Grubu hastalarında d-dimer ($\mu\text{L}/\text{ml}$ feu) düzeylerinin karşılaştırılması	43
Şekil 4.6. B Grubu 1. ve 2. alt grup hastalarında WBC ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.7. B Grubu hastalarında 1. ve 2. alt grupların lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.8. B Grubu hastalarında 1. ve 2. alt grupların eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin karşılaştırılması.....	44

1. GİRİŞ

Akut myeloid lösemi (AML), miyeloid kökenli hematopoetik hücrelerin malign transformasyonu sonucunda ortaya çıkan, oldukça agresif seyreden ve genellikle yüksek mortalite oranları ile karakterize edilen ciddi bir hematolojik kanser türüdür. Bu hastalık, kemik iliği ile periferik kan dolaşımında anormal miyeloid hücrelerin aşırı birikimiyle klinik bulgular verir. AML'nin tedavisinde sıklıkla yoğun kemoterapi protokolleri uygulanmakta olup, bazı hastalarda bu tedaviye ek olarak kök hücre nakli de gerekli olabilmektedir (1). Ancak bu tedavi yaklaşımları, bağışıklık sisteminde ciddi baskılanmaya neden olarak ikincil komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilir. Özellikle AML hastalarında tedavi sürecinde sık görülen FN gibi komplikasyonlar, hem hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir hem de klinik yönetimde zorluklara neden olabilir (2).

FN, vücut ısısının beklenmeyen bir şekilde yükselmesiyle birlikte nötrofil sayısının önemli ölçüde azalması sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur. Nötrofiller, bağışıklık sisteminin ön saflarında yer alan, patojenlere karşı hızlı yanıt veren beyaz kan hücreleridir. Kemoterapi ve diğer immünsüpresif tedavi yöntemleri, nötrofil sayılarında düşüşe neden olarak hastaların özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelmelerine yol açar. Bu durum, FN insidansını önemli ölçüde artırmaktadır (3). FN gelişimi, sadece enfeksiyon riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda hastanın genel tedavi yanıtını, prognozunu ve hastanede kalış süresini de olumsuz yönde etkileyebilir (4).

Nötrofillerin içinde bulunan ve antimikrobiyal savunmada merkezi bir rol üstlenen MPO enzimi, patojenlere karşı güçlü bir oksidatif yanıt üreterek bağışıklık sisteminin etkinliğini artırır. MPO, hipokloröz asit üretimini katalize ederek mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesinde görev alır. Bu biyokimyasal aktivite, nötrofillerin bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha etkili bir savunma oluşturmasına yardımcı olur (5). Literatürde MPO seviyelerinin AML hastalarında hastalığın evresine, tedaviye verilen yanıt ve bağışıklık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebildiği belirtilmektedir. Ayrıca MPO aktivitesindeki farklılıkların, FN gelişimi ile potansiyel bir ilişki içerisinde olabileceği de bazı araştırmalar tarafından öne sürülmektedir (6).

FN, çoğu zaman kemoterapiye bağlı olarak gelişen ve immün sistemin baskılanmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan bir yan etkidir. Özellikle nötrofil sayısındaki ciddi azalma, enfeksiyon gelişimi için uygun bir ortam oluşturmakta ve bu durum FN'nin ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (7). AML hastalarında FN, sadece geçici bir komplikasyon değil, aynı zamanda hastalığın seyrini etkileyebilecek derecede kritik bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, MPO aktivitelerindeki değişimlerin FN gelişimi ile olan

olası bağlantılarının ayrıntılı şekilde incelenmesi hem tedavi sürecinin etkin yönetimi hem de hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, AML tanısı almış bireylerde MPO ekspresyon seviyeleri ile FN gelişimi arasındaki ilişkiyi derinlemesine analiz etmektir. Bu kapsamda, MPO aktivitelerindeki değişimlerin hastalığın farklı evrelerinde ve tedaviye verilen yanıtta rolü değerlendirilerek, olası korelasyonlar ortaya konulacaktır. Ayrıca, MPO aktivitelerinin AML hastalarının prognozu üzerindeki etkileri de araştırılacak ve MPO'nun bir biyomarker olarak taşıdığı potansiyel değerlendirilecektir. FN ile MPO aktiviteleri arasındaki ilişkinin belirginleştirilmesi, bu enzimin FN gelişimini öngörmeye kullanılabilirliğini ortaya koyabilir (8). Çalışmada elde edilecek bulgular, MPO aktivitelerinin klinik yönetimde nasıl kullanılabileceğine dair stratejik öneriler sunabilir. Özellikle erken tanı, risk değerlendirmesi ve tedavi sürecinin bireyselleştirilmesi açısından MPO seviyelerinin yönlendirici bir faktör olup olamayacağına dair veriler ortaya konulacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma AML hastalarında FN yönetiminin daha etkili hale getirilmesi ve tedaviye yönelik stratejilerin geliştirilmesi yönünde önemli katkılar sağlayabilir. MPO'nun FN riskini öngörmedeki potansiyel rolünün aydınlatılması, klinik uygulamalarda daha hedefe yönelik ve hasta merkezli yaklaşımların benimsenmesini mümkün kılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemi

Akut lösemiler, hematopoietik progenitör hücrelerin neoplastik dönüşümü sonucunda ortaya çıkan, lösemik hücrelerin normal şekilde farklılaşmaması ve olgunlaşmaması nedeniyle sağlıklı kan hücrelerinin üretilmemesi durumuyla karakterizedir. Bu hastalık, lösemik hücrelerin aşırı çoğalma yeteneği göstererek kemik iliğini, periferik kanı ve ardından diğer organları etkisi altına almasıyla tanımlanır (9). Akut lösemilerde, kemik iliğindeki normal hematopoietik hücrelerin yerine lösemik hücrelerin geçmesi klinik bulguların temel nedenini oluşturur (10). Akut lösemilerde genetik ve moleküler anormalliklerin belirginleşmesi ve bu değişikliklerin hastalığın prognozu üzerinde önemli etkiler yapması sebebiyle, 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığın morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler biyolojik özelliklerini göz önünde bulundurarak, bu hastalığı Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve AML olmak üzere iki ana gruba ayırmıştır (11).

2.1.1. Tarihçe

Akut lösemi terimi ilk kez 19. yüzyılda kullanılmıştır. 1845 yılında Alman patolog Rudolf Virchow, lösemiye ilişkin ilk tanımlamaları yapmış ve hastalığın karakteristik özelliği olan kan ve kemik iliğinde blastik hücre artışını göstermiştir (12). “Akut” ve “kronik” ayrımı ise 19. yüzyılın sonlarına doğru morfolojik ve klinik özelliklere göre yapılmaya başlanmıştır.

20. yüzyılın başlarında, akut lösemi alt tiplerinin belirlenmesi için mikroskopik değerlendirme ve sitokimyasal boyamalar kullanılmaya başlanmıştır. 1976 yılında, French-American-British (FAB) sınıflaması ile AML alt tipleri belirgin şekilde tanımlanmıştır (13). Daha sonraki yıllarda ise DSÖ, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler bulguları da ekleyerek güncel sınıflama sistemlerini geliştirmiştir (14).

Türkiye’de ise akut lösemilerle ilgili ilk kapsamlı yayınlar ve hematoloji çalışmaları 20. yüzyılın ortalarında başlamış; klinik, tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Akut lösemiye yönelik güncel bilgiler, ulusal hematoloji dergilerinde ve Türk Hematoloji Derneği tarafından yayımlanan rehberlerde detaylı olarak yer almaktadır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Lösemi, dünya genelinde görülen yaygın hematolojik malignitelerden biridir ve her yıl dünya çapında birçok insanı etkilemektedir. Ülkeler arasında yıllık mortalite oranları değişiklik gösterse de genellikle 100.000 kişide 3 ile 7 arasında bir değere sahiptir. Amerikan Kanser Cemiyeti, her yıl yaklaşık 31.500 kişinin farklı lösemi türlerinden birine

tanı aldığını bildirmekte, bunun yanı sıra bu hastalıktan kaynaklanan ölümlerin yaklaşık 21.500 kişiyle sınırlı kalacağını tahmin etmektedir. Lösemiye bağlı ölümlerin farklı coğrafyalarda değişen oranları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki sağlık altyapı farklılıklarını da gözler önüne sermektedir. İskandinav ülkeleri ve İsrail’de lösemiye bağlı mortalite oranı daha yüksek iken, Japonya’da ise bu oran oldukça düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise lösemi nedeniyle meydana gelen ölümlerin %50-60’ı akut lösemilerle ilişkilidir ve yılda yaklaşık 40.000 yeni vaka tespit edilmektedir (10, 15) .

Lösemi vakaları, cinsiyet açısından da farklılık göstermektedir. Erkeklerde, kadınlara oranla daha fazla lösemi vakası gözlemlenir. Akut lösemilerde bu oran 3:2 iken, kronik lenfositik lösemi (KLL) türünde ise 2:1 olarak görülmektedir. Tüm popülasyonda ALL ile AML insidansı birbirine oldukça yakındır; ancak yaş ve ırk faktörleri, bu oranların farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (10, 16) . ALL, çocukluk dönemi kanserleri arasında en sık görülen hematolojik malignite olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30’unu oluşturur. Bu hastalığın insidansı, özellikle 2-4 yaşları arasında zirve yapar, ancak ikinci bir artış 70 yaşları civarında gözlemlenir. Diğer taraftan, AML, yaşla birlikte daha sık görülür ve bu hastalık grubunun medyan tanı yaşı 65’tir.

Çocuklar arasında lösemi, tüm neoplastik hastalıkların yarısını oluşturur ve bu oran çocukluk çağı kanserleri arasında oldukça yüksek bir orandır. Çocuklar arasında ALL, kanser vakalarının önemli bir kısmını oluşturur ve genellikle ikinci ölüm nedeni olarak karşımıza çıkar. Erişkinlerde ise lösemi vakalarının sıklığı, yıllık olarak 0,8-1,8/1000 oranında görülür. Yetişkinler arasında, 60 yaş üstü bireyler AML hastalık grubunda önemli bir orana sahiptir ve bu grup, yetişkinlerdeki akut lösemi vakalarının %85’ini oluşturur (17). Her yıl tanı konan yeni lösemi vakalarının yaklaşık %20’si AML olarak sınıflandırılır. Gelişmiş ülkelerde AML, tüm lösemi vakalarının %15’ini oluştururken, Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir ve genellikle 1:1 oranına sahiptir. AML hastalarında cinsiyetler arasında önemli bir fark yoktur; ancak ırksal farklılıklar açısından, sarı ırk daha yüksek bir insidansa sahipken, beyaz ve siyah ırklar sırasıyla bu oranı takip etmektedir (18).

2.1.3. Etiyoloji

Akut lösemnin etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak, lösemnin genellikle tek bir hematopoetik kök hücreden kaynaklandığını gösteren bazı bilimsel bulgular bulunmaktadır (19). Bununla birlikte, lösemnin gelişimine katkıda bulunan faktörlerin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Lösemiye neden olan etiyojistik faktörler arasında, hastalığa predispozan olan çeşitli unsurlar da yer almaktadır. Örneğin, iyonize radyasyonun lösemi riskini artırdığı bilinir. Özellikle 100 rad’dan fazla radyasyona maruz kalmanın, AML

ve Kronik Myelositik Lösemi (KML) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, belirli bir eşik değeri henüz saptanamamıştır. İlk radyologlar, Hiroşima ve Nagazaki'deki nükleer bombaların kurbanları ile X ışınlarına maruz kalan kişileri incelediklerinde, bu kişilerin ilerleyen yıllarda radyasyon etkileriyle karşılaştığı gözlemlenmiştir (10).

Ayrıca, virüslerin bazı hayvan türlerinde akut lösemiye neden olabileceği bilinmektedir. Bu hayvanlar arasında kediler, maymunlar ve kemirgenler yer alır; bu türler bazen hastalık etkeninin yalnızca taşıyıcısı olabilir. Virüslerde bulunan DNA (Deoksiribonükleik Asit) polimeraz veya revers transkriptaz enzimi, hücrelerin genomlarına girerek viral genetik materyalin çoğalmasına yol açabilir. Bu mekanizmalar, virüs kaynaklı lökomojenezin temelini oluşturur. Retrovirüsler ve hücreler onkojenler, kanser yapıcı (onkogenetik) süreçlerin tanımlanmasına ve ilk insan retrovirüsünün keşfine öncülük etmiştir. Henüz onkojenlerin neoplazilerdeki rolü tam olarak doğrulanmamış olsa da bu genlerin malign transformasyona neden olabileceği yönünde kuvvetli kanıtlar vardır (10).

Kimyasal ajanlara maruz kalma sonrası gelişen lösemiler genellikle AML veya KML türlerinde görülür. Özellikle benzen gibi maddelere maruz kalmak, lösemi insidansını artırabilir. İstanbul'da yapılan bir çalışmada, benzen maruziyeti yaşayan ayakkabıcılarda, 1.000.000 kişide 13 lösemi vakası tespit edilmiştir. Kloramfenikol ve fenilbutazon gibi ilaçlar da kemik iliği depresyonuna ve lökemojenik etkilere yol açabilir. AML, Hodgkin hastalığı, multipl miyelom, KLL, over kanseri gibi diğer kanser türleri ve malign olmayan hastalıklarda, sitotoksik ilaçların (özellikle alkilleyiciler) kullanılması sonucu akut lösemi gelişebilir. Kemoterapi ve radyasyon tedavisi gören bireylerde bu risk daha yüksektir. Sekonder lösemilerde genellikle kromozom parçalarının kaybı gözlemlenmektedir (10).

AML sıklığı; Down sendromu (15 kat), Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, nörofibromatozis, ataksi-telenjektazi, Shwachman-Diamond sendromu, Klinefelter sendromu, trombositopeni-radius eksikliği sendromu ve ailevi trombositopeni gibi genetik hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca, maternal ilaç kullanımı, sigara içme, alkol kullanımı, topoisomeras II içeren yiyecekler, radyasyon, iyonizan ışınlar, sitotoksik kemoterapi (alkilleyiciler ve epipodofilotoksinler), petrol ürünleri, pestisitler ve ağır metaller gibi çevresel toksik faktörlerin varlığı, lösemi riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. Yapılan birçok çalışmada, sitotoksik kemoterapi, benzen ve iyonizan ışınların lösemi gelişiminde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (18).

2.1.4. Sınıflandırma

1976 yılında, Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlarından oluşan bir grup tarafından orijinal akut lösemi FAB sınıflaması oluşturulmuştur (Tablo 2.1 ve 2.2). FAB sınıflaması, akut lösemileri morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre gruplayan bir sistemdir. Bu sınıflama, lösemi hücrelerinin mikroskop altında incelenmesi ve boyama teknikleri kullanılarak yapılan tanısal süreçlere dayanır. Ancak, FAB sınıflaması yalnızca bu sınırlı kriterlere odaklanmakta olup, immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik analiz, moleküler biyolojik testler ve nadir lösemi tiplerini içermemektedir. Bu nedenle, FAB sınıflamasının kapsamı, günümüz modern tanı yöntemlerinin gerektirdiği tüm bilgileri sunmamaktadır (13). Günümüzde, lösemi tanısında kullanılan daha gelişmiş yöntemler, bu sınıflamanın yerini alacak şekilde daha ayrıntılı ve spesifik verilere ulaşılmasını sağlamaktadır.

Tablo 2.1. ALL FAB sınıflaması.

TİP	TANIM
L1	Homojen ve ufak tipte blastlar (çocuklukta sık)
L2	Heterojen tipte blastlar (erişkinde sık)
L3	“Burkitt” tipi blastlar

Tablo 2.2. AML FAB sınıflaması.

Tip	Tanım	Frekans (%)
M1	Matürasyon göstermeyen blastların hâkim olduğu tip	20
M2	Matür blastlar hâkim	30
M3	Promyelositik	8
M4	Myelomonositik	28
M5	Monositik (5a: immatür, 5b: matür)	10
M6	Eritrolökemi	4

Zaman içinde monoklonal antikor teknolojisinin gelişmesi, yüzey markerlarının belirlenmesi ve sitogenetik analizlerin ilerlemesiyle, ALL'lerin sınıflaması önemli ölçüde değişmiştir. Bu teknolojiler sayesinde, daha önce tanımlanamayan tipler azalmakta ve tüm ALL vakalarının yalnızca %5'ini oluşturacak kadar azalmaktadır. FAB sınıflamasının yetersiz kalmasıyla birlikte, akut lösemi tanısında immünojenik sınıflamalar (MIC ve EGIL) ön plana çıkmıştır. EGIL sınıflaması (European Group for the Immunological Classification of Leukemias) ile, AML hastaları, iki veya daha fazla miyeloid marker (MPO,

CD13, CD33, CDw65, CD117) ekspresyonuna göre tanımlanırken, akut ALL'ler de B-I pro-B hücreli, B-II common-B hücreli ve B-III pre-B hücreli olarak üç ana alt gruba ayrılmıştır (16). Akut lösemi vakalarında sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin giderek daha belirgin hale gelmesi, bu değişikliklerin prognostik önem taşıması nedeniyle, daha kapsamlı ve ileri bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), akut lösemiler dahil olmak üzere hematopoietik ve lenfoid neoplazmaları kapsayan yeni bir sınıflama sistemi geliştirmiştir. DSÖ sınıflamasının, FAB sınıflamasından en önemli farkları arasında; morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler biyolojik özelliklerin dikkate alınması, akut lösemi tanısı için blastik hücre sayısının %30'dan %20'ye indirilmesi ve nadir lösemi tiplerinin de sınıflamaya dahil edilmesi yer almaktadır (Tablo 2.3). Ayrıca, AML'deki karyotipik blast anormallikleri, sınıflamaya daha farklı bir bakış açısı kazandırmıştır. Günümüzde AML'li hastalarda 100'ün üzerinde genetik bozukluk tanımlanmıştır. DSÖ sınıflamasında, akut lösemiler üç ana gruba ayrılmaktadır: miyeloid, lenfoid ve serisi belirlenemeyen (bifenotipik akut lösemi ve farklılaşmamış akut lösemiler) grupları (16).

Tablo 2.3. Akut lösemi DSÖ sınıflaması.

Akut Myeloid Lösemi
1. Rekürren Genetik Anomalilerle Seyreden AML t(8;21)(q22;q21) pozitif AML t(15;17)(q22;q21)(M3,M3V) pozitif AML inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22)(M4Eo) pozitif AML
2. Birçok Seride Dispazi ile Seyreden AML Önceden MDS tanısı olan AML Önceden MDS tanısı olmayan AML
3. Tedaviye Bağlı AML Alkilleyici ajanlarla ilişkili AML Epipodofilotoksinlerle ilişkili AML
4. Başka Şekilde Sınıflandırılmayan AML Minimal farklılaşmış AML(M0) Maturasyonsuz AML(M1) Maturasyonlu AML(M2) Akut miyelomonositik lösemi(M4) Akut monositik lösemi(M5) Akut eritroid lösemi(M6) Akut megakaryositik lösemi(M7) Akut bazofilik lösemi Miyelofibrozisli akut panmiyelozis Miyeloid sarkom
Akut Lenfoblastik Lösemi
1. Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
2. Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
3. Burkitt lenfoma/lösemi

2.1.5. Patogenez

Lösemi, insan malignitelerini anlamak açısından büyük öneme sahiptir, özellikle de yaygın sistemik etkiler ve metastatik prototip özellikleri göz önüne alındığında (20). 1960'lı yıllarda Ph kromozomunun keşfi, lösemiler ile sitogenetik anomaliler arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ve bunun ardından akut myeloid ve lenfoid lösemilere özgü sitogenetik anomalilerin ve bu anomalilerin prognostik öneminin tanımlanmasına zemin hazırlamıştır. Her lösemi türünde, genellikle hastalığa özgü, "klonal" bir genetik yeniden düzenleme vardır (21).

AML patogenezinde rol oynayan mutasyonlar genellikle iki ana grupta tanımlanır. Birinci grup mutasyonlar, sinyal ileti sistemini aktive eder ve bu durum, hücre proliferasyonunun artması veya hücrenin hayatta kalma avantajı elde etmesiyle sonuçlanır. İkinci grup mutasyonlar ise transkripsiyon faktörleri üzerinde etkili olup, transkripsiyonel koaktivasyon komplekslerini değiştirerek, hücre farklılaşmasının azalmasına veya kendini

yenileme kapasitesinin artmasına yol açar. Genellikle aynı hastada her iki grup mutasyon birlikte gözlemlenmez; bunun yerine, bu iki gruptan mutasyonlar sıklıkla farklı hastalarda görülür. Ayrıca, AML patogenezinde sinyal iletimi sistemi anomalileri oldukça yaygındır. Bu anomaliler genellikle "gain-of-function" (fonksiyon kazandırma) tipi olup, RAS, KIT ve FLT3 gibi genleri etkiler. Sitogenetik anomalilerin yalnızca lösemi oluşumu için yeterli olup olmadığı uzun süre tartışılmıştır; fakat günümüzde AML'nin oluşumunda multistep patogenezi teorisi kabul edilmektedir. Bu teoriye göre, sitogenetik anomali ortaya çıktıktan sonra ek bir moleküler anomali daha gelişir ve bu da lösemnin ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca, bazı germline mutasyonlar, örneğin RUNX1 gibi, 10-30 yıl sonra lösemiye yol açabilmektedir. Bazı sporadik lösemi hastalarında ise birden fazla rekürren genetik anomali saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında, AML'nin oluşumu multistep bir süreç olarak tanımlanabilir (22).

Yeni tanı almış AML hastalarının yaklaşık %55'inde, blastik hücrelerde nonrandom (örneğin, resiprokal translokasyon, inversiyon, insersiyon, delesyon, trizomi ve monozomi) klonal kromozom anomalileri tespit edilebilmektedir. Tedavi öncesi saptanan bu anomaliler, pek çok araştırma grubu tarafından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Kromozom band analizinin tanısal testler arasına girmesiyle, t(8;21), inv 16, t(16;16), t(15;17) gibi birçok sitogenetik anomali tanımlanmış ve DSÖ tarafından yapılan yeni AML sınıflamasına dahil edilmiştir (22).

Normal lenfoid hücre topluluğu, immün globulin ve T hücre reseptörü genlerinin farklı klonal bir yeniden yapılanma sürecinden geçerek B ve T hücrelerine dönüşür ve bu hücreler proliferasyon ve farklılaşma sürecini tamamlar. Bu süreçte meydana gelen somatik genetik değişiklikler, hücre proliferasyonunun bozulmasına, klonal hücre popülasyonunun artmasına ve ALL'ye yol açar. Son yıllarda, ALL'nin tanısında ve etyopatogenezinde rol oynayan sitogenetik ve moleküler anomalilerin tanımlanması konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1977 yılında t(4;11)(q23;p13) translokasyonu tanımlanmış ve 1980'lerin sonlarına gelindiğinde, bu tür anomalilerin sayısı 30'a ulaşmıştır. FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) uygulamalarının klinik kullanıma girmesiyle, 1994'te t(12;21)(p13;-q22) translokasyonu tanımlanmış ve bu, çocukluk çağı B ALL'lerinde %15-20 gibi sık bir saptanma oranına sahip olmuştur. Bu translokasyonlar ve eşlik eden genetik değişikliklerin tanımlanması, yalnızca tanı açısından değil, aynı zamanda prognozun izlenmesi ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. ALL'de en sık görülen translokasyon, t(9;22)'dir. Bu translokasyon, BCR/ABL füzyon geni ile sonuçlanır ve bu, tirozin kinaz aktivitesinin artmasına bağlı olarak hücre proliferasyonunun hızlanmasına neden olur. Ayrıca, bu füzyon geni apoptozu engeller. Tümör supresör genlerinde (örneğin

p53) nokta mutasyonları da yaygındır(23)

2.1.6. Klinik

Semptomlar, genellikle ya normal fonksiyon gösteren hücrelerin yetersizliğinden ya da anormal lösemik hücrelerin aşırı birikimi ve infiltratif hastalık nedeniyle gelişir. Lösemi hastalığının başlangıcında, çoğunlukla non-spesifik bulgular gözlemlenir. Sitopeniler, yani kan hücrelerinin sayısındaki azalma (özellikle anemi ve trombositopeni), hastada solukluk, halsizlik, kanama bulguları ve sıkça infeksiyonlara bağlı ateş gibi belirtilere yol açar. İnfiltratif hastalıklar ise, kemik ve eklem ağrıları, hepatosplenomegali (karaciğer ve dalak büyümesi) ve lenfadenopati (lenf bezlerinin büyümesi) gibi bulgularla kendini gösterir. Akut lösemilerde, kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerine lösemik hücrelerin geçmesi, bu klinik bulguların temel nedenidir. Bazen, hastalık hiçbir ön belirti olmadan da başlayabilir; bu durum, örneğin diş çekimi sonrası durmayan kanama veya menorajinin (aşırı adet kanaması) incelenmesi sırasında tanı konulmasına yol açabilir (10, 18). Remisyon indüksiyon tedavisi sırasında granülosit yıkımına bağlı ateş gelişebilir. Ayrıca, ateş, bir enfeksiyonun belirtisi de olabilir. Ancak bazen ateşin neden olduğu etken bulunamaz ve tedavilere yanıt alınamayabilir. Akut lösemilerde, normalde avirulent (zararsız) olan etkenler bile önemli hastalıkları tetikleyebilir (10).

Fizik muayenede bazen hiçbir bulguya rastlanmayabilir. Ancak, tonsiller, lenf nodları ve dalak büyümesi, özellikle ALL hastalığında sık görülür. ALL'deki fizik muayene bulguları Tablo 2.4'te özetlenmiştir. Dalakta infarkt (doku ölümü), subkapsüler kanama ve nadiren rüptür (yırılma) gelişebilir. Karaciğer ve böbrekler de infiltrasyona bağlı olarak sıklıkla büyür, ancak bu organlarda komplikasyon olmadıkça fonksiyon bozukluğu gözlemlenmez. Gingiva (diş etleri) ve deride lösemik infiltrasyon, özellikle monositik lösemi vakalarında daha yaygındır. Granülositik lösemilerde, yeşilimsi renk tonu gösteren, deri, orbita (göz yuvası) ve diğer dokularda bulunan tümöral kitlelere "chloroma" (kloroma) denir. Yeşil rengin nedeni, MPO varlığıdır. Lösemi nadiren, yaygın kemik tutulumu olmadan önce, lokalize kemik tümörü olarak kendini gösterebilir. Blast hücrelerinin artışı, lökostat (kanın koyulaşması), perivasküler infiltrasyon ve damar duvarlarının zayıflaması sonucu kanama ve yırtılmalar meydana gelebilir. Bu durum, intrakranial kanamalara yol açabilir. Kanama, vücudun herhangi bir yerinde görülebilir; ancak en sık intrakranial (beyin içi), gastrointestinal (sindirim sistemi) ve pulmoner (akciğer) kanamalar gözlemlenir (10, 24).

Tablo 2.4. ALL fizik muayene bulguları.

Klinik Bulgular	Sıklık (%)
Ateş	61
Halsizlik	50
Solukluk	19
Kanama	48
Kemik Ağrısı	23
Lenfadenomegali	50
Splenomegali 1-4 cm	29
Splenomegali >5 cm	32
Hepatomegali 1-4 cm	39
Hepatomegali >5 cm	32
MMediastinal Kitle	5-10
SSS tutulumu	5
Testis tutulumu	2

Lokal enfeksiyonlar, akut lösemi hastalarında sıkça karşılaşılan bir durumdur. Peritonsiller ve perirektal apseler gibi vücut orifislerini içeren ciddi enfeksiyonlar gelişebilir. Bu enfeksiyon odaklarındaki lösemik infiltrasyonlar, hastalığın iyileşmesini engeller ve tedaviye yanıtı zayıflatabilir. Akciğerler nadiren infiltre olur, ancak bu durum, pulmoner enfeksiyonlardan ayırt edilmesini güçleştirebilir; genellikle her iki durum bir arada gözlemlenir. Plevral effüzyon (akciğer zarında sıvı birikimi) da gelişebilir. Gastrointestinal sistemde, intussepsiyon (bağırsakların birbirine girerek tıkanması), kanama, enfeksiyon ve perforasyon (bağırsak delinmesi) gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca, sternal duyarlılık sıkça gözlemlenir. Multipl kemik ve eklem ağrıları, kemik infarktları ve subperiostal infiltrasyonlara (kemik zarının altına yerleşen lösemik hücreler) bağlı olarak gelişir. ALL hastalarında, kemik ağrıları çocuklarda romatizmal ateş veya romatoid artrit ile karıştırılabilir. Anoreksi, kilo kaybı ve kas erimeleri de sık karşılaşılan belirtilerdir (25).

Nörolojik bulgular da gelişebilir. Periferik sinirler, spinal sinir kökleri ve kranial sinirler tutularak, ağrı, kusma, konvülsiyonlar (sara nöbetleri), görme bozuklukları, papilla ödemi (göz sinirinin şişmesi) ve ense sertliği gibi belirtiler görülebilir. Eğer profilaktik intratekal kemoterapi ve kranial radyoterapi uygulanmazsa, araknoid infiltrasyona bağlı lösemik menenjit gelişmesi oldukça yaygındır, ancak bu durum AML hastalarında nadiren görülür. Ayrıca, hipotalamusa lösemik infiltrasyon nadiren oluşur ve bu durum hiperfaji (aşırı yemek yeme), obezite ve davranış bozukluklarına yol açabilir. Uygunsuz ADH (antidiüretik

hormon) salınımı ve gerçek diabetes insipidus (aşırı idrar üretimi) de nadiren gelişebilir (10, 25). AML hastalığındaki fizik muayene bulguları Tablo 2.5'te özetlenmiştir. Ender olarak, AML hastalarında mediastinal lenfadenomegaliye (göğüs bölgesindeki lenf bezlerinin büyümesi) bağlı olarak solunum yetersizliği ve vena cava superior sendromu (üst büyük damar tıkanıklığı) gözlemlenebilir. Batın kitleleri, gastrointestinal sistem ve urogenital sistemde (idrar yolları) bası yaparak çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca, AML'de ekstramedüller (kemik iliği dışı) tutulumlar arasında, granülositik sarkom, cilt infiltrasyonu, gingiva hipertrofisi (diş eti büyümesi) ve lenfadenopati (lenf bezi büyümesi) yer alır. Granülositik sarkom, kloromalar olarak da bilinen myeloblast nodülleridir ve deri, santral sinir sistemi (SSS) ve diğer organlarda görülebilir. Ayrıca, monoblastik lösemide gingiva hiperplazisi ve SSS tutulumu sıkça görülür. Kranial sinir tutulumları ve SSS kanamaları da gelişebilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve kanama, tüm AML türlerinde görülebileceği gibi, özellikle M3, M4 ve M5 alt tiplerinde daha yaygındır (18).

Tablo 2.5. AML fizik muayene bulguları.

Klinik Bulgular	Sıklık (%)
Ateş	30
Kanama	33
Kemik ve Eklem Ağrısı	18
Splenomegali	16-18
Hepatomegali	19-21
Kloroma	2-16
SSS Tutulumu	6-25

2.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

ALL, morfolojik ve immünofenotipik özellikleri bakımından B-lenfosit ve T-lenfosit öncüsü hücrelerine benzeyen lenfoid neoplazmlar olarak sınıflandırılır. Bu hastalık, kemik iliğinde belirgin bir lösemik hücre infiltrasyonu olmadan veya %25'ten daha az bir oranla kemik iliğinde bulunabilir. Bununla birlikte, doku infiltrasyonları ile birlikte görüldüğünde, bu durum lenfoblastik lenfoma olarak tanımlanır (26). Dünya Sağlık Örgütü, bu tür neoplazmları sınıflama sistemine dahil ederek, onları B veya T lenfoblastik lösemi/lenfoma olarak kategorize etmiştir (14).

2.3. Akut Myeloblastik Lösemi (AML)

2.3.1. Tanım

AML, kemik iliği ve periferik kan dokularında miyeloid kökenli progenitör hücrelerin yani blastların, kontrolsüz ve klonal bir biçimde çoğalmasıyla karakterize edilen heterojen bir hematolojik malignite olarak tanımlanmaktadır (27). Bu hastalık, köken aldığı hücrelerin genetik ve biyolojik özelliklerine göre klinik olarak oldukça farklı şekillerde seyredebilmekte; bu da tanı ve tedavi süreçlerinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. AML'nin bu yapısal çeşitliliği hem moleküler hem de klinik düzeyde karmaşık bir hastalık profili sunmaktadır.

Geçmiş yıllarda tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle oldukça kötü bir prognozla ilişkilendirilen AML, günümüzde özellikle 60 yaş altı hasta grubunda önemli ölçüde daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesini sağlayan gelişmiş tedavi protokolleri ile daha olumlu bir seyir gösterebilmektedir. Nitekim güncel veriler, 60 yaş altındaki AML hastalarının yaklaşık %35-40'ında başarılı tedavi yanıtlarının elde edilebildiğini ortaya koymaktadır (27). Bu oran, kemoterapiye duyarlılık, uygun donör bulunması hâlinde allojenik hematopoietik kök hücre nakli ve moleküler hedefli tedavi seçenekleri sayesinde elde edilmiştir.

Buna karşın, ileri yaş grubundaki bireylerde (≥ 60 yaş), tedaviye yanıt oranları daha düşük kalmakta, prognoz daha belirsiz olmakta ve tedaviye bağlı komplikasyon riski artmaktadır. Bunun temel nedenleri arasında yaşla birlikte artan komorbiditeler, hematopoietik rezervin azalması ve özellikle genetik düzeyde biriken somatik mutasyonlar yer almaktadır. Son yıllarda yapılan ileri düzey genom dizileme çalışmaları, yaşa bağlı olarak biriken bu genetik değişikliklerin AML patogenezinde belirleyici bir rol oynadığını gözler önüne sermiştir.

Özellikle birincil ve relaps (nüks) etmiş AML olgularında gerçekleştirilen tüm genom dizileme analizleri, hastalığın zamanla klonal evrim sürecine uğradığını göstermektedir (28). Bu evrimsel süreçte, başlangıçta baskın olan kurucu klonların yanı sıra, tedaviye direnç gösteren yeni alt klonlar ortaya çıkmakta ve hastalığın seyrini doğrudan etkilemektedir. Klonal heterojenite, sadece hastalığın tekrarlama riskini artırmakla kalmamakta, aynı zamanda tedaviye yanıtın öngörülemezliğini de artırarak terapötik planlamaları daha karmaşık hale getirmektedir.

Sonuç olarak, AML hem genç hem de ileri yaş hasta gruplarında farklı biyolojik dinamikler sergileyen, kapsamlı bir klinik ve moleküler değerlendirme gerektiren bir hastalıktır. Klonal evrim gibi süreçlerin anlaşılması, sadece tedaviye yanıtı öngörmek açısından değil, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından da hayati bir önem taşımaktadır.

2.3.2. AML sıklığı, insidansı, risk faktörleri

AML, en sık karşılaşılan lösemi türüdür ve 40 yaşından itibaren görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. AML'nin görülme sıklığı, genellikle gelişmiş ve endüstriyel ülkelerde daha fazladır ve cinsiyet ile etnik kökene göre farklılıklar gösterebilir. Özellikle ABD'de erkeklerde AML oranı diğer ülkelere göre daha yüksektir. Ayrıca, yaş ilerledikçe kötü yöndeki sitogenetik bulguların sonuçları daha olumsuz hale gelir ve her bir sitogenetik risk grubunda tedaviye yanıt yaşla birlikte azalır. Genetik hastalıklar, AML'nin en önemli risk faktörleri arasında yer alır; genetik bozukluklar ve doğuştan gelen kusurlar nedeniyle akut lösemi riski diğer nedenlere göre 10 ila 20 kat artar. AML hastalarında genellikle geniş çapta kromozomal anormallikler gözlemlenir. AML, hematopoetik kök hücrelerin veya yönlendirilmiş hücrelerin bir dizi somatik mutasyona uğraması sonucu ortaya çıkar. Kromozomal translokasyonlar, somatik mutasyonların oluşmasına neden olur ve bu translokasyonlar protoonkogenleri aktive eder. RAR, homeobox ailesi (HOX9, MLL gibi) gibi mutant genler bu süreçte örnek olarak verilebilir. Ancak, bu birincil mutasyonlar AML'nin gelişmesi için yeterli değildir; hücre proliferasyonunda artışa neden olan ikincil mutasyonlar da gereklidir. Özellikle, ikincil lösemi gelişmiş veya ileri yaşlardaki AML hastalarının %50-80'inde sonradan gelişmiş klonal kromozom bozuklukları görülebilir. Çevresel faktörler de AML gelişiminde önemli bir rol oynar. İyonize radyasyona doğrudan maruziyet, tedavi amaçlı kullanılan radyasyonun AML riskini artırdığı belirlenmiştir. Çocukluk döneminde veya 20-30 yaşları arasında tümör nedeniyle tedavi gören ve iyileşen bireylerde, tedaviye bağlı olarak myeloid lösemi gelişme riski artar. Ayrıca, tümör tedavisi veya hematolojik maligniteler sonucu uygulanan sitotoksik tedaviler de myeloid lösemiye yol açabilir. Kronik kimyasal maruziyet, AML riskini artırabilir; benzen bu kimyasal maddelerden en bilinenidir. Sigara kullanımı da 60-75 yaş arası bireylerde AML gelişme oranını artırmaktadır (29).

2.3.3. AML subtipleri

2.3.3.1. AML'nin morfolojik alt tipleri

AML ya de novo olarak ya da myeloproliferatif hastalıklardan, myelodisplastik sendromlardan (MDS), KML veya diğer kronik myeloid hastalıklardan kaynaklanan klonal transformasyonlar sonucunda ortaya çıkabilir. Örneğin, KML'nin blastik krizi sırasında farklı morfolojik alt tiplerin dönüşümü gerçekleşebilir ve Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. FAB sınıflandırma sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri.

FAB sınıfı	İsmlendirme	Hastaların yüzdesi (%)
M0	Farklılaşmamış (İndiferansiye) AML	5
M1	Minimal Maturasyon Gösteren AML	15
M2	Maturasyonlu AML	25
M3	Akut Promyelositik Lösemi (APL)	10
M4	Akut Myelomonositik Lösemi	20
M4 _{eo}	Eozinofili ile Akut Myelomonositik Lösemi	5
M5	Akut Monositik Lösemi	10
M6	Akut Eritroid Lösemi (Eritrolösemi)	5
M7	Akut Megakaryositik Lösemi	5

2.3.3.2. Akut myeloblastik lösemi

AML hastalarının yaklaşık %25'i myeloblastik varyant özellikleri göstermektedir. Bu hastalarda kemik iliğinde myeloblast hücrelerinin hakimiyeti belirgin bir şekilde gözlemlenir. FAB sınıflamasına göre, AML iki ana tipe ayrılmaktadır: M0 ve M1. Her iki tipte de zayıf olgunlaşma bulguları gösteren myeloblastlar kemik iliğini etkiler. Bu hücreler, MPO boyaması ile ayırt edilemez ve Auer rod yapıları tespit edilmez. Ayrıca, CD13, CD33 ve CD34 pozitifliği saptanırken, çoğu hastada HLA-DR pozitifliği de bulunur. Bu fenotipik varyant, genellikle kötü prognostik özellikler taşır (30). DSÖ sınıflamasına göre, AML üç ana alt tipe ayrılır: diferansiyasyonsuz AML, maturasyonsuz AML ve maturasyonlu AML. Bu alt tipler arasında klinik veya prognostik özellikler açısından önemli bir farklılık saptanmamıştır. Erkeklerde Y kromozom kaybı, kadınlarda ise X kromozom kaybı ile ilişkilendirilen t(8;21)(q22; q22) translokasyonu, genellikle 30 yaş altındaki genç bireylerde görülmektedir. Bu translokasyon, bu fenotipik varyant ile ilişkilidir ve hastaların prognozunu etkileyebilir (31). t(8;21) translokasyonu taşıyan hastalar, myeloid sarkom geliştirme açısından daha yüksek bir eğilim göstermektedir. Bu durum, hastaların prognozunu etkileyebilir ve tedavi yaklaşımlarında dikkate alınmalıdır. Bu translokasyon, özellikle genç hastalarda sıkça görülen bir özellik olarak önem taşır (32).

2.3.3.3. Akut myelomonositik lösemi

Bu grup, hastaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Myelomonositik alt tipe sahip

hastalarda, gingiva, cilt ve merkezi sinir sistemi gibi bölgelerde lösemik infiltrasyonun görülme sıklığı daha fazladır. Bu durum, hastalığın seyri ve tedavi yaklaşımı açısından önemli bir rol oynamaktadır (33). Kan ve kemik iliğinde, myeloblastlarla monoblastların birlikte bulunduğu bir durum söz konusudur. Myeloblastlar, peroksidaz ve kloroasetat esteraz ile boyanabilirken, monoblastlar veya promonositler monosit nonspesifik esteraz ile boyanma gösterir. Myelomonositik varyant, FAB sınıflamasında M4 ile ifade edilir ve bu alt tip, kromozom 3'ü etkileyen translokasyonlarla ilişkilidir. Kemik iliğinde eozinofil veya bazofillerde belirgin bir artış gözlemlenebilir. Ayrıca, Auer rod yapılarının görüldüğü, kromozom 16 inversiyonu veya yeniden düzenlenmesini içeren, eozinofillerin %10 ila %50 oranında bulunduğu myelomonositik lösemi özel tipi (AML-M4Eos) tanımlanmıştır. Bu alt tip, hastalığın klinik seyrini etkileyen önemli bir özelliktir (34). Eozinofiller, bu hastalarda belirgin bir şekilde büyük boyutludur ve eozinofilik myelositler, bazofilik granüller içermektedir. Myelomonositik varyantta, merkezi sinir sistemi tutulumu riski artmış olup, bu durum hastaların klinik izleminde önemli bir faktördür. Ayrıca, bu alt tip, genel AML prognozuna göre daha iyi bir seyir sergilemektedir; bu da tedavi planlamasında olumlu bir etki yaratabilir. Eozinofillerin varlığı, hastalığın seyri ve tedavi yanıtı üzerinde belirleyici olabilir.

2.3.3.4. Akut eritroid lösemi

Kemik iliğinde belirgin eritroid seri proliferasyonu dikkat çekmektedir. Eritroid lösemiler, AML hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve FAB sınıflamasında M6 olarak adlandırılır (Tablo 2.6). Bu tip lösemi, familyal eritrolösemi antitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır (35). Eritroid lösemide, neredeyse her hastada periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile boyanan eritroblastların varlığı dikkat çeker. Kemik iliğinde ve periferal kanda belirgin dismorfik eritroblastlar saptanır. Anemi ve trombositopeni, bu hastalarda yaygın olarak görülen durumlar arasında yer alır. Bazı hastalarda lökosit sayısında artış gözlemlenebilir. Kırmızı kan hücrelerinde belirgin anizositoz, poikilositoz, anizokromi ve bazofilik noktalanma görülebilir; ayrıca çekirdekli kırmızı hücrelere de rastlanması mümkündür. Hastaların yaklaşık %70'inde sitogenetik anomaliler mevcuttur ve bu anomalilerin çoğu karmaşık yapılar içermektedir. Işık mikroskopunda kırmızı hücrelerin ayırt edilmesinden daha hassas yöntemler kullanıldığında eritroid lösemi oranının artması beklenmektedir. Bu tür lösemilerde, glikoporin A, spektrin, karbonik anhidraz ve transferrin reseptörleri gibi hücre belirteçleri önemli bir rol oynamaktadır. Daha hafif bir form olan eritremik myeloz, genellikle daha iyi bir seyre sahip olup, yoğun kemoterapi uygulanmadan yönetilmesi mümkün olabilir.

Eritroid lösemnin diğer formları ise benzer yaş gruplarındaki diğer AML alt tipleriyle benzer prognostik özellikler göstermektedir. Ancak, myeloid hücelere oranla eritroid seri elemanlarının oranı arttıkça tedavi cevabının iyileştiği gözlemlenmiştir. Bu durum, hastaların tedavi süreçlerinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (36).

2.3.3.5. Akut promyelositik lösemi (APL)

FAB sisteminde AML-M3, DSÖ sınıflamasında ise APL olarak adlandırılan bu alt tip, AML vakalarının yaklaşık %7-10'unu içermektedir. APL, belirgin hemorajik komplikasyonlarla kendini gösterir ve hemotoraks, hematüri gibi durumlarla hastalar başvurabilir. Diğer AML alt tiplerinin sıklığı yaşla birlikte artarken, APL'nin sıklığında anlamlı bir değişiklik görülmemektedir. Bu hastalarda lökopeni sık olup, trombositopeni de yaygın bir bulgudur. Kemik iliğinde baskın hüceler promyelositlerdir ve bu hücelerde Auer rod yapıları sıkça gözlemlenir. APL, tedavi açısından özel bir yere sahiptir; t(15;17) translokasyonu ile ilişkili olup, all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisine iyi yanıt verir (37). Diğer AML alt tiplerinin sıklıkları yaşla birlikte logaritmik olarak artarken, APL sıklığında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemektedir. Bu durum, APL'nin belirli bir yaş grubuna özgü olmadığına işaret eder ve hastalığın yaşla ilişkili risk faktörlerinden bağımsız bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Bu özellik, APL'nin tanı ve tedavi süreçlerinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (38). APL, hemoptizi, hematüri, vajinal kanama, melena, hematemez, pulmoner kanama ve intrakranyal kanama gibi hemorajik komplikasyonlarla kendini gösterebilir. Bu durumlar, hastaların acil müdahale gerektiren durumlar ile başvurmasına neden olabilir. Lökopenik hastalarda periferik kan örneklerinde blastik hücelerin tespit edilememesi sıkça rastlanan bir durumdur. Hastaların çoğunda orta ila ciddi düzeyde trombositopeni bulunmaktadır; bu da hemorajik komplikasyonların riskini artırır. Kemik iliğinde baskın hüceler promyelositlerdir ve bu hüceler genellikle toplam hücelerin %30 ila %90'ını oluşturur. Hemen hemen tüm hastalarda Auer rod yapıları gözlemlenir ve bu yapılar hücre içinde çoklu yerleşimlere sahip olabilir. Çoklu Auer rod kümeleri içeren hüceler "faggot hücresi" olarak adlandırılır. Laboratuvar incelemelerinde, hüceler MPO ve Sudan black ile boyanarak karakterize edilir. Bu hücelerde sıkça görülen belirteçler arasında CD9, CD13 ve CD33 yer alırken, CD34 ve HLA-DR genellikle izlenmez. Bu fenotipik özellikler, APL'nin tanı sürecinde ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynamaktadır. APL'nin özellikleri, hastaların prognozunu ve tedaviye yanıtlarını etkileyebilir; bu nedenle, hematologlar için bu bilgiler kritik öneme sahiptir (37). Promyelositik lösemnin "mikrogranüler" olarak adlandırılan özel bir tipi, FAB

sisteminde AML-M3v olarak tanımlanmaktadır. Bu alt tipte beyaz küre sayısı genellikle artış gösterir ve ciddi koagülopati daha sık görülmektedir. Mikrogranüler form, belirgin klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularıyla dikkat çeker; bu da tanı ve tedavi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu tür hastalar, hemorajik komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıyabilir, bu nedenle dikkatli izlenmeleri gerekmektedir (39). Mikrogranüler promyelositik löseminin özel tipinde, t(15;17)(PML-RAR α füzyon geni) translokasyonu bulunur ve bu durum, ATRA tedavisine benzer yanıtlar alınmasını sağlar. Bu translokasyon, 17. kromozomun q21 bandındaki retinoik asit reseptör alfa (RAR α) genini düzenleyen bölge ile başka bir kromozom arasında gerçekleşir. APL hastalarının çoğunda bu genetik değişiklik gözlemlenir. Ayrıca, KML hastalarının blastik krizle APL'ye dönüşmesi durumunda da bu mutasyon saptanabilir. Hastaların %95'inden fazlasında t(15;17)(q22;q21) mutasyonu en yaygın olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra, kromozom 3, 5, 11 veya izokromozom 17 ile ilişkili translokasyonlar da gözlemlenmiştir. Bu genetik değişiklikler, hastalığın patogenezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Örneğin, ATRA tedavisi, bu translokasyonları taşıyan hastalarda yüksek etkinlik göstermektedir. Ayrıca, bu mutasyonların varlığı, hastaların prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Genetik analizlerin yapılması, tedaviye yönelik yaklaşımın özelleştirilmesine olanak tanır ve hastaların izlenmesi açısından büyük önem taşır (40). RAR α gen rearanjmanını etkileyen translokasyon tipinin değişmesi, ATRA tedavisine yanıtı etkileyebilir. Bu durum, tedavi sürecinde hastaların izlenmesi açısından önemli bir faktördür. APL'nin en belirgin özelliklerinden biri, hemorajik komplikasyonların yaygınlığıdır. Bu hastalarda protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı genellikle uzamıştır, çoğu vakada ise plazma fibrinojen düzeyi düşüktür. İnvasküler koagülasyon sürecinin, lösemik promyelositlerin granüllerinden salgılanan prokoagülanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum, hemorajik olayların gelişiminde belirleyici bir rol oynar ve tedavi sürecinde hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir. Hematologlar için bu bilgiler hem tanı hem de tedavi yaklaşımlarını şekillendirmede kritik öneme sahiptir. İlk olarak 1988 yılında kullanılmaya başlanan retinoik asit türevleri, in vitro olarak promyelositlerin maturasyonunu sağlama yeteneğine sahiptir. Bu bileşikler, APL tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır ve remisyonun elde edilmesine yardımcı olur. ATRA, bu tedavi yaklaşımında en yaygın kullanılan retinoik asit türevidir ve hastaların tedaviye yanıtını önemli ölçüde iyileştirmiştir. ATRA'nın kullanımı, lösemik promyelositlerin olgunlaşmasını teşvik ederek hem hastalığın seyrini değiştirmiş hem de tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemiştir (40). Relaps sıklığının yüksek olması nedeniyle, ATRA tedavisinin klasik kemoterapi rejimlerine

eklenmesi ve arsenik trioksit ile kombine edilmesi gerekebilir. ATRA, tedavi sürecinin erken döneminde hemorajik komplikasyonları ve ölümleri azaltarak hastanın uzun vadeli kemoterapi yanıtını artırmaktadır. Ancak, hastaların %5-10'u remisyon indüksiyonu sürecinde hayatını kaybetmekte, bu durum genellikle ciddi hemorajik komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle, ATRA tedavisinin dikkatli bir şekilde izlenmesi ve hemorajik durumların yönetimi büyük önem taşımaktadır.

2.3.3.6. Akut monositik lösemi

Hastaların yaklaşık %8-10'unu oluşturan bu lösemi alt tipi, FAB sınıflamasında AML-M5 olarak adlandırılmaktadır. Monositik lösemnin önemli klinik özelliklerinden biri, diğer alt tiplerde %5'in altında görülen ekstramedüller tümörlerin hastaların yaklaşık yarısında bulunmasıdır. Ayrıca, hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati bu alt tipte daha sık görülmektedir, bu da hastaların genel durumunu etkileyen önemli bulgulardır. Bu özellikler, tanı sürecinde dikkatlice değerlendirilmelidir (41). Monositik lösemilerde kemik iliğindeki monositik hücre oranı genellikle %75'in üzerindedir ve bu durum, hastaların klinik seyrinde önemli bir rol oynar. Ciddi lökositoz, diğer alt tiplere göre daha sık rastlanmaktadır; hastaların yaklaşık %35'inde lökosit sayısı belirgin şekilde yükselebilir. Kanda matür monositik hücrelerin bulunması, kemik iliğindeki blast oranını %15-50 arasında azaltırken, büyük monositik blast hücreleri görüldüğünde bu oran %50-90'a kadar yükselebilir. Monositik hücrelerin tanısında kullanılan boyalar arasında nonspesifik esteraz, α -naftil asetat esteraz ve naftol AS-D kloroasetat esteraz yer almaktadır. CD14 monosit yüzey antijeni genellikle pozitif olarak saptanır. Monoblastların baskın olduğu durumlarda Auer rod yapıları gözlemlenmeyebilir; ancak promonosit ve monositlerin hakim olduğu durumlarda bu yapılar belirgin hale gelir. Ayrıca, monositik lösemilerde SSS veya meninks tutulumu diğer alt tiplere göre daha sık görülmektedir. Ekstramedüller tutulum, tanı anında veya relaps döneminde ortaya çıkabilir, bu nedenle remisyon sağlandıktan sonra beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi önemlidir. Bu durum, potansiyel komplikasyonların erken tespiti için kritik öneme sahiptir (42). Subklinik meningeal tutulum şüphesi nedeniyle, yüksek lökosit sayısına sahip hastalar için bazı uzmanlar profilaktik intratekal metotreksat veya sitarabin uygulamasını önermektedir. Ancak, bu yaklaşımın etkinliğine dair yeterli bilimsel kanıt henüz mevcut değildir. Bu nedenle, tedavi stratejileri belirlenirken dikkatli bir değerlendirme yapılması ve hastanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Profilaktik tedavi uygulamaları, potansiyel yararlarının yanı sıra olası yan etkileri de göz önünde bulundurularak dikkatlice ele alınmalıdır.

2.3.3.7. Akut megakaryositik lösemi

AML hastaları arasında yaklaşık %5'lik bir oranla yer alan bu alt tip, FAB sisteminde AML-M7 olarak adlandırılmaktadır. Down sendromlu bireylerde ise bu lösemi alt tipi çok daha sık görülmektedir. Bu durum, genetik faktörlerin ve kromozom anormalliklerinin, lösemi gelişimindeki rolünü vurgulamaktadır. AML-M7, megakaryositlerin malign transformasyonunu içeren ve klinik yönetim açısından özel yaklaşımlar gerektiren bir alt türdür (43). Mediastinal germ hücreli tümörlerle birlikte görülen AML vakalarında, AML-M7'nin daha sık olduğu bilinmektedir. Bu durum, germ hücreli tümörlerin ve hematopoietik malignitelerin etkileşimi ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Özellikle bu tür hastalarda, klinik izleme ve tedavi stratejileri dikkatle planlanmalıdır, çünkü koinsidans, hastanın genel durumu ve tedaviye yanıtı üzerinde önemli etkilere yol açabilir (44). Megakaryositik lösemi vakaları, düşük blast yüzdeleri, ciddi myelofibrozis, splenomegali, lökositoz ve trombositoz gibi özellikler gösterebilir. Bu nedenle, önceleri "malign myeloskleroz" olarak adlandırılmıştır. Ancak, hücre fenotiplendirme yöntemlerinin geliştirilmesiyle bu vakaların myelofibrozis değil, akut megakaryositik lösemi varyantları olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular, doğru tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (45). Lösemik megakaryoblastlar ve promegakaryositleri, ışık mikroskopisinde polikrom boyalarla ayırt etmek genellikle zordur. Bu durum, kemik iliği aspirasyonunun yoğun fibrozis nedeniyle gerçekleştirilememesi halinde daha da belirgin hale gelir. Böyle durumlarda, periferik kanda belirgin sitoplazmik genişlemeler gösteren blastların gözlemlenmesi, tanıya katkıda bulunabilir. Tanıda önemli olan diğer bir yöntem ise platelet peroksidaz için histokimyasal boyamadır. Elektron mikroskopisi, demarkasyon gösteren membran bulguları ile megakaryositlerin tanımlanmasında önemli bilgiler sağlar. Ayrıca, spesifik belirteçler de bu hücrelerin tanımlanmasında kritik rol oynar. Örneğin, von Willebrand faktör antikoru, glikoprotein Ib (CD42) ve glikoprotein IIb/IIIa veya IIIa (CD61) gibi belirteçler, primitif megakaryositik hücrelerin tespitinde kullanılır. Bu yöntemler sayesinde, megakaryositik lösemi tanısı daha doğru bir şekilde konulabilir ve hastaya uygun tedavi yaklaşımları belirlenebilir. Doğru tanı, tedavi sürecinde kritik bir adım olduğundan, bu tür histolojik ve moleküler yöntemlerin kullanımı büyük önem taşımaktadır (45). Diğer lösemi alt tiplerinde az sayıda megakaryositik hücre bulunmasına karşın, AML-M7'de belirgin fibrozis ve baskın lösemik hücrelerin megakaryositik fenotipte olması ayırt edici özelliklerdir. Hastaların tanı anında genellikle yüksek lökosit sayıları gözlemlenirken, trombosit sayımı normal veya yüksek olabilir. Periferik yaymada anormal morfolojide trombositler ve megakaryositik sitoplazma fragmanları görülebilir.

Kemik iliği aspirasyonunun yoğun fibrozis nedeniyle başarısız olabileceği durumlar ("dry tap") sık karşılaşılan bir durumdur. Blastik hücrelerin küçük boyutlu olması, nükleus/sitoplazma oranının yüksekliği ve belirgin nükleollerin varlığı, tanının yanlışlıkla ALL lehine yorumlanmasına neden olabilir. Bu nedenle, mümkünse yukarıda bahsedilen spesifik immunositolojik çalışmaların yapılması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, bu lösemi alt tipinde kompleks kromozomal anormalliklerin sık görülmesi, tanı ve tedavi sürecini daha da karmaşık hale getirebilir. Bu nedenle, kapsamlı bir değerlendirme yapılması gerekmektedir (46). Kromozom 3 ile ilişkili anomaliler, egakaryositik seriye ait klonal hemopatilerin artışına yol açmaktadır. Myelofibrozis ve esansiyel trombositoz vakalarının, AML'ye dönüşümü durumunda M7 alt tipinin gelişmesi mümkündür. Bu tür transforme veya de novo AML-M7 vakalarında prognoz genellikle olumsuzdur. Bu nedenle, hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi büyük önem taşır. Hematologlar, bu durumları değerlendirirken kromozomal anomalilerin ve klinik bulguların birlikte yorumlanmasına dikkat etmelidir (47).

2.3.3.8. Akut eozinofilik lösemi

Akut eozinofilik lösemi, nadir bir AML varyantıdır. Diğer lösemi alt tiplerinde kemik iliğinde artmış eozinofil bulunsa da periferik kanda genellikle artmış eozinofil sayısı beklenmez. Ancak akut eozinofilik lösemide, kemik iliğinde eozinofilik hücrelerin hakimiyeti genellikle %50-80 aralığında olup, periferik kanda da benzer oranlarda eozinofiller gözlemlenir. Bu durum, tanının konulmasında önemli bir ipucu oluşturur ve hastaların izleniminde dikkat edilmesi gereken özelliklerden biridir (48). Eozinofilik hücreler, dismorfik görünüme sahip olup sağlıklı hücrelerden daha küçük sitoplazmik granüllere sahiptir. Kemik iliği veya deri gibi eozinofilik infiltrasyon gösteren bölgelerden alınan biyopsilerde sıkça Charcot-Leyden kristalleri gözlemlenir. Akut eozinofilik lösemi tanısı, hücrelerin siyanid-rezistan peroksidaz boyasıyla verdikleri spesifik histokimyasal reaksiyonla konulur. Bu durum, de novo gelişim yanında kronik hipereozinofilik sendrom hastalarında da görülebilir. Ayrıca, WT geninin aşırı ekspresyonu, bu hastalığı diğer poliklonal reaktif eozinofililerden ayırt eder. Hastalarda genellikle kronik hipereozinofilik sendromun getirdiği bronkospazm veya nörolojik bulgular beklenmez; ancak hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopatiler daha sık görülür. Tedavi yöntemleri, diğer lösemi alt tiplerine benzer şekilde uygulanır ve tedavi cevabı da benzer oranlarda izlenir (49).

2.3.3.9. Akut bazofilik ve mast hücreli lösemiler

Bazofilik lösemi, AML alt tipleri arasında yaklaşık %1 oranında görülmesiyle oldukça nadirdir ve hastaların çoğu genellikle KML dönüşüm geçirir. Bunun yanı sıra, Philadelphia kromozomu negatif olan de novo vakalar da mevcuttur. Tanıda toluidin mavisi ile belirgin boyanma ve myelositlerdeki çok sayıda bazofilik granül önemli rol oynar. Kanda lökosit sayısının genellikle yükseldiği ve hücrelerin çoğunun bazofilik hücrelerden oluştuğu gözlemlenir. Kemik iliğinde geç bazofilik myelositer seriye ait blastların artışı ve hipersellülarite beklenir. İmmünofenotiplendirmede genellikle CD13 ve CD33 gibi nonspeifik myeloid belirteçler saptanırken, CD9 ve CD25 gibi bazofillere özgü belirteçlerin varlığı ayırt edici bir özellik taşır. Bazofilik lösemi hastalarında küme tipi baş ağrısı, cilt döküntüleri, ürtiker ve gastrointestinal yakınmalar gibi bulgular ortaya çıkabilir. Kan ve idrarda artmış histamin ile idrarda artmış metilhistamin düzeyleri, hastalığa özgü spesifik bulgular arasında yer alır. Tedavi yöntemleri, diğer AML alt tipleriyle benzerlik gösterir. Mast hücreli lösemiler ise çok nadir görülmekte olup, KIT geninin mutasyonu bu durumla ilişkilendirilmiştir (41). Lösemik mast hücreleri, KIT (CD117), naftol AS-D kloroasetat esteraz ve triptaz pozitifliği ile tanımlanırken, CD25 ve MPO negatifliği ile ayırt edilir. Bu hastalarda plazma triptaz seviyesi genellikle yüksektir. AML seyrinde, çeşitli sitokinlerin tetiklediği mast hücre infiltrasyonları dokularda görülebilir. Bazofilik ve mast hücreli lösemiler, yukarıda belirtilen immünofenotiplendirme ve histokimyasal çalışmalarda birbirlerinden ayırt edilebilir. Ancak tedavi ve prognoz açısından aralarında belirgin bir fark olduğu yönünde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu durum, her iki alt tipin de benzer tedavi yaklaşımlarına ve prognoz özelliklerine sahip olabileceğini göstermektedir.

2.4. Akut Myeloid Lösemilerde Tanı

AML, hematopoetik sistemin malign bir bozukluğu olarak, hastalarda ciddi hematolojik yetersizliklerle seyreden karakteristik bir tablo sergiler. Klinik olarak en sık gözlemlenen bulgular arasında anemi, trombositopeni ve nötropeni yer alır. Bu hematolojik eksiklikler, vücuttaki oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına, pıhtılaşma fonksiyonlarının bozulmasına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur. Bu durum hastaların genellikle belirgin halsizlik, ciltte solukluk, yüksek ateş, iştahsızlık, karın ağrısı, gibi sistemik semptomlarla sağlık kuruluşlarına başvurmalarına yol açar. Bu belirtiler çoğu zaman spesifik olmadığından, AML'nin erken evrede tanınmasını zorlaştırabilir.

Ayrıca, peteşi, ekimoz, diş eti ve burun kanamaları gibi kanama eğilimleri; lenfadenopati (özellikle servikal ve aksiller bölgelerde) ve kemik ağrıları, AML hastalarının sık karşılaştığı ek semptomlar arasında yer alır. Bu bulgular hem kemik iliğindeki

infiltrasyonun hem de periferik dolaşımdaki blast hücrelerin artmasının doğrudan sonuçlarıdır.

AML'nin sistemik etkileri yalnızca hematopoetik sistemle sınırlı kalmaz; bazı hastalarda SSS tutulumu da gözlenebilir. Klinik çalışmalar, AML tanısı konulan bireylerin yaklaşık %5 ila 15'inde tanı anında SSS infiltrasyonunun saptandığını ortaya koymaktadır. Bu oran, ALL hastalarına kıyasla daha yüksek olmasa da dikkatle değerlendirilmesi gereken bir klinik durumdur. SSS tutulumu, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, görme bozuklukları veya kramp gibi nörolojik bulgularla kendini gösterebilir.

AML'nin alt tipleri arasında bazı varyasyonlar da söz konusudur. FAB sınıflandırmasına göre M3 (Akut Promiyelositik Lösemi), M4 (Akut Miyelomonositik Lösemi) ve M5 (Akut Monoblastik Lösemi) alt tiplerinde, tanı anında spesifik klinik özellikler daha sık görülmektedir. Örneğin, M3 alt tipinde belirgin DIC riski bulunmakta ve bu durum acil müdahale gerektirebilmektedir. M4 ve M5 alt tiplerinde ise meningeal (beyin zarı) tutulumu daha sık görülür; bu da hem tanı sürecini hem de tedavi planını doğrudan etkileyebilir.

Bu çeşitli klinik bulgular, AML'nin seyri ve prognozu üzerinde belirleyici rol oynayabilir. Bu nedenle, benzer şikayetlerle başvuran hastalarda erken ve kapsamlı değerlendirme, özellikle hematolojik ve nörolojik muayenelerin ayrıntılı yapılması, kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakla kalmaz; aynı zamanda yaşam kalitesinin artırılmasında ve remisyon şansının yükseltilmesinde de etkili olur (50).

2.5. Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Özellikler ve Risk Grupları

AML tanısı konan hastalar, prognostik özelliklerine göre üç ana risk grubuna ayrılır: standart risk, orta risk ve yüksek risk. Bu sınıflandırma, hastanın genetik özellikleri, hastalığın başlangıç durumu ve tedaviye yanıt gibi faktörlere dayanır. Her risk grubunun kendine özgü tedavi rejimleri vardır, bu da tedavi sürecinin kişiye özel hale gelmesini sağlar. Standart risk grubundaki hastalar genellikle daha iyi bir prognoza sahipken, yüksek risk grubundakiler daha agresif bir tedaviye ihtiyaç duyabilir. Orta risk grubundaki hastalar ise, genellikle iki grup arasında yer alır ve tedavi planları, hastanın genel sağlık durumu ve diğer özellikler göz önünde bulundurularak belirlenir. Bu risk gruplarının belirlenmesi, tedavi sürecinin etkinliğini artırmaya yardımcı olur. Her grubun farklı yanıt mekanizmaları ve hastalık seyrine göre tedavi seçenekleri değişebilir. Bu nedenle, hastaların doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması büyük önem taşır. Bu yaklaşım, hastaların genel yaşam kalitesini iyileştirmek ve tedaviye yanıtı artırmak için

kritik bir adımdır.

2.5.1. Standart risk grubu (SR)

Aşağıdaki kriterlere sahip tüm hastalar standart risk grubunda değerlendirilir.

- Inv(16)(p13.1q22)
- t(16;16)(p13;q22)
- t(8;21)(q22;q22)
- t(1;11)(q21;q23)
- Normal karyotip ve NPM1 mutasyonu
- Normal karyotip ve CEBPA (double mutasyon)

2.5.2. Orta risk grubu (IR)

- Standart risk grubuna veya yüksek risk grubuna ait olmayan hastalar
- İlk indüksiyondan sonra yanıt vermeyen standart risk grubundaki hastalar
- FLT3-ITD/TKD pozitif olan hastalar

2.5.3. Yüksek risk grubu (HR)

Aşağıdaki genetik durumlara sahip hastalar yüksek risk olarak kabul edilir:

- Kromozom 12p/ t(2;12) anormallikleri
- Monozomi 5
- FLT3-ITD mutasyonu
- Monozomi 7
- t(4;11)(q21;q23); MLL/AF4
- t(5;11)(q35.3;p15); NUP98/NSD1
- t(6;11)(q27;q23); MLL/AF6
- t(10;11)(p12;q23); MLL/AF10
- t(6;9)(p23;q34)
- t(7;12)(q36;p13)
- t(9;22)(q34;q11)
- Karmaşık karyotip (uygun genetik ve MLL yeniden düzenlemesi olmayan, en az bir yapısal anormallik dâhil olmak üzere üç veya daha fazla anormallik)
- inv(3)(q21q26.2)/ t(3;3)(q21;q26.2)
- t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG
- Inv(16)(p13.3q24.3) CBFA2T3-GLIS2

Yukarıda belirtilen genetik durumların yanı sıra, ikinci indüksiyon kemoterapisine rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalar da yüksek risk grubunda değerlendirilir (51).

2.6. Akut Myeloid Lösemide Standart Tedavi

AML'de, lösemik öncül hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, olgunlaşma ve farklılaşma yeteneklerini kaybetmesi söz konusudur. Habis karakter taşıyan bu hücreler, genellikle blastlar ya da blastlara yakın evrelerde bulunan hücrelerdir; bunlar arasında promyelositler ve promonositler gibi ara aşama hücreleri de bulunur. Bu durum, hastalığın seyrini ve tedavi süreçlerini karmaşık hale getirir, zira olgunlaşmamış hücrelerin varlığı, normal kan hücrelerinin üretimini engelleyerek anemi, enfeksiyon riskini artıran nötropeni ve kanama eğilimini ortaya çıkaran trombositopeni gibi komplikasyonlara yol açar (52). Bu hücreler, hematopoiezin yetersizliğine neden olarak kemik iliğini tamamen infiltre ederler. Aynı zamanda, çoğalan lösemi hücreleri kanda da artış gösterir; nadir durumlarda, ekstramedüller dokuları ve merkezi sinir sistemini de infiltre edebilirler. Vücuttaki toplam lösemi hücre sayısının artması, metabolik yönden olumsuz etkiler yaratabilir. Bu hücrelerin varlığı, metabolik dengesizlikler, toksin birikimi ve genel vücut fonksiyonlarının bozulması gibi durumlara yol açarak hastaların sağlık durumunu daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle, lösemnin yönetimi ve tedavisi, hem kan hücrelerinin üretimini yeniden sağlamayı hem de bu olumsuz etkileri minimize etmeyi hedefler (52). Akut lösemili hastalarda, kemik iliğinde bulunan monoklonal lösemik hücre kitlesinin yanı sıra, normal hematopoietik kök hücrelerin sayısında belirgin bir azalma gözlemlenir. Bu durum, hastaların anemi, enfeksiyon riskinin artması ve kanama eğilimi gibi ciddi komplikasyonlar yaşamasına neden olabilir. Lösemik hücre kitlesinin, kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonunda görülemeyecek kadar yoğun bir şekilde baskılanması, sitotoksik ilaç tedavisinin temel prensiplerinden biridir. Sitotoksik tedavi, lösemik hücrelerin çoğalmasını engelleyerek ve yok ederek, kemik iliğinde normal hematopoiezi destekleyecek bir ortam oluşturmayı amaçlar. Bu tedavi süreci, hastaların sağlığını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir ve şifaya ulaşmanın ya da hastalıksız sağkalımın ilk ve en önemli aşamasını temsil eder. Başarılı bir tedavi, kemik iliğindeki lösemik hücre kitlesinin etkili bir şekilde azaltılmasını sağlarken, normal kan hücrelerinin yeniden üretimini destekler. Bunun sonucunda, hastaların kan hücreleri seviyeleri normale dönebilir, bu da aneminin düzelmesine, enfeksiyon riskinin azalmasına ve kanama eğiliminin kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Ayrıca, bu tedavi sürecinin yanı sıra, hastaların düzenli izlenmesi ve yan etkilerin yönetilmesi, genel iyilik hallerini artırmak için de oldukça önemlidir. Dolayısıyla, sitotoksik ilaç tedavisi hem lösemiyle mücadelede hem de hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında

kritik bir rol oynamaktadır (53). Hastanın tedaviye uyumunu artırmak için hem hasta hem de yakınlarıyla etkili bir iletişim kurmak kritik öneme sahiptir. Hastalığın doğası, tedavi süreçleri, olası yan etkiler ve komplikasyonlar hakkında açık ve anlaşılır bilgiler sağlamak, hastaların ve ailelerinin kaygılarını azaltabilir ve tedaviye daha iyi uyum sağlamalarını sağlayabilir. Bilgilendirme sürecinde, hastaların sorularını yanıtlamak ve endişelerini dinlemek, onların tedaviye aktif katılımlarını teşvik eder. Ayrıca, tedavi sürecine başlamadan önce hukuksal ve etik yönden imzalanmış onayların alınması ve saklanması büyük bir önem taşır. Bu onaylar, hastaların bilgilendirilmiş onam süreçlerine katıldıklarını ve tedaviye ilişkin kararların hastanın rızasıyla alındığını gösterir. Bu durum hem hukuksal bir gereklilik hem de etik bir sorumluluktur. Standart sitotoksik ilaç tedavisinin, özellikle ileri yaşta ve diğer sağlık sorunları olan hastalar ile kan almayı reddeden AML tanılı bireylerde uygulanma olasılığı kısıtlı olabilir. Böyle durumlarda, destekleyici tedavi seçenekleri devreye girebilir. Destekleyici tedavi, hastanın yaşam kalitesini artırmayı, yan etkileri yönetmeyi ve genel sağlık durumunu stabilize etmeyi hedefler. Tedavi kararı alınırken, yaş gibi faktörlerin yanı sıra hastanın genel sağlık durumu, mevcut komorbiditeleri ve tedaviye vereceği yanıt gibi unsurlar da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, her hasta için bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmak, hastaların ihtiyaçlarına en uygun yaklaşımı belirlemek açısından son derece önemlidir. Ayrıca, multidisipliner bir ekip çalışması, tedavi sürecinin her aşamasında hastaların ihtiyaçlarını en iyi şekilde karşılamaya yardımcı olur (53).

Tablo 2.7. AML’li hastalarda risk değerlendirilmesi.

Yaş (>60 olumsuz etki)
Kötü performans durumu (tedaviden önce)
Başlangıç lökosit sayısı (>20.000/ mm ³ ise olumsuz etki) veya artmış laktat dehidrogenaz (LDH) değeri
AML alt tipi
Karyotip verileri (iyi prognozlu ve standart risk taşıyan grupların belirlenmesi)
Diğer tıbbi özellikler
Mantar enfeksiyonu kuşkusunda; toraks ve karın BT incelemeleri
Hematolojik ve biyokimyasal testler yanı sıra pıhtılaşma testleri de yapılma (santral katat takmadan önce yapılmalıdır)
Kalp hastalığı öyküsü varsa ekokardiyografi

Aşağıda yer alan aşamaların, AML tedavisine yönelik karar verilmeden önce dikkate alınması önemlidir:

1. AML tanısı, çevre kanı ve kemik iliğinin mikroskopik analizi ile kesinleştirilmelidir. Daha sonra, moleküler biyoloji, immünofenotipleme veya sitogenetik çalışmalar için örnekler alınmalıdır. Bu ek testler, tanıyı doğrulamak ve prognozu belirlemek açısından önemlidir. İlk olarak, hastaların performans durumu ve risk faktörleri değerlendirilmeli, tedavi planı buna uygun olarak düzenlenmelidir. Risk değerlendirmesi, Tablo 2.7'te özetlenmiştir.

2. AML tedavisi, klinik araştırmalar çerçevesinde ve multidisipliner yaklaşıma sahip merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Bu merkezler, yeterli altyapıya sahip olmalı ve enfeksiyon hastalıkları bölümleri ile kemik iliği transplantasyon üniteleriyle yakın iş birliği içinde çalışmalıdır. Tedavi planı, Tablo 2.8'de özetlenmiştir.

3. AML'nin sekonder mi yoksa de novo mu olduğu belirlenmelidir. Genellikle, sekonder AML yaşlı hastalarda daha sık görülmekte olup, de novo AML'ye göre bazı farklılıklar taşır; bu durum, prognozun daha kötü olmasına ve tedaviye daha zayıf yanıt vermesine yol açar (54). AML için gerekli tedavi planı, Tablo 2.8'de yer almaktadır.

2.8. AML' de tedavi planı.

Tedavi küratif amaçla yapılmalı İndüksiyon ve konsolisyon olmalı

Allojenik aday olan hastalar indüksiyonun erken döneminde saptanmalı

Küratif tedaviye uygun olan hastalara destek tedavisi uygulanmalı

- Kötü performans
- Ek morbiditesi olan hastalık varlığı
- İleri yaş

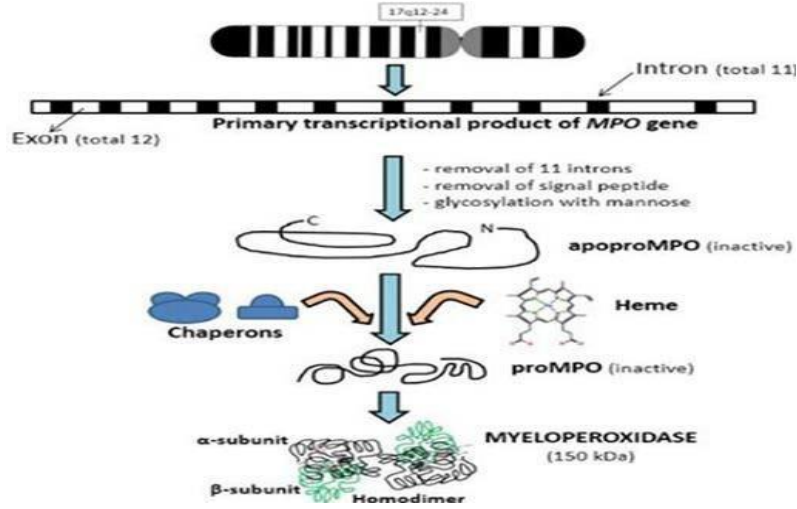
AML'li hastaların tedavisi çok yönlü olup başlıca dört grupta sıralanabilir:

- Genel önlemler ve hazırlıklar
 - Komplikasyonlar ve sorunların tedavisi
 - Kan hücresi desteği tedavisi
 - Sitotoksik ilaç tedavisi
-

2.7. Myeloperoksidaz (MPO) Enzimi

MPO, insan vücudundaki nötrofillerin ve monositlerin birincil azurofilik granüllerinde bulunan, demir içeren bir enzimdir ve inflamatuvar yanıtların önemli bir bileşenini oluşturur. MPO, 17. kromozomun uzun kolunda yer alan MPO geninde kodlanmaktadır. Enzim, iki adet 60 kD ağır alt birim ile iki adet 12 kD hafif alt birimden oluşan heterotetramerik bir yapıya sahiptir. Bu yapı, enzim aktivitesinin ve stabilitesinin sağlanmasında kritik bir rol oynar. MPO'nun her ağır alt birimine, kovalent olarak bağlı 4 veya 5 yüksek mannoz

oligosakarit yan zinciri bulunur. Bu yan zincirler, enzim fonksiyonunu etkileyebilir ve hücre içindeki yerleşimini destekleyebilir. MPO, özellikle nötrofil solunum patlaması sırasında hidrojen peroksit ve klorür anyonunu kullanarak hipokloröz asit üretimini katalize eder. Hipokloröz asit, mikroorganizmaları yok etmekte oldukça etkili bir mikrobisidal ajandır ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı yanıtında önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra, MPO, hücrenin kuru ağırlığının yaklaşık %5'ini oluşturur ve granülomonositik farklılaşmaya bağlı olarak belirli hücrelerde seçici bir şekilde eksprese edilir. MPO'nun klinik önemi, özellikle AML ve ALL arasındaki ayırıcıda ortaya çıkar. Bu enzim, AML hastalarında genellikle yüksek seviyelerde bulunurken, ALL hastalarında düşük seviyelerde tespit edilir. Bu ayırt edici özellik, tanı sürecinde önemli bir yardımcı araçtır ve lösemnin türünün belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca, MPO aktiviteleri, tedavi yanıtlarını ve hastalığın seyrini izlemek için de kullanılabilir (13, 55). FAB M0 tipi akut miyeloblastik lösemilerde, ışık mikroskopisi ile negatif MPO reaksiyonu ve miyeloid antijenleri eksprese eden erken miyeloblastlar gözlemlenir. Geleneksel ışık mikroskobu yöntemleri, blast hücrelerinde MPO aktivitesini tespit etmede zorluklar yaratır. MPO, nötrofillerin granül içeriğinde bulunarak fagolizozom veya hücre dışı ortama salınır ve bu süreç, mikroplar ve tümör hücreleri için sitotoksik bir ortam oluşturur. Monositlerin MPO aktivitesi, nötrofillerin yalnızca üçte biri kadar olduğundan, nötrofillerin bağışıklık savunmasındaki rolü daha belirgin hale gelir. Nötrofillerin oksijene bağımlı konak savunma sistemindeki merkezi rolü, MPO'nun kemoatraktan formil metionil lösil fenilalanin gibi bileşikleri üretmesiyle birleşir. Aynı zamanda, MPO'nun oto oksidanlar üreterek kemoatraktanları inaktive etme yeteneği, inflamatuvar yanıtın çeşitli yönlerini düzenlemede kritik bir işlev üstlenir. Monoklonal antikolar ile akım sitometrik analizi, MPO öncü proteininin tespit edilmesini sağlar ve akut lösemilerin %5'inden daha azını oluşturan akut sınıflandırılmayan lösemnin soyunun belirlenmesi ve kesin teşhisi için elzemdir. Sitokimyasal analizle, MPO negatif blastların AML-M0 vakalarının %20-40'ında MPO monoklonal antikoları için pozitif olabileceği görülmüştür. Bu durum, anti-MPO antikolarının, MPO'nun enzimatik olarak aktif olmayan öncü formlarını tanıyabileceğini düşündürür. MPO'nun enfeksiyona karşı savunmadaki biyolojik önemi ve yüksek doku özgüllüğü, onu klinik araştırmalarda özel bir ilgi konusu haline getirir. Normal ve lösemik granüositlerde değişken fakat genellikle yüksek miktarlarda bulunan MPO, lenfositlerde bulunmadığı için doku özgüllüğü açısından değerlidir. Bu özellikleri, MPO'yu hem tanısallık hem de prognostik bir biyomarker olarak kullanma potansiyeli taşır. Ayrıca, MPO aktivitelerinin izlenmesi, tedavi yanıtlarını değerlendirmek ve hastalığın seyrini izlemek için de önemli bir araç olabilir (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Myeloperoksidaz protein sentezinde yer alan ardışık adımlar (56).

MPO, AML'nin ayırt edici özelliklerinden biridir. Amerikan ve İngiliz grup kılavuzlarına göre, kemik iliği yaymalarında MPO pozitif blastların %3 oranında bulunması, bu lösemiye MPO pozitif olarak sınıflandırmak için yeterli kabul edilmektedir. Bu kriter, hastalığın tanısı ve sınıflandırılması açısından önemli bir referans noktasıdır. MPO'nun varlığı, miyeloid kökenli hücrelerin belirlenmesine yardımcı olur ve tedavi süreçlerinin yönlendirilmesinde önemli bir rol oynar. EGIL grubu, MPO pozitifliğini belirlemek için %10'luk bir eşik değeri kabul etmiştir. Bu kriter, kemik iliği yaymalarında MPO pozitif blastların varlığının, lösemnin tanısında ve sınıflandırılmasında belirleyici bir rol oynamasını sağlar. Bu eşik, hastalığın prognozunu ve tedavi stratejilerini etkileyen önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir (13).

2.8. Akut Myeloid Lösemnin Myeloperoksidaz Enzimi ile İlişkisi

Akut lösemide, hücre yüzey antijenlerinin ve sitogenetik özelliklerin öneminin anlaşılması, FAB sınıflamasının yetersiz kaldığının fark edilmesine yol açmıştır. Bu durum, akut lösemnin immünolojik sınıflamaları olan MIC ve EGIL sistemlerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu yeni sınıflamalar, hastalığın daha doğru bir şekilde tanımlanmasını ve prognozunun değerlendirilmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (57, 58). "EGIL Sınıflaması", AML'lerin 2 veya daha fazla miyeloid marker (MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117) ekspresyonu ile tanımlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca, ALL'ler de B-I pro-B hücreli, B-II common B hücreli ve B-III pre-B hücreli olarak üç alt gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflama, hastalığın daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesine ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu araştırma; 2019-2023 yılları arasında SANKO Üniversitesi Sani Konukoğlu Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği merkezli olarak yürütülmüştür ve 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır. Araştırma için SANKO Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul uygunluk izni alınmıştır (27.08.2024 Tarihli ve 2024/8 Sayılı).

3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evreni 2019-2023 yılları arasında SANKO Üniversitesi Sani Konukoğlu Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 18-75 yaş aralığında olan, AML tanısı alan (n=50) hastaların MPO, hemogram, C-reaktif protein (CRP), LDH, albümin, prokalsitokinin ve D-dimer testlerinin sonuçları incelenmiştir.

3.4. Verilerin Toplanması

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri ve fiziki muayene bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçları, biyokimyasal parametreler, Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edilmiştir. Elde edilen verilerle MPO aktivitesi ile diğer biyokimyasal parametrelerin ilişkileri değerlendirilmiştir.

3.5. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Bu çalışmada, hemogram parametrelerinin ölçülmesi için SYSMEX marka XN1000 model cihazda Fluorocell WDF, Fluorocell RET ve Fluorocell WNR kitleri kullanılmıştır.

Biyokimya parametrelerinin analizinde ise ABBOTT marka ALINITY C model cihaz kullanılmıştır. Alinity C ALT Reaktif Kiti ve Alinity C AST Reaktif Kiti ile karaciğer fonksiyonları değerlendirilmiştir. Alinity C Glukoz Hexokinaz Reaktif Kiti, Alinity C Kreatinin Jaffe Reaktif Kiti ve Alinity C Üre UV Reaktif Kiti kullanılmıştır. Ayrıca, Alinity C Total Kolesterol Reaktif Kiti, Alinity C yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) Kolesterol Reaktif Kiti ve Alinity C Trigliserid Reaktif Kiti kullanılarak lipid profili analiz edilmiştir. Alinity C Total Protein Reaktif Kiti ve Alinity C Albumin Reaktif Kiti ile protein seviyeleri

ve albumin miktarları ölçülmüş, Alinity C Prealbumin Kalibratör Seti ile ise prealbumin seviyeleri kalibre edilmiştir.

Koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi için SYSMEX marka CN-6000 model cihazda D-Dimer, INNOVANCE D-Dimer, Fibrinojen, Dade Thrombin Reagent ve Kalibratör kitleri kullanılmıştır.

Ek olarak, BECMAN COULTER marka NAVIOS model flow stometri cihazında Phycoerythrin kiti kullanılarak MPO analizi yapılmıştır.

3.6. Akım Sitometrik Analiz Uygulamaları

3.6.1. Akım sitometrinin hazırlanma aşaması

Beckman Coulter Navios EX model akım sitometri cihazı kullanılmıştır. Cihazın ilk kullanımından önce ve her analiz öncesinde yapılması gereken rutin işlemler gerekli koşullarda gerçekleştirilmiştir. Olası kalıntıların giderilmesi ve sistemde tıkanıklıkların önlenmesi amacıyla cihazın akış yolunu temizlemek için yıkama tüpleri yerleştirilip; açılış yıkaması gerçekleştirilmiştir. Temizlik işleminin ardından, cihazın lazer sistemlerinin düzgün çalışıp çalışmadığını kontrol etmek için flow check boncukları kullanılarak bir test yapılmıştır.

Analiz aşamasında, daha önceden tanımlanmış ve her çalışma öncesinde optimize edilen hücre okuma protokolü ya da paneli kullanılmıştır. Bu protokol, farklı hücre popülasyonlarının doğru şekilde tanımlanmasını ve ölçülmesini sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Hücresel örnekler cihaza verilerek gerekli veriler toplanmıştır. Son olarak, elde edilen hücresel veriler, Beckman Coulter tarafından geliştirilen Kaluza isimli analiz yazılımına aktarılmıştır. Hücre popülasyonlarının dağılımı, yüzey belirteçlerinin ifadesi ve diğer biyolojik parametreler yazılım aracılığıyla değerlendirilmiştir.

3.6.2. Akım sitometri örnek hazırlama işlem basamakları

Her bir hastadan alınan 100 µL'lik kan örnekleri, ayrı akım sitometri tüplerine dağıtılmıştır ve her örnek için iki adet test tüpü kullanılmıştır. İlk tüpe, her biri 5 µL yüzey belirteçleri eklenmiştir. İkinci tüpe ise 5 µL MPO-PE belirteci ilave edilmiştir.

Her hasta örneği için iki tüp hazırlanarak, ilk tüpte yüzey belirteçleri ile boyama işlemi gerçekleştirilmiştir. İkinci tüpte ise hücre içi belirteçlerle boyama yapılabilmesi amacıyla permeabilizasyon işlemi uygulanmıştır. Yüzey boyamasına ait tüpe önce belirteçler ardından 100 µL kan örneği eklenmiştir. Hücre içi boyama için ayrılan tüpe ise önce kan örneği, sonra hücre zarını sabitleyici solüsyon 1 ilave edilerek vortex cihazında karıştırılmıştır. Ardından her iki tüp 20 dakika süreyle inkübasyona bırakılmıştır.

Bu sürecin ardından, ilk tüpteki örneklere 0,5 mL lizis solüsyonu, ikinci tüpte ise antikor ilavesinden sonra 100 µL permeabilizasyon solüsyonu eklenmiştir. Her iki tüpte de oluşan karışımlar karanlık ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası, yüzey boyamasının yapıldığı tüpe 2 mL hücre yıkama solüsyonu eklenip ikinci tüp doğrudan santrifüje alınmıştır. Her iki tüp 1500 rpm'de 5 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüj edildi ve üst faz uzaklaştırılmıştır. İlk tüpte bu santrifüj işlemi üç kez tekrarlanarak yıkama adımları tamamlanmıştır. İkinci tüpe ise eritrositleri parçalayıcı solüsyon 2 eklendi ve karışım 10 dakika boyunca karanlıkta inkübe edilmiştir. Ardından bu tüpe de 2 mL hücre yıkama solüsyonu ilave edilerek ilk tüpte olduğu gibi santrifüj edilip üst faz uzaklaştırılmıştır.

Tüm bu işlem adımlarının tamamlanmasının ardından, her iki tüpe 1 mL isoflow solüsyonu eklenerek örnekler analiz için hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan örnekler Beckman Coulter markasına ait Navios model akım sitometri cihazında çalışılıp her bir tüpte yaklaşık 50.000 hücre sayımı gerçekleştirilmiştir.

3.7. İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin dağılım özellikleri; görsel inceleme yöntemleri olan histogram ve Q-Q grafiklerine ek olarak, Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, sayısal değişkenlerin parametrik olmayan özellik göstermesi nedeniyle Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman korelasyon katsayısı esas alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7.1. Araştırmanın Değişkenleri

- Bağımlı değişken: Etkilenecek değişken AML hastaları
- Bağımsız değişken: Etkileyen değişken MPO Profili
- Çalışmanın bağımlı/bağımsız değişkenleri

Dahil Edilme Kriterleri

- 18-75 yaş aralığı olan hasta grubu
- AML tanılı olması

Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- AML tanısı olmayan hastalar

Çalışmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

- Yaş, Cinsiyet, Klinik Bulgular
- MPO

3.7.2. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği

SANKO Üniversitesi Sani Konukoğlu Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde gelmiş AML tanılı hastaları olan 18-75 yaş arası kadın-erkek bireylere genellenebilir.

3.8. Araştırmanın Etik Boyutu

SANKO Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (EK-1) kararı alınmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 25 erkek (%50) ve 25 kadın (%50) olmak üzere toplam 50 yetişkin hasta dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalamaları 51 yıl (min:20, maks:74) olarak bulundu. Çalışmamızda tüm hastaların MPO, eritrosit (RBC), beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), trombosit (PLT), ortalama eritrosit hemoglobin içeriği (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozonofil, kreatinin, üre, ürik asit, ALT, AST, ALP, LDH, GGT, direkt bilirubin, total bilirubin, albumin, total protein, CRP, prokalsitonin, PT (sn), PT (%), PT INR, aPTT, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri incelendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların biyokimyasal verileri.

	Ortalama	Standart sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
MPO	41,32	28,95	35,65	1,20	95,00
RBC	3,36	1,06	3,09	1,65	6,87
WBC	3,67	3,13	2,59	,19	19,10
HGB	10,04	2,63	9,60	5,30	18,10
HCT	29,81	7,47	29,20	16,10	52,30
PLT	76,57	58,22	60,00	13,00	211,50
MCH	32,36	8,85	31,00	21,15	89,80
MCHC	33,58	1,74	33,40	29,90	38,29
MCV	92,81	9,66	92,85	69,90	122,20
RDV	17,37	9,47	15,55	7,90	69,30
Nötrofil	2,27	2,40	1,72	0,00	11,11
Lenfosit	1,39	0,99	1,10	0,12	3,89
Monosit	0,39	0,28	0,36	0,01	0,95
Bazofil	0,06	0,14	0,01	0,00	0,89
Eozinofil	0,08	0,14	0,02	0,00	0,65
CRP	71,30	85,56	30,95	2,80	324,50
LDH	256,66	135,22	225,50	94,00	690,00
Albumin	38,76	8,82	39,00	21,00	77,00
Prokalsitonin	0,26	0,23	0,16	0,01	0,90
D-Dimer	3,74	2,80	3,51	0,11	11,00
Febril Nötropeni	5358,16	11115,74	2220,00	0,00	61100,00

Araştırmamızda verilerini incelediğimiz AML hastalarımıza iki farklı gruplandırma uygulandı. İlk gruplandırılmada (A Grubu) 8 alt grup oluşturulurken, ikinci gruplandırılmada (B Grubu) 2 alt grup oluşturuldu. Gruplandırılmalar yapılırken; A Grubunda hasta sayıları ve MPO aktiviteleri baz alınırken; B Grubunda literatürde belirtilen cut-off değerleri kullanıldı. (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hasta grupları.

Ana gruplar	Alt gruplar	Kişi sayısı	MPO değeri aralığı
A Grubu	1. Grup	6 (%12,0)	0-9,9 ng/mL
	2. Grup	7 (%14,0)	10-19,9 ng/mL
	3. Grup	9 (%18,0)	20-29,9 ng/mL
	4. Grup	5 (%10,0)	30-39,9 ng/mL
	5. Grup	7 (%14,0)	40-59,9 ng/mL
	6. Grup	5 (%10,0)	60-69,9 ng/mL
	7. Grup	6 (%12,0)	70-89,9 ng/mL
	8. Grup	5 (%10,0)	90-99,9 ng/mL
B Grubu	1. Grup	22 (%44,0)	46,3 ng/mL
	2. Grup	28 (%56,0)	46,3 ng/mL

A Grubu 8 alt gruptan oluşturuldu. 1. Grubun yaş ortalaması 59 (min:31, max:74), 2. Grubun yaş ortalaması 48 (min:29, max:63), 3. Grubun yaş ortalaması 55 (min:27,max:70), 4.Grubun yaş ortalaması 54 (min:38,max:62), 5. Grubun yaş ortalaması 47 (min:20,max:74), 6. Grubun yaş ortalaması 44 (min:30,max:53), 7. Grubun yaş ortalaması 49 (min:32,max:69), 8. Grubun yaş ortalaması 54 (min:45,max:70) olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. A Grubu hastaların yaş ve cinsiyetleri.

Ana grup	Alt gruplar	Kişi sayısı	Yaş ortalaması (Standart Sapma)	Kadın	Erkek
A Grubu	1.Grup	6 (%12,0)	59 (19)	5	1
	2.Grup	7 (%14,0)	48 (15)	2	5
	3.Grup	9 (%18,0)	55 (16)	4	5
	4.Grup	5 (%10,0)	54 (12)	4	1
	5.Grup	7 (%14,0)	47 (17)	3	4
	6.Grup	5 (%10,0)	44 (8)	3	2
	7.Grup	6 (%12,0)	49 (18)	2	4
	8.Grup	5 (%10,0)	54 (10)	2	3

A Grubu hastalarına ait biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.4'te belirtildi.

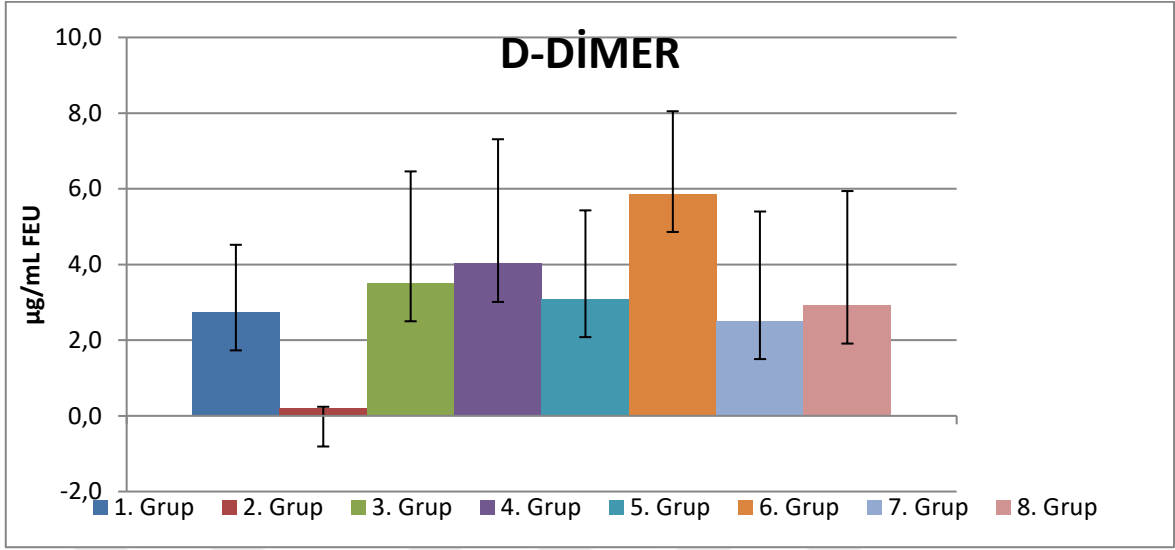
Alt gruplar arasında özellikle WBC, PLT, LDH ve D-dimer gibi parametrelerde farklılıklar gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



Tablo 4.4. A grubu hastalarının biyokimyasal verileri.

	1. Grup		2. Grup		3. Grup		4. Grup		5. Grup		6. Grup		7. Grup		8. Grup	
	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.
MPO ng/mL	3,27	1,64	15,71	1,45	21,82	1,32	34,26	2,64	45,67	4,09	63,76	3,62	78,18	4,87	92,20	2,59
RBC 10 ⁶ /µL	2,96	1,02	3,78	1,50	3,34	0,98	3,24	0,35	3,18	0,96	3,28	1,49	3,90	1,18	3,07	0,78
WBC 10 ³ /µL	1,60	1,17	3,81	1,69	4,57	5,74	3,89	2,86	5,10	2,77	4,48	2,09	3,36	2,04	1,71	1,02
HGB g/dL	9,37	3,60	10,50	2,26	10,01	2,59	9,80	0,84	9,60	1,93	11,29	3,66	11,08	3,70	8,66	1,71
HCT %	27,98	10,80	31,06	6,13	28,38	4,80	30,36	2,24	28,39	6,83	33,64	10,75	33,77	10,60	25,68	5,05
PLT 10 ³ /µL	46,33	23,10	85,44	70,30	67,67	56,25	90,20	63,83	68,86	57,68	110,90	84,85	86,00	69,92	68,00	31,79
MCH pg	30,65	2,59	31,20	2,19	30,00	4,36	30,48	0,97	39,71	22,16	34,87	4,93	30,10	2,38	32,12	1,51
MCHC g/dL	33,45	0,47	33,75	1,14	34,12	2,73	32,42	1,33	33,67	1,92	33,54	1,05	33,42	1,64	33,82	2,35
MCV fL	91,65	7,54	92,51	6,64	90,28	9,57	92,84	6,15	92,13	8,18	98,89	22,89	91,83	5,48	95,24	7,07
RDV %	15,53	3,28	16,46	3,87	17,57	10,26	17,50	6,80	14,63	5,92	13,21	1,90	25,35	21,86	18,78	3,57
Nötrofil 10 ³ /µL	0,84	0,70	2,78	2,30	1,41	1,13	4,26	3,40	1,53	1,42	2,02	1,61	3,11	2,30	3,16	4,72
Lenfosit 10 ³ /µL	0,65	0,58	1,45	1,03	1,47	0,85	1,34	0,94	0,70	0,61	2,15	1,14	1,93	1,12	1,65	1,19
Monosit 10 ³ /µL	0,32	0,36	0,39	0,31	0,27	0,25	0,64	0,22	0,34	0,22	0,42	0,29	0,54	0,27	0,34	0,29
Bazofil 10 ³ /µL	0,03	0,04	0,05	0,07	0,18	0,29	0,06	0,05	0,03	0,05	0,03	0,03	0,05	0,06	0,03	0,05
Eozinofil 10 ³ /µL	0,07	0,16	0,04	0,05	0,12	0,15	0,20	0,26	0,03	0,05	0,16	0,16	0,04	0,04	0,01	0,01
CRP mg/L	109,13	65,20	126,71	149,92	43,48	63,49	21,45	14,00	91,43	78,81	27,06	18,65	57,02	57,82	81,46	112,20
LDH U/L	257,67	75,88	336,14	157,85	196,89	89,31	282,2	233,63	222,57	62,58	200,80	67,43	320,83	172,26	252,80	171,27
Albumin g/L	37,67	7,09	39,43	6,29	43,89	14,21	36,80	6,30	33,71	8,24	39,80	3,35	38,50	8,12	38,20	8,87
Prokalsitonin ng/mL	0,18	0,20	0,19	0,05	0,35	0,31	0,16	0,15	0,31	0,30	0,29	0,24	0,34	0,30	0,15	0,05
D-Dimer mg/L	2,73	1,79	5,51	3,05	3,50	2,96	4,01	3,30	3,08	2,35	5,86	2,19	2,50	2,90	2,91	3,03
Febril Nötropeni n/mm ³	3056,67	5763,4	10631,4	22325,13638,75	6384,6	6176,0	3817,52	1527,1	1419,27	11642,0	20705,1	4180,0	2379,75	3164,00	4731,27	

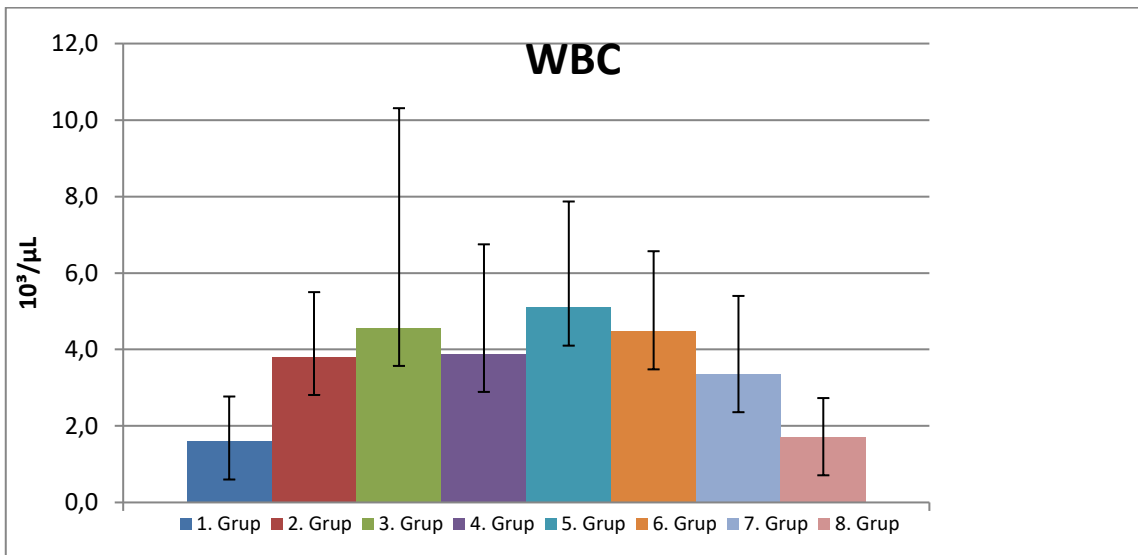
A grupları arasında D-Dimer düzeyleri karşılaştırıldı ve Şekil 4.1.'de gruplara ait ortalamaları ve standart sapmaları gösterildi.



Şekil 4.1. Gruplara göre D-Dimer ortalamaları ve standart sapmaları.

D-Dimer değerleri, gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. En düşük ortalama D-Dimer düzeyi 2. Grupta saptanırken, en yüksek ortalama ise 6. grupta belirlendi. A Gruplarında bireyler arası D-Dimer düzeylerinde belirgin bir farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

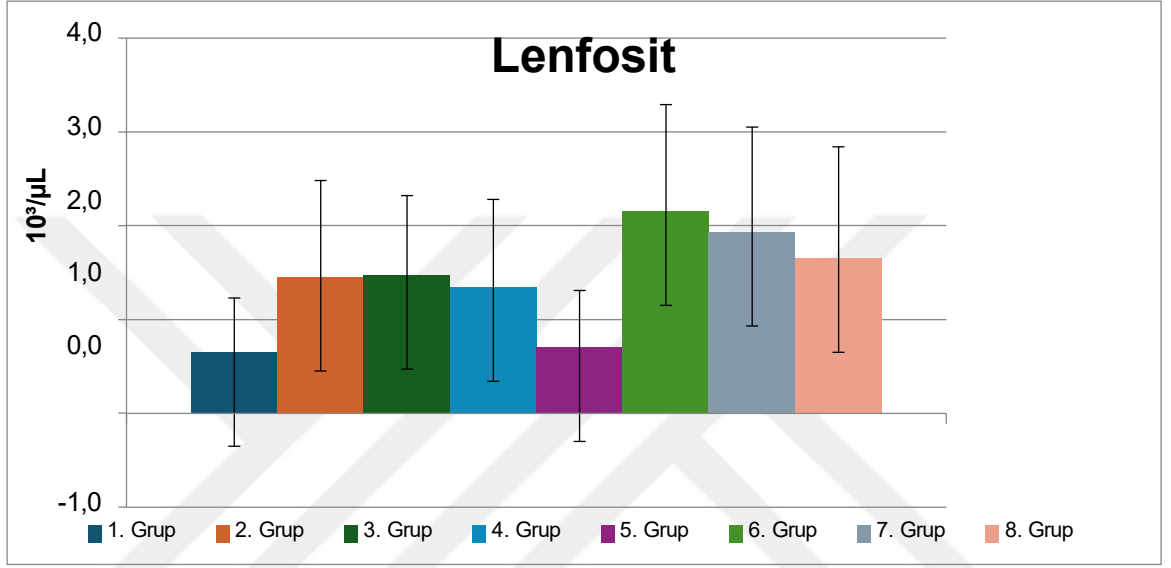
A grupları arasında WBC düzeyleri karşılaştırıldı ve Şekil 4.2.'de gruplara ait ortalamaları ve standart sapmaları gösterildi.



Şekil 4.2. Gruplara göre WBC ortalamaları ve standart sapmaları.

WBC değerleri, gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. En düşük ortalama WBC düzeyi 1. Grupta saptanırken, en yüksek ortalama ise 5. grupta belirlendi. A Gruplarında bireyler arası WBC düzeylerinde belirgin bir farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

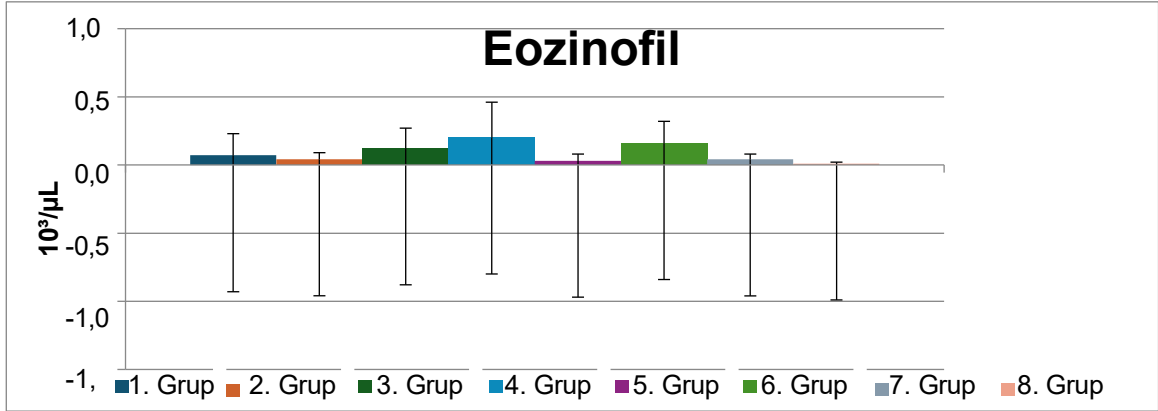
Çalışmada yer alan bireylerde, gruplar arasında lenfosit düzeylerinin dağılımı karşılaştırılmış ve sonuçlar Şekil 4.3.'te sunulmuştur.



Şekil 4.3. Gruplara göre lenfosit ortalamaları ve standart sapmaları

En düşük ortalama lenfosit düzeyi 1. Grupta saptanırken, en yüksek ortalama ise 6. grupta belirlendi. Ancak yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar arasında lenfosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

A Grubu hastalarında, sekiz farklı alt grup arasında eozinofil düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Şekil 4.4.'te sunulmuştur.



Şekil 4.4. A Grubu hastalarında alt gruplara göre eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin dağılımı. En düşük ortalama eozinofil düzeyi 5. Grupta saptanırken, en yüksek ortalama ise 4. grupta belirlendi Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, gruplar arasında eozinofil düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

B Grubu 2 alt gruptan oluşturuldu. 1. Grubun yaş ortalaması 54 (min:27, max:74), 2. Grubun yaş ortalaması 49 (min:20, max:74) olarak bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. B Grubu hastaların yaş ve cinsiyetleri.

Ana grup	Alt gruplar	Kişi sayısı	Yaş ortalaması (Standart sapma)	Kadın	Erkek
B Grubu	1. Grup	11 (%44)	54 (16)	11	11
	2. Grup	11 (%44)	49 (14)	14	14

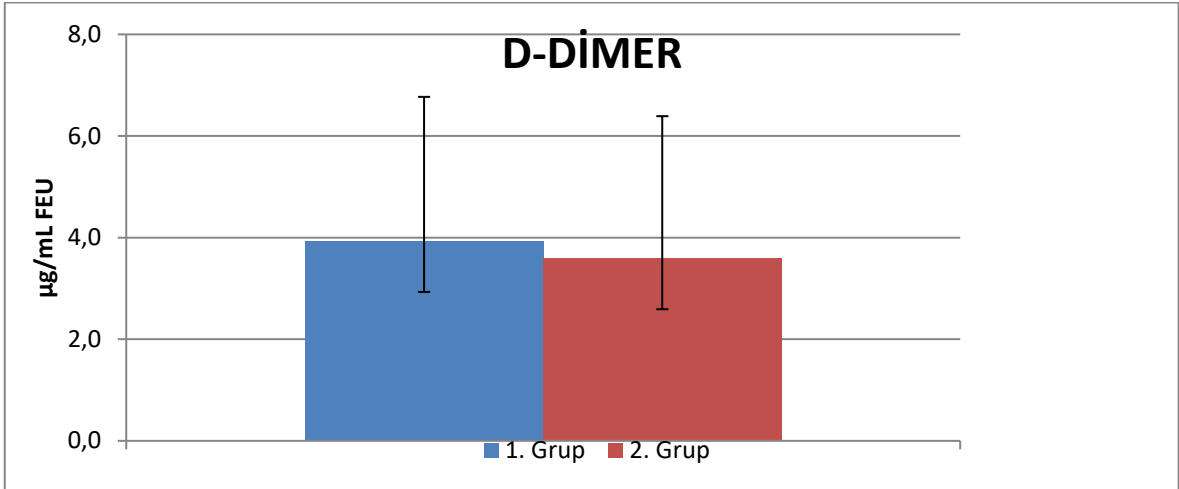
B Grubu hastalarına ait biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.6'da sunulmuştur. Analiz edilen parametreler; MPO, RBC, WBC, HGB, HCT, PLT, MCH, MCHC, MCV, RDW, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil, CRP, LDH, albümin, prokalsitonin, D-dimer ve febril nötropeni olarak sıralanmıştır.

Tablo 4.6. B Grubu hastalarının biyokimyasal verileri.

	1. Grup		2. Grup	
	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.
MPO ng/mL	14,82	7,83	62,14	21,24
RBC 10³/μL	3,38	1,17	3,34	1,00
WBC 10³/μL	3,52	3,90	3,80	2,42
HGB g/dL	9,99	2,70	10,09	2,61
HCT %	29,12	7,01	30,35	7,90
PLT 10³/μL	67,50	54,59	83,70	60,94
MCH pg	30,56	3,24	33,78	11,36
MCHC g/dL	33,82	1,83	33,40	1,67
MCV fL	91,36	7,87	93,96	10,86
RDV %	16,66	6,90	17,93	11,18
Nötrofil 10³/μL	1,69	1,66	2,73	2,79
Lenfosit 10³/μL	1,24	0,89	1,51	1,07
Monosit 10³/μL	0,32	0,29	0,45	0,26
Bazofil 10³/μL	0,10	0,20	0,04	0,05
Eozinofil 10³/μL	0,08	0,13	0,08	0,14
CRP mg/L	87,87	102,21	58,28	69,00
LDH U/L	257,77	123,14	255,79	146,25
Albumin g/L	40,77	10,38	37,18	7,18
Prokalsitonin ng/mL	0,25	0,23	0,26	0,24
D-Dimer mg/L	3,93	2,84	3,59	2,80
Febril Nötropeni n/mm³	5803,33	13578,92	5024,29	9099,95

B Grubu hastalarına ait biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.6'da sunulmuştur.

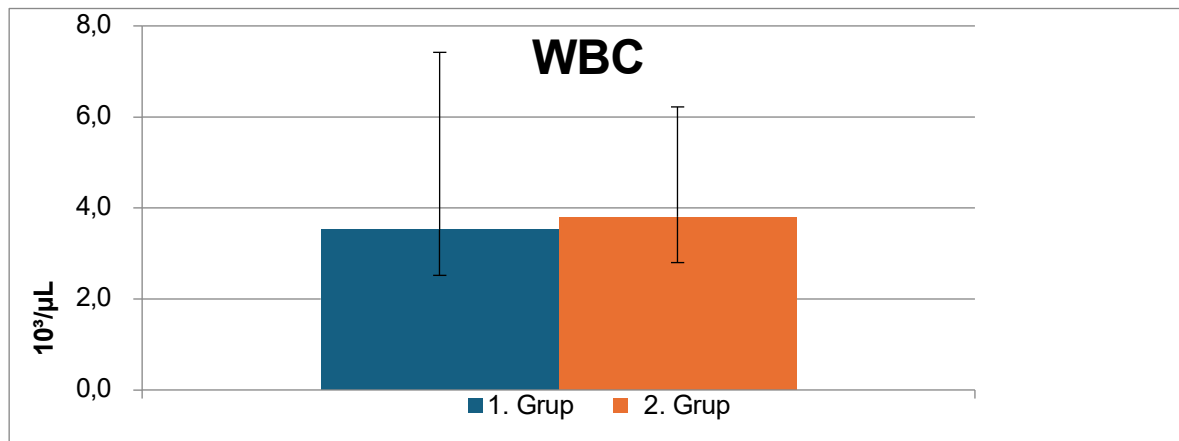
B Grubu hastalarında, iki farklı alt grup arasında D-dimer düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Şekil 4.5.'te sunulmuştur.



Şekil 4.5. B Grubu hastalarında 1. ve 2. alt grupların D-dimer (µg/mL FEU) düzeylerinin karşılaştırılması.

B Grubu hastalarının 1. ve 2. alt gruplarındaki D-dimer düzeyleri karşılaştırıldığında, her iki grubun D-dimer ortalamalarının benzer olduğu görülmektedir. Gruplar arası ortalamalar yakın olmakla birlikte, standart sapma değerlerinin yüksek olması bireylerarası varyasyonun belirgin olduğunu göstermektedir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, D-dimer düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.5).

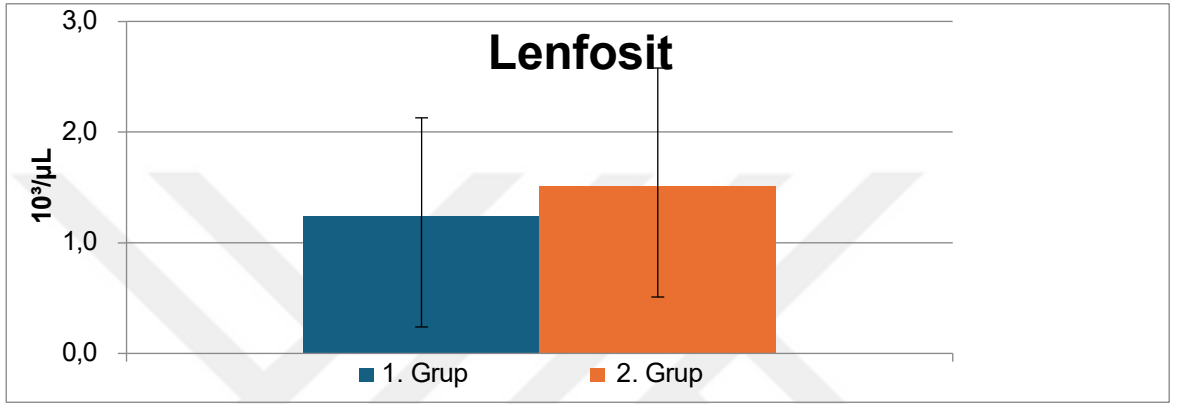
B Grubu hastalarında, iki farklı alt grup arasında WBC düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Şekil 4.6.'da sunulmuştur.



Şekil 4.6. B Grubu hastalarında 1. ve 2. alt grupların WBC düzeylerinin karşılaştırılması.

B Grubu hastalarının 1. ve 2. alt gruplarındaki WBC düzeyleri karşılaştırıldığında, her iki grubun WBC ortalamalarının benzer olduğu görülmektedir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, WBC düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.6).

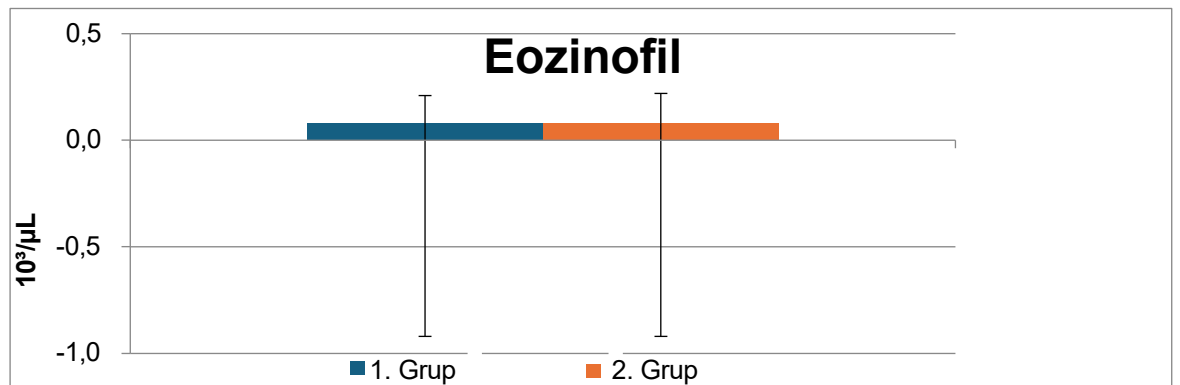
B Grubu hastalarında, iki farklı alt grup arasında lenfosit düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Şekil 4.7.'da sunulmuştur.



Şekil 4.7. B Grubu 1. ve 2. alt grup hastalarında lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin karşılaştırılması.

B Grubu hastalarının lenfosit düzeyleri karşılaştırıldığında, yapılan istatistiksel analizler sonucunda, lenfosit düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.7).

B Grubu hastalarında, 1. ve 2. alt grupların eozinofil düzeyleri karşılaştırılmıştır (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. B Grubu hastalarında 1. ve 2. alt grupların eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$) düzeylerinin karşılaştırılması.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, iki grup arasında eozinofil düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik kök hücrelerin malign transformasyonu ile seyreden ve biyolojik-klinik heterojenitesi yüksek olan bir hematolojik malignitedir (60). Standart indüksiyon tedavileriyle sağlanan remisyon şansı arttıkça, tedaviye eşlik eden komplikasyonların doğru yönetimi daha da kritik hâle gelmiştir. Bu komplikasyonların başında, ağır ve uzamış kemoterapi kaynaklı nötropeni zeminde gelişen febril nötropeni (FN) yer alır. FN yalnızca morbidite ve mortaliteyi yükseltmekle kalmaz, aynı zamanda tedavi gecikmelerine ve doz azaltımlarına yol açarak sağkalım üzerinde dolaylı olumsuz etkilere neden olabilir (61, 62) . Bu bağlamda, FN gelişimini öngörececek biyobelirteçlerin tanımlanması klinik karar süreçlerini güçlendirme potansiyeline sahiptir. Myeloperoksidaz (MPO), granülositik farklılaşmanın belirgin bir göstergesi ve AML tanısında yaygın kullanılan bir belirteçtir; akım sitometri veya sitokimya ile ölçülen %20 üzeri pozitiflik çoğu çalışmada tanısal eşik olarak kabul edilir (63-65) . Bununla birlikte, MPO'nun enfeksiyöz komplikasyonlar ve özellikle FN üzerindeki öngörücü rolü konusunda literatür net değildir (66-68) . AML'deki immün belirteç markırlar modern tedavi protokollerinin kullanılmasında yol gösterici bir araçtır. Hücre yüzey markırları gen tedavisi gibi yeni jenerasyon tedavilerin uygulamasında da önemli bir araçtır ve hematopoietik kök hücrenin tanımlanması ve izolasyonunda katkı sunar (64).

Akım sitometri ile immün fenotiplemenin gelişmesi ile normal blastik hücreler aynı anda birçok markır ile işaretlenerek boyanabilmektedir. Bu durum hücre karakterizasyonu ve kantitasyonunu mümkün kılmıştır. Bu şekilde, myeloid hücrelerin indiferansiye (erken) evreleri kolaylıkla ve daha net olarak ayırt edilebilmektedir. Özellikle, indiferansiye AML tanısında hücre içi MPO ve onunla ilişkili inaktif öncüllerinin gösterilmesinde kolaylık sağlar. Son yıllarda sitoplazmada lokalize, oldukça erken farklılaşma evrelerinde eksprese edilen, pek çok tanımlayıcı yüzey belirleyicisi kullanıma sunulmuştur. Bu amaçla granülo-monositer seri için MPO iyi bir göstergedir. Ayrıca AML hastalarında MPO ekspresyonu hastalığın prognozunun takibinde kullanılan önemli parametrelerden birisidir.

Hematolojik malignitesi bulunan hastalar, hem primer hastalığın kendisine hem de uygulanan kemoterapötik ajanlara sekonder olarak gelişen ağır nötropeni nedeniyle ciddi enfeksiyonlara karşı yüksek derecede duyarlılık göstermektedirler. Nötropenik bireylerde immün yanıtın baskılanması ve inflamatuvar cevabın belirgin şekilde azalması sonucunda enfeksiyonların klasik klinik bulguları sıklıkla maskelenmekte, bu nedenle tanı koymada zorluk yaşanabilmektedir. Bu hasta grubunda enfeksiyonun ilk ve çoğu zaman tek belirgin bulgusu ateş olup, febril nötropeni tablosu enfeksiyon varlığının en erken göstergesi olarak

kabul edilmektedir. Febril nötropenik olgularda mortalite oranlarının en önemli belirleyicisi enfeksiyonlardır. Bu nedenle febril nötropeni gelişen hastalarda, olası mortaliteyi azaltmak amacıyla, uygun geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisinin gecikmeksizin başlanması kritik öneme sahiptir. Klinik gözlemler ve epidemiyolojik veriler, febril nötropenik olgularda özellikle erken dönemde ortaya çıkan enfeksiyonların etiyolojisinde çoğunlukla bakterilerin rol aldığını ve bu hasta grubunda görülen enfeksiyon ilişkili ölümlerin büyük bir bölümünün bakteriyel patojenlerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarının sonuçları, enfeksiyon ile doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80 arasında, solid tümörlü hastalarda ise yaklaşık %50 oranında seyrettiğini göstermektedir (69, 70). Bununla birlikte, son yıllarda hematolojik maligniteye sahip hastalarda çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların görülme sıklığı giderek artmakta olup, bu durum klinik yönetimde ciddi bir sorun teşkil etmektedir (71-76). Antibiyotik direnç oranlarındaki bu yükseliş, klasik ampirik antibiyoterapi protokollerinin söz konusu hasta grubunda her zaman yeterli düzeyde etkinlik göstermemesine yol açmakta ve tedavi yaklaşımlarında yeni stratejilerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (77, 78).

Mevcut çalışmamızda; AML tanısı almış hastalarda MPO aktivitelerinin FN gelişimiyle ilişkisini inceledik ve MPO ile FN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bulgularımız, MPO'nun AML'de tanısal ve kısmen prognostik değerinin desteklendiği, ancak FN gibi multifaktöriyel bir komplikasyonun öngörüsünde bağımsız bir belirteç olarak yetersiz kaldığı yönündeki literatür eğilimiyle uyumludur. Türkiye'de ve dünyada farklı örneklem büyüklükleri ve yöntemlerle yürütülen çalışmalardan oluşan geniş bir kanıt gövdesi, MPO'nun FN öngörüsündeki sınırlı rolünü istikrarlı biçimde tekrar etmektedir.

Ulusal veriler, MPO'nun daha çok tanısal ve prognostik ekseninde konumlandığını, FN ile doğrudan ilişkisinin gösterilemediğini ortaya koymaktadır. Cömert ve arkadaşları tarafından 82 hasta üzerinde yapılan çalışma, indüksiyon sonrası FN oranını yüksek saptamış ve FN gelişiminde temel belirleyicinin nötropeni süresi olduğunu vurgulamıştır (62). MPO değerlendirilmemiş olsa da bu bulgu, bizim çalışmamızda da MPO'dan bağımsız olarak FN'nin esasen nötropeni süresiyle belirlendiği izlenimiyle çakışmaktadır. Benzer şekilde Bulut'un 70 hastanın bulunduğu popülasyon üzerinde tamamladığı çalışma, FN süresini etkileyen demografik ve klinik faktörlerin altını çizmiş; MPO çalışılmamış olsa da FN'nin multifaktöriyel doğasına işaret etmiştir (79). Akım sitometri ile MPO'nun tanısal katkısını inceleyen Erbay Sır, 45 olguda %78 pozitiflik oranı bildirirken MPO ile FN arasında ilişki bulamamıştır (80). Bizim çalışmamızda da AML tanısı almış hastalarda MPO düzeyleri ile febril nötropeni gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Kaya ve arkadaşlarının 2018 yılında Hacettepe Tıp Fakültesi

Dergisi 'nde yayımladıkları retrospektif çalışmada, 102 hastada MPO pozitifliği sağkalımla ilişkili bulunmuş, ancak enfeksiyon komplikasyonlarıyla korelasyon saptanmamıştır (81). Bizim çalışmamızda ise MPO düzeylerinin sağkalım ve enfeksiyon komplikasyonları ile olası ilişkisi değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Üsküdar Üniversitesi'nde Teke ve arkadaşlarının 100 AML hastasında gerçekleştirdikleri çalışmada flow sitometrik immünofenotipleme tanısal açıdan değerli olduğu, ancak prognoz tayininde tek başına belirleyici olmadığı gösterilmiştir. (82). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yalnızca immünofenotip bulgularının değil, biyokimyasal bir belirteç olan MPO düzeylerinin değerlendirilmesinin ek bilgi sağlayabileceği düşünülmüştür. Özellikle MPO'nun prognoz belirlenmesinde ve febril nötropeni gelişimi ile ilişkisinin ortaya konmasında, klinik ve moleküler verilerle birlikte ele alındığında daha kapsamlı bir öngörü sunabileceği görülmektedir. Bununla uyumlu şekilde, farklı merkezlerden bildirilen pek çok çalışma ve tez (örneğin 90 hastanın bulunduğu bir çalışmada FN insidansının yüksek bulunduğu ve süresinin belirleyici olduğunun gösterildiği Uludağ Üniversitesi verisi (83) gibi) aynı yönü işaret etmektedir: MPO, AML'nin biyolojisini ve alt tiplenmesini yansıtan yararlı bir belirteçtir; buna karşın FN gelişimi, MPO'dan ziyade tedaviye bağlı immünoşüpresyonun derinliği ve süresi, eşlik eden klinik koşullar ve destek tedavisi uygulamalarıyla şekillenir.

Uluslararası kanıtlar da aynı doğrultudadır. Klasik bir çalışma olarak kabul edilen Wang ve arkadaşları, yaklaşık 200 olguluk bir çalışmada MPO pozitifliğinin prognoz açısından elverişli bir işaret olduğunu bildirmiş, ancak FN ile ilişki göstermemiştir (64). Bizim çalışmamızda da MPO düzeylerinin prognostik göstergeler ile ilişkisi değerlendirilmiş, ancak febril nötropeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Saygılı ve arkadaşları çalışmaya; 40 sağlıklı gönüllü, 34 KLL ve 28 MM hastası dahil edilmiştir. Homozigot GG genotipine sahip bireylerde, hem KLL hem de MM hastalarında MPO aktiviteleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark özellikle KLL hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda ise MPO düzeylerinin febril nötropeni gelişimi ile olası ilişkisi analiz edilmiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ortaya konulamamıştır. Leukemia Research'te Bras ve arkadaşları, 100'den fazla olguda %20 üzeri MPO pozitifliğini güçlü bir tanısal kriter olarak önermiş, yine FN ile bağ kurmamıştır (65). Bizim çalışmamızda da MPO düzeyleri ile febril nötropeni arasındaki potansiyel ilişki değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Haematologica'da Béné ve arkadaşları, 80 olguluk çok merkezli çalışmada akım sitometri ile MPO ölçümünü tanısal standart olarak konumlandırılmış, enfeksiyon komplikasyonlarıyla korelasyon saptanamamıştır (85). Bizim çalışmamızda da

MPO düzeylerinin enfeksiyon komplikasyonlarıyla ilişkisi analiz edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. JCO'da Weinberg ve arkadaşları 150'den fazla hastada MPO yüksekliğini daha iyi sağkalımla ilişkilendirirken, FN açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (86). Bizim çalışmamızda da MPO düzeyleri ile febril nötropeni arasındaki olası ilişki değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Oncotarget'taki 95 olguluk çalışmada Zhou ve arkadaşları MPO'yu prognoz belirleyici olarak rapor etmiş, FN ile ilişki bulmamıştır (87). Jung ve arkadaşları 85 olguda MPO yüksekliği ile daha iyi kemoterapi yanıtını ilişkilendirirken FN gelişim oranlarının MPO'dan bağımsız seyrettiğini göstermiştir (66). Cairolı ve arkadaşlarının 300 olguluk geniş çalışması, MPO pozitifliğinin sağkalımı olumlu etkilediğini, ancak FN insidansına etki etmediğini ortaya koymuştur (67). Biyolojik arka planı özetleyen bir derlemede Rosenbauer ve arkadaşları, MPO'nun lösemogenez ve farklılaşma biyolojisindeki kritik rolünü vurgulamakla birlikte, klinik enfeksiyon riskinin MPO'dan çok kemoterapiyle indüklenen immünsüpresyon ve bariyer bütünlüğü kaybı gibi süreçlerle bağlantılı olduğunu not etmiştir (68). Diğer uluslararası katkılar (Leukemia'da Lopez (88); Blood Advances'ta Smith (61); Cancer Research'te Kim (89); Chinese Medical Journal'da 120 hastalık Liu çalışması (90)) farklı metodolojilere, örneklem büyüklüklerine ve klinik spektrumlara rağmen aynı kalıbı tekrar eder: MPO, AML'de tanı ve özellikle prognoz boyutunda anlamlıdır; FN öngörüsünde bağımsız değildir. Bizim çalışmamızda da MPO düzeylerinin febril nötropeni gelişimi ile olası ilişkisi analiz edilmiş, ancak uluslararası literatürdeki benzer bulgularla uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bu tutarlı ayrışmayı açıklayan birkaç metodolojik ve biyolojik gerekçe vardır. İlk olarak FN, çok etkenli bir sendromdur. Kemoterapi şemasının yoğunluğu ve türü, nötropeni derinliği ve süresi, mukozit şiddeti, santral venöz kateter varlığı, kolonizasyon durumu, profilaktik antibiyotik/antifungal kullanımı, yaş ve komorbiditeler gibi değişkenler FN riskini belirgin biçimde etkiler. Bu parametreler çoğu çalışmada MPO'dan daha güçlü belirleyicilerdir ve çok değişkenli modellerde MPO'nun etkisini gölgeleyebilir. İkinci olarak MPO ölçüm teknikleri ve raporlama biçimleri heterojendir: bazı çalışmalarda yüzde pozitiflik eşiği kullanılırken, bazıları ortalama floresan şiddeti (MFI) gibi yarı-kantitatif ölçümler raporlar; sitokimya ile akım sitometri arasında da duyarlılık/özgüllük farkları bulunur. Eşik olarak kullanılan %20 pozitiflik, alt tiplerin biyolojisini ayırtmada yararlı olsa da FN gibi dinamik ve tedaviye bağlı bir sonlanımın öngörüsünde duyarlı olmayabilir. Üçüncü olarak MPO, blast hücre farklılaşmasını yansıtır; oysa FN riskini belirleyen pratik ölçüt, tedavi sonrası mutlak nötrofil sayısının düşüklüğü ve fonksiyonel bozukluğudur. Blasta ait MPO ekspresyonunun yüksekliği, tedavi sonrasında dolaşımdaki olgun nötrofillerin sayısı ya da

fonksiyonu hakkında doğrudan bilgi vermez. Başka bir deyişle, MPO'nun AML biyolojisindeki "farklılaşma belirteci" rolü, FN'nin "tedavi ve konak faktörlerine bağlı immünsüpresyon sendromu" doğasıyla aynı ekseninde değildir. Dördüncü olarak, çalışma tasarımlarının çoğu retrospektiftir ve destek tedavi protokollerindeki kurumlar arası ve zaman içi farklılıklar (örneğin florokinolon profilaksisi uygulamaları, G-CSF kullanımı, antifungal profilaksi stratejileri) MPO–FN ilişkisini saptamada ölçüm yanlılığına veya karıştırıcı etkilere yol açabilir. Son olarak hasta sayıları ve olay sayıları kimi çalışmalarda sınırlıdır; küçük örneklem düşük etkinin saptanamamasına neden olabilir. Buna rağmen, bilinen örneklem büyüklükleri üzerinden bakıldığında yalnızca bu derlemede anılan çalışmaların toplamında en az 1900'ün üzerinde hasta değerlendirilmiştir; bu geniş hasta havuzu, "MPO FN'nin bağımsız öngörücüsü değildir" sonucunun rastlantısal bir bulgu olma ihtimalini azaltmaktadır.

Mevcut çalışmamızın bulguları, yukarıda özetlenen yöntemsel ve biyolojik çerçeveye uyumludur. MPO ile FN arasındaki ilişkinin saptanamamış olması, MPO'nun AML'deki yerini küçültmek anlamına gelmez; aksine, MPO'nun asıl gücü tanısal doğrulama, alt tip ayrımı ve belirli çalışmalarda sağkalım/tedavi yanıtı öngörüsünde görünür olmaktadır. Ulusal çalışmalarda (örneğin 102, 60 ve 54 hastalık kohortlarda) ve uluslararası büyük çalışmalarda (örneğin n=150'nin üzerinde JCO verisi, n=300 Blood kohortu) MPO'nun prognozla ilişkisi defalarca gösterilmiştir. Buna karşın FN'nin ortaya çıkışında, özellikle mutlak nötrofil sayısının 500/ μ L altındaki süresi ve mukozal bariyer hasarı belirleyici görünmektedir. Bu nedenle klinik pratikte FN riskini değerlendirmeye çalışırken MPO tek başına bir karar ölçütü olarak kullanılmamalı; yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar, kemoterapi rejimi, lökosit/nötrofil kinetiği, mukozit skoru, profilaksi uygulamaları ve önceki FN öyküsü gibi parametreler birlikte ele alınmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar:

Bu çalışmada akut miyeloid lösemi (AML) tanısı almış hastalarda myeloperoksidaz (MPO) düzeylerinin febril nötropeni (FN) gelişimi ile ilişkisi araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bulgularımız, MPO'nun AML'de tanısal doğruluk ve prognostik öngörü açısından değerini desteklerken, FN gibi multifaktöriyel bir komplikasyonun ortaya çıkışında bağımsız bir belirteç olarak yetersiz kaldığını göstermektedir.

Elde edilen sonuçlar, literatürdeki ulusal ve uluslararası verilerle uyumlu olup, MPO'nun AML'nin biyolojisini ve farklılaşma süreçlerini yansıttığını, ancak FN'nin esasen tedaviye bağlı immünsüpresyon, nötropeni süresi, kemoterapi rejiminin yoğunluğu, mukozal bariyer hasarı, eşlik eden komorbiditeler ve destek tedavi uygulamaları gibi çok sayıda klinik parametre ile belirlendiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, FN riskinin öngörüsünde MPO'nun tek başına kullanılmasının uygun olmadığını, klinik değerlendirmelerin bütüncül bir yaklaşımla yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda MPO ile FN arasında ilişki gösterilememiş olması, MPO'nun AML'deki önemini azaltmaz. Aksine MPO, tanısal doğrulama, alt tip ayrımı, prognostik öngörü ve tedavi yanıtının takibinde değerli bir biyobelirteç olarak konumunu korumaktadır. Hem ulusal çalışmalarda hem de geniş örneklemlili uluslararası serilerde MPO'nun sağkalım ile ilişkisi defalarca gösterilmiştir. Ancak FN gelişimi, biyolojik belirteçlerden çok, nötropeninin derinliği ve süresi ile konak faktörlerine bağlı bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu sonuçlar ışığında şu çıkarımlar yapılabilir:

1. MPO AML'de güçlü bir tanısal ve prognostik belirteçtir. Ancak FN'nin öngörüsünde bağımsız bir parametre olarak kullanılmamalıdır.
2. FN risk değerlendirmesi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. MPO'nun yanı sıra nötropeni süresi, lökosit ve nötrofil kinetiği, kemoterapi protokolü, yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar ve profilaktik tedavi uygulamaları birlikte ele alınmalıdır.
3. Klinik yönetimde FN'nin erken tanısı ve uygun antibiyotik tedavisi kritik öneme sahiptir. Biyobelirteçler bu süreçte yalnızca destekleyici rol oynayabilir.
4. Gelecekte yapılacak daha geniş, prospektif ve standardize ölçüm yöntemlerini kullanan çalışmalar, MPO'nun FN ile ilişkisini daha net ortaya koyabilir. Özellikle

akım sitometri ve sitokimya yöntemlerinin eş zamanlı kullanıldığı, MPO aktivitelerinin kantitatif olarak değerlendirildiği ve destek tedavi protokollerinin standardize edildiği araştırmalar, bu alandaki belirsizlikleri azaltma potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, çalışmamız MPO'nun AML'de tanısal ve prognostik önemini bir kez daha ortaya koyarken, FN'nin multifaktöriyel doğasına bağlı olarak MPO'nun tek başına öngörücü bir değer taşımadığını göstermiştir. Klinik pratikte FN riskini değerlendirirken MPO'nun sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalı; risk tahmininde çoklu klinik ve laboratuvar parametrelerinin entegrasyonu esas alınmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. **Döhner H, Estey EH.** Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2010;24(1):1-24.
2. **Schiller JH, Lilenbaum R.** The management of febrile neutropenia: Recommendations and guidelines. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(10):201-14.
3. **Klastersky J.** Management of febrile neutropenia in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2004;50(1):15-27.
4. **Burnett AK, Russell NH.** The role of molecular and cytogenetic diagnostics in acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2016;174(5):765-82.
5. **Kettle AJ, Winterbourn CC.** Myeloperoxidase. *Methods in Enzymology.* 2331994. p. 194-210.
6. **Malle E, Devaraj S.** Myeloperoxidase and its role in inflammation. *Free Radical Biology and Medicine.* 2010;49(4):591-605.
7. **Bermejo F, García-Sanz R.** Myeloperoxidase expression and function in hematological malignancies. *Leukemia Research.* 2008;32(2):295-302.
8. **O'Gorman P, O'Sullivan A.** Myeloperoxidase as a prognostic marker in cancer patients. *Cancer Biomarkers.* 2009;5(6):453-9.
9. **Lichtman MA.** Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, editors. *Williams Hematology.* New York: McGraw-Hill Co; 1995. p. 272-98.
10. **Dündar S, Sağduyu K.** Akut Lösemiler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 1987(4):351-60.
11. **Head DR.** Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 11. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1107-25.
12. **Virchow R.** Weisses Blut. *Froriep's Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde.* 1845;36:151-6.
13. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al.** Proposals for the classification of the acute leukaemias. *British Journal of Haematology.* 1976;33(4):451-8.
14. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition).** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
15. **Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al.** Geographical distribution of acute

lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukaemia*. 1993;7:27-34.

16. **Ali R.** Akut lösemiler WHO sınıflaması ve nadir akut lösemi tipleri. *Türk Hematoloji Derneği*. 2006:7-10.

17. **Ferhanoğlu B.** Akut lenfoblastik lösemide (ALL)'de standart tedavi. *Türk Hematoloji Derneği*. 2006:54-7.

18. **Anak S, Uysalol E.** Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Journal of the Child*. 2012;12(4):153-8.

19. **Thiel E, Rpd I, Iluhn D, et al.** Multimarker Classification of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for further T subgroups and evaluation of their clinical significance. *Blood*. 1980;56(5):759.

20. **Freireich EJ, Charles F.** Kettering Prize. Acute leukemia. A prototype of disseminated cancer. *Cancer*. 1984;53(10):2026-33.

21. **Saydam G.** Akut Lösemiler. *Türk Hematoloji Derneği Dergisi*. 2004:30-3.

22. **Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL.** Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:6285-95.

23. **Armstrong S, Look AT.** Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(26):6306-15.

24. **Greer JP, Baer MR, Kinney MC.** Acute lymphoblastic leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2097-142.

25. **Robert KH, Hellestrom E, Tinhorn S, et al.** Acute Myelogenous Leukemia of Unfavourable Prognosis treated with retinoic acid, vitamin D3 Arabinoside. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1986;44(34):61.

26. **Onciu M.** Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009;23:655-74.

27. **Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2015 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2015;125(24):424-47.

28. **Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, Welch JS, et al.** Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012;481(7382):506-10.

29. **McLeod HL, Miller DR, Evans WE.** Azathioprine, 6-mercaptopurine, and thioguanine pharmacogenetics and the TPMT gene. *Pharmacogenetics*. 1993;3:287-93.

30. **Roumier C, Eclache V, Imbert M, Davi F, MacIntyre E, Garand R, et al.** M0

AML, clinical and biologic features of the disease, including AML1 gene mutations: a report of 59 cases by the Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC) and the Groupe Francais de Cytogetique Hematologique (GFCH). *Blood*. 2003;101(4):1277-83.

31. **Schoch C, Haase D, Haferlach T, Gudat H, Buchner T, Freund M, et al.** Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia*. 1996;10(8):1288-95.

32. **Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, Lawrence D, Baer MR, Davey F, et al.** Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(2):466-75.

33. **Huhn D, Twardzik L.** Acute myelomonocytic leukemia and the French American-British classification. *Acta Haematologica*. 1983;69(1):36-40.

34. **Haferlach T, Winkemann M, Loffler H, Schoch R, Gassmann W, Fonatsch C, et al.** The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (AML M4Eo) and carry the pericentric inversion 16: a combination of May-Grunwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood*. 1996;87(6):2459-63.

35. **Novik Y, Marino P, Makower DF, Wiernik PH.** Familial erythroleukemia: a distinct clinical and genetic type of familial leukemias. *Leukemia & Lymphoma*. 1998;30(3-4):395-401.

36. **Davey FR, Abraham N, Jr., Brunetto VL, MacCallum JM, Nelson DA, Ball ED, et al.** Morphologic characteristics of erythroleukemia (acute myeloid leukemia; FAB-M6): a CALGB study. *American Journal of Hematology*. 1995;49(1):29-38.

37. **Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F.** Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. *Seminars in Hematology*. 2001;38(1):4-12.

38. **Vickers M, Jackson G, Taylor P.** The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*. 2000;14(4):722-6.

39. **McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, Sundberg RD, Brunning RD.** Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *British Journal of Haematology*. 1982;50(2):201-14.

40. **Melnick A, Licht JD.** Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;93(10):3167-215.

41. **Fenaux P, Vanhaesbroucke C, Estienne MH, Preud'homme C, Pagniez D, Facon T, et al.** Acute monocytic leukaemia in adults: treatment and prognosis in 99 cases. *British Journal of Haematology*. 1990;75(1):41-8.
42. **Fung H, Shepherd JD, Naiman SC, Barnett MJ, Reece DE, Horsman DE, et al.** Acute monocytic leukemia: a single institution experience. *Leukemia & Lymphoma*. 1995;19(3-4):259-65.
43. **Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J.** Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Seminars in Perinatology*. 1997;21(1):97-101.
44. **Ladanyi M, Samaniego F, Reuter VE, Motzer RJ, Jhanwar SC, Bosl GJ, et al.** Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(3):221-7.
45. **Huang MJ, Li CY, Nichols WL, Young JH, Katzmann JA.** Acute leukemia with megakaryocytic differentiation: a study of 12 cases identified immunocytochemically. *Blood*. 1984;64(2):427-39.
46. **Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pages MP, Radford I, Bastard C, Talmant P, et al.** Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Blood*. 2002;100(2):618-26.
47. **Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Mele L, Fianchi L, Petti MC, et al.** Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia*. 2002;16(9):1622-6.
48. **Lichtman MA, Segel GB.** Uncommon phenotypes of acute myelogenous leukemia: basophilic, mast cell, eosinophilic, and myeloid dendritic cell subtypes: a review. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2005;35(3):370-83.
49. **Gabbas AG, Li CY.** Acute nonlymphocytic leukemia with eosinophilic differentiation. *American Journal of Hematology*. 1986;21(1):29-38.
50. **Ören H.** Akut Myeloblastik Lösemide Santral Sinir Sistemi Tutulumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2017.
51. **Group A-BS.** Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019. 2019.
52. **Giles F, O'Brien S, Cortes J, Verstovsek S, Bueso-Ramos C, Shan J, et al.** Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. *Cancer*. 2005;104(3):547-54.
53. **Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al.**

The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1312-20.

54. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvement in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: results of MRC AML10 trial. *British Journal of Haematology*. 1998;101(1):130-40.

55. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005;77(5):598-625.

56. Khan AA, Alsahli MA, Rahmani AH. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Medical Sciences*. 2018;6(2):33.

57. Group SMCS. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. Report of the Workshop held in Leuven, Belgium, September 15-17, 1986. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1988;30:1-15.

58. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9:1783-6.

59. Legnad O, Perrot JY, Baudard M, et al. The immunophenotype of 117 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood*. 2000;98:870-7.

60. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.

61. Smith M, et al. Risk factors for febrile neutropenia in acute myeloid leukemia: A multicenter analysis. *Blood Advances*. 2019;3(7):1106-16.

62. Cömert M, Kılıçkap S, Tekgündüz E, Saydam G, Turgut M, Yavuz S. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*. 2014;53(2):69-74.

63. Béné MC, Kaeda J, Porwit A, et al. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometry: recommendations for standardization. *Haematologica*. 2012;97(8):1232-7.

64. Wang J. Prognostic significance of myeloperoxidase positivity in AML. *Blood*. 1995;85(3):803-9.

65. Bras AE. MPO positivity as a diagnostic marker in AML. *Leukemia Research*. 2021;103:106537.

66. Jung Y. Prognostic role of myeloperoxidase in AML patients. *Leukemia Research*. 2017;59:85-92.

67. **Cairolì R.** Prognostic impact of molecular markers including MPO expression in AML. *Blood*. 2012;119(19):4483-90.
68. **Rosenbauer F.** Myeloperoxidase in leukemogenesis and its clinical implications. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(6):471-84.
69. **Viscoli C.** The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(suppl_4):65-80.
70. **Şenol E.** Kanser hastalarında infeksiyon. *ANKEM Dergisi*. 2010;24(2):102–106.
71. **Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al.** Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):474-9.
72. **Cornejo-Juarez P, Perez-Jimenez C, Silva-Sánchez J, Velázquez-Acosta C, González-Lara F, Reyna-Flores F, et al.** Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35780.
73. **Trecarichi EM, Tumbarello M.** Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(2):200-10.
74. **Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière M.** Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2013;32(7):841-50.
75. **Pagano L, Caira M, Trecarichi EM, Spanu T, Di Blasi R, Sica S, et al.** Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies. *Emerging infectious diseases*. 2014;20(7):1235.
76. **Liss B, Vehreschild J, Cornely O, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al.** Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012;40(6):613-9.
77. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al.** Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
78. **Baker TM, Satlin MJ.** The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative

infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(10):2245-58.

79. Bulut N, Kiki İ, Sincan G, Yıldırım R, Polat M, Bilen Y, et al. Akut myeloid lösemili hastalarda indüksiyon kemoterapisi sonrası gelişen nötropeni süresini etkileyen faktörler. *Abant Medical Journal*. 2015;4(4):371-7.

80. Erbay Sır R. Akut myeloid lösemilerin akım sitometri ile tanımlanmasında MPO ekspresyonunun etkisinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı; 2022.

81. Kaya H, Yılmaz S, Demir C, Arslan Ö, Uysal A. Akut myeloid lösemili hastalarda myeloperoksidaz pozitifliğinin tanısal ve prognostik değeri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2018;49(3):231-8.

82. Üsküdar Teke H, Oğuz Davutoğlu N, Gündüz E, Andıç N, Bal C, Durak Aras B. Akut myeloid lösemili 100 hastanın immunfenotip özellikleri: Flowsitometrik immunfenotipleme akut myeloid lösemi prognozunu belirlemede kullanışlı mıdır?

83. Özdemir F. Akut myeloid lösemili hastalarda febril nötropeni insidansı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.

84. Saygılı EI, Aksoy N, Pehlivan M, Sever T, Yılmaz M, Cimenci IG, et al. Enzyme levels and G-463A polymorphism of myeloperoksidase in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(12):2030-7.

85. Béné MC, Lacombe F, Porwit A. Unsupervised flow cytometry analysis in hematological malignancies: A new paradigm. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43:54-64.

86. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Alizadeh A, Arber DA. Prognostic significance of myeloperoksidase expression in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):7015.

87. Li K, Tang B, Chai X, Ping Y, Wang L, Su J. Sialic acid-functionalized targeted drug delivery systems: advances in tumor and inflammation therapy by binding to Siglecs or selectin receptors. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*. 2023;32(10).

88. Lopez A, Dupuis A, Launay E, Bene MC, Delabesse E, Garnache-Ottou F, et al. Myeloperoksidase expression and treatment response in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(11):2529-36.

89. Blijlevens NM, de Mooij CE. Mucositis and infection in hematology patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9592.

90. Baliou S, Kyriakopoulos AM, Spandidos DA, Zoumpourlis V. Role of taurine, its

haloamines and its lncRNA TUG1 in both inflammation and cancer progression. On the road to therapeutics? *International journal of oncology*. 2020;57(3):631-64.



8. EKLER



EK-1 Etik Kurul Onayı

 SANKO UNIVERSİTESİ	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAY BELGESİ
--	--

TOPLANTI			
NUMARASI	TARİHİ	SAATI	YERİ
2024/8	27.08.2024	10.00	Online

Sayın Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI,

Etik Kurul'un yukarıda belirtilen gün ve saatte gerçekleştirilen 2024/8 numaralı toplantısında 1 numaralı gündem maddesi olarak görüşülen "Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Myeloperoksidaz İfadesinin, Febril Nötropeni ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı projenizin bilimsel ve etik açıdan **UYGUN OLDUĞUNA** oy birliği ile karar verilmiştir.


KATILIMCI ONAYI	
AD-SOYAD	İMZA
1. Prof. Dr. Şahin A. SIRMALI (Başkan)	İMZA
2. Prof. Dr. Nimet OVAYOLU (Başkan Yrd.)	İMZA
3. Prof. Dr. Efsun KARABUDAK	İMZA
4. Prof. Dr. E. İlker SAYGILI	İZİNLİ
5. Prof. Dr. Nevin ERGUN	İZİNLİ
6. Prof. Dr. Özdemir SEVINÇ	İMZA
7. Prof. Dr. Zafer ÇETİN	İMZA
8. Doç. Dr. Burçin ALTINBAŞ	İMZA
9. Doç. Dr. Sibel POLAT OLCA	İMZA

27/08/2024
ASLI ÇETİNBİÇ

Prof. Dr. Şahin A. SIRMALI Başkan



EK-2 Tez İntihal Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. SANKO ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ NİHAİ TEZ İNTİHAL RAPORU FORMU</p>
---	---

I- ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

Adı : Merve Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya AD
Soyadı : GÜLTEKİN Programı : Tıbbi Biyokimya
Öğrenci No : 221105003 Statüsü : Yüksek Lisans

II- TEZ BİLGİLERİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI
Tez Adı : Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Myeloperoksidaz İfadesinin Febril Nötropeni İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

III- İNTİHAL RAPOR BİLGİLERİ

	Benzerlik Oranı (%)	Tarih
<input checked="" type="checkbox"/> Tez Savunması Sınavı Öncesi	24	31.07.2025
<input checked="" type="checkbox"/> Tez Savunma Sınavı Sonrası	23	17.09.2025

Yukarıda belirtilen tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 53 sayfalık kısmına ilişkin, TURNITIN adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı alıntılar dahil %23'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- Tez Ön Sayfaları (onay, etik beyan, teşekkür, özet ve izin sayfaları) hariç,
- Kaynaklar hariç,
- Ekler hariç,
- Beş kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

ENSTİTÜ ONAYI

UYGUNDUR



Deniz Gül ÖZKILIÇ

Enstitü Sekreter V.

17.09.25

ACIKLAMA

*Enstitü söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı (TURNITIN) raporunu alarak tez danışmanına ve jüri üyelerine gönderir.

*Raporadaki verilerde gerçek bir intihalın tespiti halinde gerekçesi ile birlikte karar verilmek üzere tez, Enstitü Yönetim Kuruluna gönderilir.

EK-3 Özgeçmiş

Adı-Soyadı	Merve GÜLTEKİN		
Doğum Yeri/Yılı	<input type="text"/>		
Eğitim Durumu	Başlama-Bitirme		Kurum Adı
Ön lisans			
Lisans	2016	2021	SANKO Üniversitesi
Yüksek Lisans	2023	-	SANKO Üniversitesi
Doktora			
Çalıştığı Kurum (/lar)	Başlama-Ayrılma Yılı		
1.			
2.			
3.			
Üye Olduğu Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlar			
Katıldığı Proje ve Toplantılar	<p>İzoprotenol ile İndüklenmiş Sıçan Miyokard İnfarktüs Modelinde Speksin'in Kardiyomiyositlerdeki PANOptosis Yolağı ve Nöropeptid Y Üzerindeki Etkisinin Araştırılması 223S424 Proje Numaralı Tubitak Araştırma Projesi (Bursiyer)</p> <p>Karacadağ Balının Kimyasal İçeriğinin Belirlenmesi ve Sıçan Ülseratif Kolit Modelinde Mitokondriyal Stres, PANOptosis ve Ereboşis Hücre Ölüm Yolakları Üzerine Etkisinin Belirlenmesi SANKO Üniversitesi BAP (Araştırmacı)</p>		
Yayımlar			
Aldığı Ödüller			
Bildiği Yabancı Diller			
Telefon/e-posta	<input type="text"/>		