



**T. C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TİYOL-  
DİSÜLFİD DENGESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Firdevs Hazel Çağlar**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hasan Kaya**

**HATAY-2018**

**T. C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TİYOL-  
DİSÜLFİD DENGESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Firdevs Hazel Çağlar**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Hasan Kaya**

**HATAY-2018**

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TEZ ONAY SAYFASI

TEZİN ADI : “ Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında Tiyol –Disülfid Dengesi ”

Dr. Firdevs Hazel ÇAĞLAR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

Prof. Dr. Hasan KAYA

Doç. Dr. Gül İLHAN

Doç. Dr. Mahmut YERAL

..... (İmza)  
..... (İmza)  
..... (İmza)

## I-TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof. Dr. Hasan Kaya'ya

Çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde çok büyük emeği olan kendisine ne zaman danışsam bana değerli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını yapan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen Prof. Dr. Abdullah Arpacı'ya

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen, Doç.Dr. Gül İlhan'a ve bütün saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine

Tüm hayatım boyunca en büyük sevgi ve desteği vererek beni bugünlere getiren kıymetli annem Fatma Biliz ve babam Mehmet Biliz'e, bu zorlu süreçte her zaman yanımda olup benden desteğini esirgemeyen, beni motive eden hayat arkadaşım sevgili eşim Suphi Çağlar'a

Tez çalışmam boyunca her konuda destek olan, kardeşim, dostum ve meslektaşım Dr. Ümran Çağlar'a, bu süreçte yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Ali Baytar, Arif Yeniçeri, İlkey Gül ve Hüseyin Erdal'a, Tıbbi Sekter Abdulmuttalip Tapan ve Tuba Kıyagan'a, hasta kanlarını toplamamı sağlayan tüm hemşire arkadaşlarıma

Bu mesleğe olan bakış açımı değiştiren Tıp Fakültesi eğitimim süresince bana destek olan, her başım sıkıştığında hayati ve mesleki tecrübeleriyle yolumu açan saygıdeğer hocam Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı Prof. Dr. Ayhan Dönmez'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Firdevs Hazel Çağlar**

**2018-Hatay**

## II. İÇİNDEKİLER

I-TEŞEKKÜR .....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III-TABLO LİSTESİ.....	V
IV-ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
V-KISALTMA LİSTESİ .....	VII
VI-ÖZET .....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Kronik Myeloid Lösemi.....	4
2.1.1.Tanım .....	4
2.1.2.Tarihçe.....	5
2.1.3.Epidemiyoloji.....	6
2.1.4.Etiyoloji.....	7
2.1.5.Patogenez ve Moleküler Mekanizması .....	7
2.1.6.Evreleme, Klinik Bulgular ve Prognoz .....	9
2.1.7.Tanı-Laboratuar.....	12
2.1.7.1.Periferik Kan: .....	12
2.1.7.2.Kemik İliği: .....	15
2.1.7.3 Genetik .....	15
2.1.7.3.1.Sitogenetik: .....	15
2.1.7.3.2. Klasik Sitogenetik: .....	15
2.1.7.3.3. FISH: .....	15
2.1.7.3.4. RT-PCR:.....	16
2.1.8. Ayırıcı Tanı .....	16
2.1.8.1. Lökemoid Reaksiyon: .....	16
2.1.8.2. Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML):.....	16
2.1.8.3.Ph Negatif KML: .....	17
2.1.8.4. Primer Myelofibrozis: .....	17
2.1.8.5.Kronik Nötrofilik Lösemi: .....	17
2.1.8.6.Kronik Eozinofilik Lösemi: .....	18
2.1.9.Tedavi.....	18
2.1.9.1.Busulfan: .....	19
2.1.9.2.Hidroksiüre: .....	19
2.1.9.3. İnterferonlar: .....	20

2.1.9.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri .....	21
2.1.9.4.1. İmatinib Mesilat: .....	21
2.1.9.4.2. Dasatinib: .....	22
2.1.9.4.3. Nilotinib: .....	23
2.1.9.4.4. Bosutinib: .....	24
2.1.9.4.5. Ponatinib: .....	25
2.1.9.5. Allojenik Kök Hücre Nakli .....	25
2.1.10. Tedavi Önerileri (50).....	27
2.1.11. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi (50).....	28
2.1.11.1. Tam Hematolojik Yanıt (THY):.....	28
2.1.11.2. Sitogenetik Yanıt (SY):.....	28
2.1.11.3. Moleküler Yanıt (MY):.....	29
2.2. OKSİDATİF STRES VE TİYOL-SİSÜLFİD HOMEOSTAZİSİ.....	30
2.2.1. Oksidatif Stres.....	30
2.2.1.1. Serbest Radikaller: .....	31
2.2.1.1.1. Serbest Radikal Türleri: .....	31
2.2.1.1.2. Serbest Radikal Kaynakları:.....	31
2.2.1.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri: .....	32
2.2.1.1.3.1. Oksidatif stres ve hücrel lipit yapılar üzerine etkisi: .....	32
2.2.1.1.3.2. Oksidatif stres ve hücrel protein yapılar üzerine etkisi: .....	33
2.2.1.1.3.3. Oksidatif stres ve DNA hasarı: .....	33
2.2.1.2. Reaktif Oksijen Bileşikleri (ROS) .....	34
2.2.1.2.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ ):.....	34
2.2.1.2.2. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ): .....	34
2.2.1.2.3. Hidroksil Radikali ( $\cdot OH$ ): .....	35
2.2.1.2.4. Nitrik Oksit (NO): .....	35
2.2.1.2.5. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ ): .....	35
2.2.1.3. Antioksidanlar:.....	35
2.2.1.4. Oksidatif Stres Parametreleri Ölçüm Yöntemleri: .....	37
2.2.1.4.1. Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EPR):.....	38
2.2.1.4.2. Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi: .....	38
2.2.1.4.2.1. MDA düzeyi:.....	38
2.2.1.4.2.2. Aldehidler:.....	38
2.2.1.4.3. Protein hasarının belirlenmesi:.....	38
2.2.1.4.4. DNA hasarının belirlenmesi:.....	39
2.2.1.4.4.1. 8- hidroksi-2'-guanozin (8-OHdG) düzeyi: .....	39

2.2.1.4.5. Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi: .....	39
2.2.1.4.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi: .....	39
2.2.1.4.5.2. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi: .....	39
2.2.1.4.5.3. Katalaz (CAT) aktivitesi: .....	39
2.2.1.4.5.4. Glutasyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi: .....	40
2.2.1.4.5.5. Glutasyon Redüktaz (GR) aktivitesi: .....	40
2.2.1.4.6. Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi: .....	40
2.2.1.4.7. Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA): .....	40
2.2.1.4.8. Enzim kofaktörlerinin ölçümü: .....	40
2.2.2. KML’de Oksidatif Stresin Rolü .....	41
2.2.2.1. Hematopoetik Kök Hücrelerde (HSC) ROS Etkisi: .....	42
2.2.2.2. BCR-ABL1 Ve ROS İlişkisi: .....	43
2.2.2.3. KML ve ROS İlişkisi: .....	44
2.2.2.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle Tedavi Edilen KML Hastalarında ROS: .....	44
2.2.3. Tiyol Disülfid Dengesi .....	45
3-GEREÇ VE YÖNTEM .....	47
4- BULGULAR .....	49
5- TARTIŞMA .....	55
6-SONUÇ .....	67
7-KAYNAKLAR .....	68
8-ÖZGEÇMİŞ .....	80

### III-TABLO LİSTESİ

<b>Tablo-1.</b> KML evreleri.....	11
<b>Tablo-2.</b> Ekzojen antioksidanlar ve görevleri.....	35
<b>Tablo-3.</b> Enzim yapıda olan endojen antioksidanlar ve görevleri.....	36
<b>Tablo-4.</b> Enzim olmayan endojen antioksidanlar ve görevleri.....	36
<b>Tablo-5.</b> Oksidatif Stres Parametreleri Ölçüm Yöntemleri.....	37
<b>Tablo-6.</b> KML ve Kontrol Gruplarında Yaş, Boy, Ağırlık ve Kan Basınçları .....	49
<b>Tablo-7.</b> KML ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Ek Hastalık.....	49
<b>Tablo-8.</b> KML ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması....	50
<b>Tablo-9.</b> KML Hastalarının Tanı Anındaki Bazı Parametreleri.....	50
<b>Tablo-10.</b> KML Hastalarının Tanı Anındaki Semptomları Sokal-Hasford Skorları.....	51
<b>Tablo-11.</b> KML Hastaların İmatinib Öncesi ve Sonrası İlaç Kullanımı.....	51
<b>Tablo-12.</b> KML ve Kontrol Grubunda Tiyol-Disülfid Değerleri ve Oranları.....	52
<b>Tablo-13.</b> Bcr-Abl Durumuna Göre Tiyol-Disülfid Değerleri ve Oranları.....	52
<b>Tablo-14.</b> KML Hastalarında, Yaş ile Tiyol-Disülfid Korelasyonları.....	53
<b>Tablo-15.</b> Birinci-ikinci Kuşak İlaç Kullanımına Göre Tiyol-Disülfid Değerleri ve Oranları.....	54



## IV-ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL-1 Ph kromozomu şematik yapısı .....	7
ŞEKİL-2 Kronik fazdaki hastanın periferik yayması.....	9
ŞEKİL-3 Periferik yaymada blast artışı ve akselere evreye geçiş görünümü.....	10
ŞEKİL-4 Periferik yaymada myeloblast, myelosit, promyelosit ve nötrofil görünümü..	13
ŞEKİL-5 Kronik fazda periferik yaymasında bazofil artışı görünümü.....	13
ŞEKİL-6 Periferik yaymada lap skoru düşüklüğü .....	14
ŞEKİL-7 KML'de HKHN algoritması.....	26
ŞEKİL-8 Serbest Radikallerin Etkileri .....	32
ŞEKİL-9 Yaş-Disülfid Korelasyon Grafiği.....	53
ŞEKİL-10 Proliferatif ve dejeneratif hastalıklarda disülfid oranının karşılaştırılması....	64

## V-KISALTMA LİSTESİ

ABL1	:Viral Onkogen Homolog 1
AE	:Akselere Evre
AKHN	:Allojenik Kök Hücre Nakli
ATP	:Adenozintrifosfat
BCR	:Breakpoint Cluster Region
BE	:Blastik Evre
CAT	:Katalaz
CSF3R	:Koloni Sitimulan Faktör 3 Reseptörü
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
ET	:Esansiyel Trombositoz
FISH	:Floresan In Situ Hibridizasyon
FGFR	:Fibroblast Growth Factor Receptors
GAB2	:GRB2 Associated Binding Protein 2
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
GR	:Glutasyon Redüktaz
GRB2	:Growth Factor Receptor-Binding Protein 2
IFN	:İnterferon
JAK2	:Janus kinase 2
JMML	:Juvenil Myelomonositik Lösemi
KML	:Kronik Miyeloid Lösemi
KMML	:Kronik Myelomonositik Lösemi
KNL	:Kronik nötrofilik lösemi
LAP	:Lökosit Alkalen fosfataz
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MDS	:Myelodisplastik Sendrom
MPH	:Kronik Miyeloproliferatif Hastalık
MY	:Moleküler Yanıt
PCR	:Polymerase Chain Reaction
PDGF-R	:Platelet-derived growth factor receptors
Ph	:Philadelphia
PI3K	:Phosphoinositide 3-kinase

PMF	:Primer Myelofibrozis
PV	:Polistemia Vera
RAS	:Reticular Activating System
RNA	:Ribonükleik Asit
ROB	:Reaktif Oksijen Bileşikleri
RT-PCR	:Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SETBP1	:SET Binding Protein 1
SH1	:Src-homolog 1
SHP-2	:Src Homology Region 2-Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2
SOD	:Süperoksit Dismutaz
STAT5	:Signal transducer and activator of transcription 5
SY	:Sitogenetik Yanıt
THY	:Tam Hematolojik Yanıt
TKİ	:Tirozin Kinaz İnhibitörü

## VI-ÖZET

### KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ

**Giriş:** Son çalışmalarda Kronik miyeloid lösemi (KML) patogenezinde oksidatif stresin etkili olduğu belirtilmiştir. İçerisinde Tiyol grubu bulunan bileşikler oksidatif strese karşı savunmada önemli bir yere sahiptir. Tiyol-disülfid dengesinin bozulmasının pek çok hastalıkta rolü olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarda görülmüştür. Bu çalışmanın amacı KML hastalarında yeni bir oksidatif stress parametresi olarak dinamik tiyol-disülfid homeostazisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** 60 KML hastası, 60 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 120 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm KML hastaları ve sağlıklı gönüllülerin serumda total tiyol (-SH+S-S-) ve nativ tiyol (-SH) düzeyleri ölçüldü. Dinamik disülfid bağ düzeyi (-S-S-) ve  $(-S-S-) \times 100 / (-SH)$ ,  $(-S-S-) \times 100 / (-SH+S-S-)$  ve  $-SH \times 100 / (-SH+S-S-)$  oranları bu değerlerden hesaplandı. Elde edilen veriler KML hastaları ve sağlıklı gönüllüler içinde kıyaslandı.

**Bulgular:** Nativ tiyol ortalama değeri KML grubunda  $271,40 \pm 77,75$  idi. Kontrol grubundaki nativ tiyol ortalama değeri  $267,40 \pm 82,52$  saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P=0,488$ ). KML grubundaki total tiyol ortalama değeri  $349,37 \pm 95,20$ ; kontrol grubundaki total tiyol ortalama değeri  $322,32 \pm 96,1$  saptandı. KML hastalarında total tiyol düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $P=0,082$ ). Diğer değerleri incelediğimizde; KML hasta grubunda disülfid değeri ortalama  $38,98 \pm 12,87$  saptanırken, kontrol grubunda bu değer  $27,46 \pm 13,30$  saptandı. Hasta grubunda disülfid değeri anlamlı olarak yüksek ( $P \leq 0,001$ ), Nativ Tiyol/Disülfid oranı KML grubunda  $7,48 \pm 2,28$ , kontrol grubunda  $13,92 \pm 13,62$ ; KML'de anlamlı olarak düşük ( $P \leq 0,001$ ), Total Tiyol/Disülfid oranı KML grubunda  $9,48 \pm 2,28$ , kontrol grubunda  $15,91 \pm 13,62$ ; KML de anlamlı olarak düşük ( $P \leq 0,001$ ), Nativ Tiyol/Total Tiyol oranı KML hastalarında  $0,78 \pm 0,06$ , kontrol grubunda  $0,83 \pm 0,06$ ; KML de anlamlı olarak düşük ( $P \leq 0,001$ ) olarak belirlendi. Birinci kuşak TKİ kullanan hastalarda disülfid ortalama değeri  $39,37 \pm 12,26$  saptanırken birinci kuşak TKİ direnci veya intoleransı gelişip ikinci kuşak TKİ'ye geçilen hastalarda ortalama

disülfid değeri  $40,33 \pm 13,02$  saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,862$ ). Bu iki grup arasında Total Tiyol, Nativ Tiyol, Nativ/Total Tiyol, Nativ Tiyol/Disülfid, Total Tiyol/Disülfid değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BCR-ABL  $\geq 0,1$  olan hastalarla ve BCR-ABL  $< 0,1$  olan hastaların tiyol, nativ/total tiyol, disülfid, native tiyol/disülfid, total tiyol/disülfid, native tiyol değerleri karşılaştırıldığında bu gruplar arasında da anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak KML hastalarında tiyol-disülfid dengesinin disülfid yönüne kaydığı, nativ tiyol ve total tiyol ortalamalarının KML ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde fark içermediği, BCR-ABL pozitifliği ve 1. Kuşak TKİ direnci ile tiyol disülfid arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu konuyla ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tiyol-disülfid, Kronik myeloid lösemi, Oksidatif stres

## VII-ABSTRACT

### EVALUATION OF DYNAMIC THIOL-DISULFIDE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

**Introduction:** Recent studies have revealed that oxidative stress is effective on the Chronic myeloid leukemia (CML) pathogenesis. The compounds containing thiol groups have an important role in defending against oxidative stress. Disruption of dynamic thiol-disulfide homeostasis plays a role in the development of many diseases. The aim of this study was to investigate dynamic thiol-disulphide homeostasis as a novel oxidative stress parameter in patients with KML.

**Material and method:** A total of 120 participants were included in the study. Of these, 60 participants were diagnosed with CML and remaining 60 were healthy individuals. Total thiol ( $-\text{SH} + -\text{S}-\text{S}-$ ) and native thiol ( $-\text{SH}$ ) levels in serum were measured in all patients. Quantity of dynamic disulphide bond and  $(-\text{S}-\text{S}-) \times 100 / (-\text{SH})$ ,  $(-\text{S}-\text{S}-) \times 100 / (-\text{SH} + -\text{S}-\text{S}-)$ , and  $-\text{SH} \times 100 / (-\text{SH} + -\text{S}-\text{S}-)$  ratios were calculated from these values. Data obtained were compared between patients with KML and healthy individuals.

**Results:** The mean value of native thiol in the CML group was  $271,40 \pm 77,75$ , and the mean value of native thiol in the control group was  $267,40 \pm 82,52$ . This difference was not statistically significant ( $P = 0,488$ ). The mean total thiol value in the CML group was  $349,37 \pm 95,20$ ; the mean total thiol value in the control group was  $322,32 \pm 96,1$ . The total thiol level in CML patients was higher than the control group. No significant difference was found statistically ( $P = 0,082$ ). When we examine other values; The disulfide value was found to be  $38,98 \pm 12,87$  in the CML patient group, whereas this value was  $27,46 \pm 13,31$  in the control group. In the patient group, the disulfide value was significantly higher ( $P = <0,001$ ), the native thiol / disulfide ratio was significantly lower in the CML group ( $7,48 \pm 2,28$ ) and  $13,92 \pm 13,62$  in the control group ( $P = <0,001$ ) The total thiol / disulfide ratio was  $9,48 \pm 2,28$  in the KML group and  $15,91 \pm 13,62$  in the control group. The ratio of native thiol / total thiol was  $0,78 \pm 0,06$  in the CML patients ( $P = <0,001$ ) was significantly lower in the control group ( $P = <0,001$ ) than in the  $0,83 \pm 0,06$  CML. The mean disulfide value was found to be  $39,37 \pm$

12.26 in patients using first generation TKI, whereas the mean disulphide level was found to be  $40.33 \pm 13.02$  in patients who developed first TKI resistance or intolerance and had second-generation TKI. There was no statistically significant difference between these two groups ( $P = 0.862$ ). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of Total Thiol, Native Thiol, Native / Total Thiol, Native Thiol / Disulfide, Total Thiol / Disulfide values.

When thiol, native / total thiol, disulfide, native thiol / disulfide, total thiol / disulphide, native thiol values of patients with  $BCR-ABL \geq 0,1$  and  $BCR-ABL < 0,1$  were compared between these groups the relationship could not be determined.

**Conclusion:** In conclusion, there was no association between thiol disulfide and BCR-ABL positivity, in which the thiol-disulfide balance in the CML patients was disulfide-oriented, and the native thiol and total thiol averages did not differ significantly between the CML and control groups. Further studies on this topic is required.

**Key word:** Thiol-disulfide, Chronic myeloid leukemia, Oxidative stress

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), yıllık insidansı 1-2/100.000 olan miyeloproliferatif bir neoplazidir. Erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluşturur (1). Erkek cinsiyette kadınlara nazaran daha sık (E/K: 2/1,2) görülür (2).

Hastalar genellikle rutin kontrol sırasında ya da başka herhangi bir sebeple gittikleri sağlık kuruluşlarında lökosit yüksekliği saptanması ve sonrasında sebebini araştırmak için yapılan tetkikler sonrası KML tanısı alırlar. KML 3 farklı klinik faza sahiptir. Bu fazlar; kronik faz, hızlanmış (akselere) faz ve blastik fazdır (3).

KML patogenezinin merkezinde, 9. kromozom üzerinde bulunan Viral onkogen homolog 1 (ABL1) geninin 22. kromozom üzerindeki Breakpoint Cluster Region (BCR) geni ile kaynaşması yer almaktadır. Bu durum BCR-ABL1 şeklinde adlandırılan bir onkoprotein ekspresyonuyla sonlanmaktadır (4). KML, onkolojide kromozomal anomali ile ilişkilendirilerek tanımlanan ilk kanser modelidir (5). BCR-ABL pozitif olan hücreler apopitoza daha dirençlidirler. Bu duruma sebep olan mekanizma tam olarak anlaşılammakla birlikte, BCR-ABL'nin sitokrom c'nin salınımını engelleyip kaspazı aktive etmesinin bu konuda önemli olduğu düşünülmektedir. Kaspaz aktivasyonunu etkileyen bir diğer faktör Bcl-2 protein ailesidir. BCR-ABL'nin RAS (Reticular Activating System) ve PI3k (Phosphoinositide 3-kinase) sinyal yolları yoluyla Bcl-2 aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (6-7). KML'nin patogenezinin aydınlatmak için yapılan son çalışmalarda KML hastalığının patogenezinde reaktif oksijen radikallerinin etkisi olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres, proteinler, deoksiribonükleasit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve karbonhidratlar gibi biyolojik yapılara hücre ve doku hasarı verir. Bu durum, canlı organizmaların oksidatif ve anti-oksidatif mekanizmaları arasındaki denge ile karakterizedir (8).

Tiyoller sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Bu moleküller reaktif oksijen türlerinin zarar verdiği dokuları ve hücreleri bu hasarlanmaya karşı korumak için serbest radikallerle reaksiyona girerler. Tiyol grupları, ortamdaki oksidan



moleküller tarafından oksitlenerek tersinir. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir. Bu yolla tiyol disülfid dengesi devam eder. Bu dengenin bir tarafı 1979 yılından beri ölçülebilenken, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yöntem sayesinde tiyoller ve disülfidlerin plazma düzeyleri hem ayrı hem birlikte ölçülebilmektedir. Tiyoller hücreyel birçok olay ve yapı için önem arz etmektedir. Proteinler tiyol gruplarını kaybederlerse hücrelerin yapısı ve fonksiyonu değişir. Bu durumda hücrelerde birçok değişikliğe yol açar (9).

Dinamik tiyol disülfid homeostaz durumu,

- Antioksidan korunmada
- Detoksifikasyonda
- Sinyal iletiminde
- Apoptozda
- Enzimatik aktivitelerin düzenleme açısından
- Transkripsiyon faktörleri ve hücreyel sinyal mekanizmalarında kritik rol oynamaktadır (10-11).

Ayrıca tiyol disülfid dengesi birçok hastalığın patogenezinde rol almaktadır. Bunlar;

- Diabet (12),
- Kardiyovasküler hastalık (13),
- Kanser (14),
- Romatoid artrit (15),
- Kronik böbrek yetmezliği (16),
- Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) (17),
- Karaciğer bozukluğu (18),

Birçok hastalığın patogenezinde bozuk bir tiyol disülfid homeostazı olduğuna işaret eden kanıtlar da bulunmaktadır. Bu sebeple tiyol disülfid dengesinin araştırılması birçok biyokimyasal süreç hakkında önemli kapılar açacaktır.

Bu çalışmamızda bir oksidatif stres parametresi olan dinamik tiyol-disülfid dengesi ile KML ilişkisini, KML hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunup bulunmadığını, BCR-ABL pozitifliğiyle tiyol disülfid dengesi arasındaki

ilişkiyi ve ilaç direnci gelişip 2. Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) kullanan hastalarda oksidatif stres durumunu tiyol diülfid dengesi yoluyla saptamayı amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kronik Myeloid Lösemi

#### 2.1.1.Tanım

Kronik Myeloid Lösemi (KML), olgunlaşmakta olan veya olgun granülositlerin, diferensiasyonları normal kalmak koşuluyla düzensiz üretimi yahut kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır (19).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2001 yılında kronik miyeloproliferatif hastalıkları miyeloid neoplazilerin bir alt bölümü olarak sınıflandırmıştır. Bunlardan KML, Polistemi Vera (PV), Esansiyel Trombositoz (ET), ve primer miyelofibrozis yer aldığı dört klasik hastalığın yanında kronik nötrofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi/hipereozinofilik sendrom ve sınıflandırılmayan kronik miyeloproliferatif hastalıklar (MPH) başlıkları kullanılmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda hastalığın patogenezi ile ilişkili olabilecek yeni moleküler belirteçlerin keşfi 2008 yılında yeni bir sınıflandırmayı zorunlu kılmıştır. Bu nedenle vakaların daha önce değerlendirildiği hastalık grupları değişmiş veya bir kısmı yeni oluşturulan gruplar içerisinde yer almıştır. Özellikle nadir görülen miyeloproliferatif hastalıkların diğerleri ile ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve geçmişte farklı gruplar içerisinde rapor edilen bu hastalıkları tam kavrayabilmek için 2008 yılındaki sınıflandırma göz önünde bulundurulmalıdır (20).

Myeloid neoplazilerde 2008 WHO Sınıflaması (21);

1. Akut myeloid lösemi
2. Myelodisplastik sendromlar (MDS)
3. Myeloproliferatif neoplaziler (MPN)

- Kronik myeloid lösemi, BCR ABL pozitif KML
- Polisitemia vera
- Esansiyel trombositemi

- Primer myelofibrozis
- Kronik nötrofilik lösemi
- Kronik eozinofilik lösemi, başka yerde sınıflanmamış
- Mast hücreli lösemi
- MPH, sınıflandırılmamış

#### 4. MDS/MPN

- Kronik myelomonositik lösemi
- Juvenil myelomonositik lösemi
- Atipik kronik myeloid lösemi, BCR ABL negatif KML
- MDS/MPH, sınıflandırılmamış

5. Eozinofili ve PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Reseptor Alfa) , PDGFRB (Platelet Derived Growth Factor Reseptor Beta) veya FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) anormalliği ile ilişkili myeloid maligniteler (21).

Myeloproliferatif hastalıkların arasında en sık KML görülür (22).

#### 2.1.2.Tarihçe

John Hughes Bennett 1845 yılında KML'nin ilk bilimsel tanımını yapmıştır (23). İlk kez 1845 yılında Bennett ve Virchow isimli araştırmacılar otopsi serilerinde splenomegali, ciddi anemi, beyaz küre sayısında aşırı derecede artış gösteren hasta grupları tanımlamışlardır (23-24). Daha sonraki dönemde toplanan hasta serilerinin tümüne 1847'de Virchow tarafından beyaz kan hücrelerinin lösemisi ismi verilmiştir (25).

Takip eden dönemlerde hastalıkla ilgili klinik ve laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler devam etmiş ancak en önemli gelişme 1960 senesinde Nowell ve Hungerford tarafından KML'li iki hastada 22. kromozomun uzun kolunda kayıp ile ilişkili olan kromozomal hasarın tespit edilmesiyle meydana gelmiştir. Bu kromozoma bulunduğu şehrin adı olan Philadelphia kromozomu (Ph) ismi verilmiştir. KML kromozomal defektlerle seyreden ilk malign hastalık olarak tanımlanmıştır (26). Daha sonra kromozom 9 üzerindeki hücrel onkogen olan ABL ve kromozom 22 üzerindeki BCR füzyonunun bulunması hastalığın moleküler temeli ile alakalı araştırmalar için kaynak oluşturmuştur (27). Ph kromozomu tespit edildiğinde 22. kromozomda kısmi kayıp

olduğu düşünülürken; Janet Rowley 1973'te bu bozukluğun kayıp olmadığını, 9. kromozom ve 22. kromozom arasında olan bir translokasyon olduğunu açığa çıkarmıştır (28). 1982'de 9. kromozomdan 22. kromozoma transloke olan kısmın Abl geni olduğu ve bu genin KML patogenezinde rol aldığı belirlenmiştir. 1984 yılında 22. kromozomdaki Bcr alanı tanımlanmıştır. Bu sürede KML hastalarında interferon, busulfan, hidroksiüre gibi birçok ajan kullanılmıştır. 2001 yılında Druker ve arkadaşları bir tirozin kinaz inhibitörü (STI571) geliştirmişler ve bunun KML hastalarında önemli antilösemik etki gösterdiğini ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır. İmatinib, Mayıs 2001'de IFN'a cevapsız KML'de kullanılmıştır. 2007 yılında imatinib direnci sebebiyle ikinci kuşak TKİ olan Dasatinib ve Nilotinib, FDA'nın onayı ile kullanıma girmiştir (29).

### **2.1.3.Epidemiyoloji**

Yıllık insidansı 1-2/100.000 olan KML, erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluşturur. 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 7000 yeni KML vakasının teşhis edildiği ve yaklaşık %1 hastanın KML'den öldüğü düşünülmektedir. 2000 yılında imatinib kullanımının başlamasıyla KML'de yıllık mortalite %10-20'den %1-2'ye kadar gerilemiştir (1).

Birleşik Devletlerde 2000 yılında yaklaşık 25-30,000 olduğu tahmin edilen KML prevalansı, 2015 yılında yaklaşık 80-100,000'e yükselmiş ve 2030 yılına kadar yaklaşık 180,000 vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir (30).

Erkek cinsiyette kadınlara göre daha sık görülür ancak hastalık belirtileri ve gidişatı her iki cinsiyette de aynı özellikleri göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa göre düzeltilmiş insidans oranı erkeklerde 2/100.000/yıl olarak görülmüş, kadınlarda ise 1,1/100.000/yıl olarak açıklanmıştır. Mortalite oranı yaşla birlikte artış göstermiştir. KML'de mortalitenin, 0-14 yaş aralığında yılda 0,1/100.000, 40'lı yaşlarda yaklaşık 1/100.000, 80'li yaşlarda ise 8/100.000 olarak belirtilmiştir (31).

Malign klonun hücresel proliferasyonunu bloke eden, BCR-ABL1 onkoprotein ve adenosin trifosfat (ATP) arasındaki etkileşime ciddi boyutta müdahale eden TKİ'lerin bulunmasıyla KML'nin seyri önemli bir şekilde değişim gösterdi. Bu durum

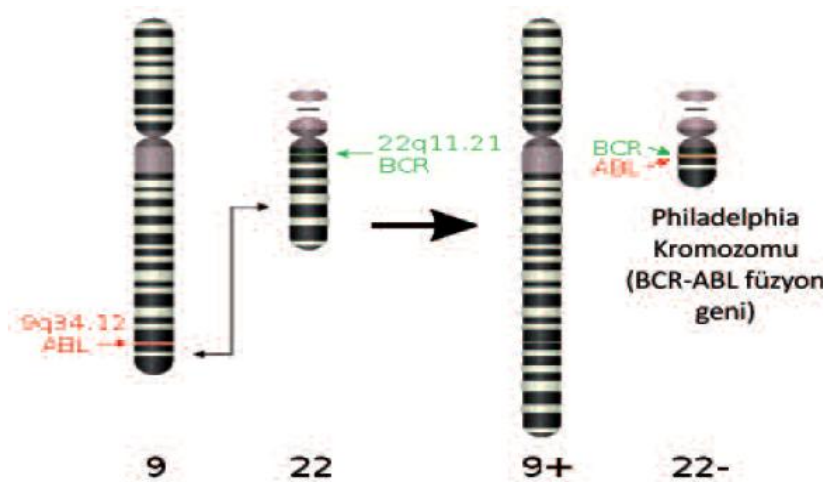
10 yıllık sağkalım oranını yaklaşık %20'den %80-90'a yükselterek KML'nin seyrini etkilemiştir (1).

#### 2.1.4.Etiyoloji

KML'nin moleküler mekanizması açıklanabilmesine rağmen gen translokasyonuna sebep olan mekanizma bilinmemektedir. Hiroshima ve Nagasaki'ye atılan atom bombaları sonrası Japonya'da çok sayıda KML hastalığı saptanması sebebiyle etiolojide radyasyonun önemli bir etken olduğu aktarılsada KML'nin sebepleri arasında radyasyonun küçük bir yeri vardır (32). Sigara içilmesinin KML gelişimi açısından risk oluşturmadığı ancak KML'li hastalarda blastik faza progresyonu hızlandırdığı ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir (33).

#### 2.1.5.Patogenez ve Moleküler Mekanizması

Philadelphia kromozomunun KML'nin patogenezindeki önemi saptandıktan sonra hastalığın patofizyolojisi ve moleküler biyolojisi daha iyi anlaşılmıştır. Ph kromozomu 9. kromozomda bulunan ABL1 geni ve 22. kromozomda bulunan BCR geninin füzyonu neticesinde ortaya çıkar ve bu resiprokal translokasyon sonucunda meydana gelir (34-35). KML patogenezinin merkezinde, 9. kromozom üzerinde bulunan ABL1 geninin 22. kromozom üzerindeki BCR geni ile kaynaşması yer almaktadır. Bu durum BCR-ABL1 şeklinde adlandırılan bir onkoprotein ekspresyonuyla sonlanmaktadır (4). Ph kromozomunun yapısı şematik şekilde Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1 Ph kromozomu şematik yapısı (34)

ABL geninin SH1 (Src-homolog 1) bölgesi, non reseptör tirozin kinazı kodlar. Tirozin kinazlar, fosfat grubunu ATP'den substrat proteine aktarır bu şekilde büyüme ve farklılaşmada rol oynarlar. Bu sebeple tirozin kinazların kontrolü, çok önemlidir. Kinaz aktivitesinin bozulması maligniteye neden olabilir (36). ABL geninin büyümeden sorumlu kısmından biri olan SH1 bölgesi resiprokal translokasyon sonucu tirozin kinazı kodlama özelliğini kaybeder, BCR gen dizileri de eklenerek SH1 bölgesinin tirozin kinaz aktivitesini devamlı hale getirir. Bu aktivite, ABL enziminin fizyolojisini bozarak proteinlerle etkileşime girer. Bundan dolayı BCR-ABL füzyonu SH1 bölgesinin onkojenik dönüşümünde ciddi öneme sahiptir (37). ABL geninin içerdiği diğer önemli bölgeler protein yapımında da önemli yeri olan SH2 bölgesi, C-terminal nükleer lokalizasyon sinyal bölgesi ve DNA ile aktin bağlama bölgeleridir. Diğer önemli gen olan BCR ise ABL tirozin kinaz aktivitesini düzenlerken aynı zamanda c-abl ile ilişkili aktin bağlayıcı fonksiyonları aktive eder. BCR geninin Y177 bölgesinin fosforilasyonu lökomogenez için önemlidir (38). Oluşan kalıntı Grb2'nin (Growth Factor Receptor-Binding Protein 2) SH2 bölgesine yüksek afinite ile bağlanmasını sağlar. Grb2'nin aktivasyonu SH3 bölgesine bağlanan SOS (RAS'a etkili guanin nükleotidi) ve GAB2 (Grb2 ilişkili protein 2) oluşumunu arttırır. SOS, RAS'ın etkin olmasını sağlar. GAB2'nin fosforilasyonu PI3K ve SHP2 (Src Homology Region 2-Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2) sekrete edilmesini sağlar. SHP2 RAS ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz yolağının etkinleşmesi için elzemdir (39). BCR-ABL Src kinazların fosforilasyonunu sağlar. Bu kinazlardan Hck fosforile olduğunda STAT5'i (Signal Transducer and Activator of Transcription) etkinleştirir. BCR-ABL'nin hematopoetik kök hücre transformasyonuna etkisi daha çok RAS'ı, PI3K'yı ve STAT5'i aktive etmesi ile gerçekleşir (40).

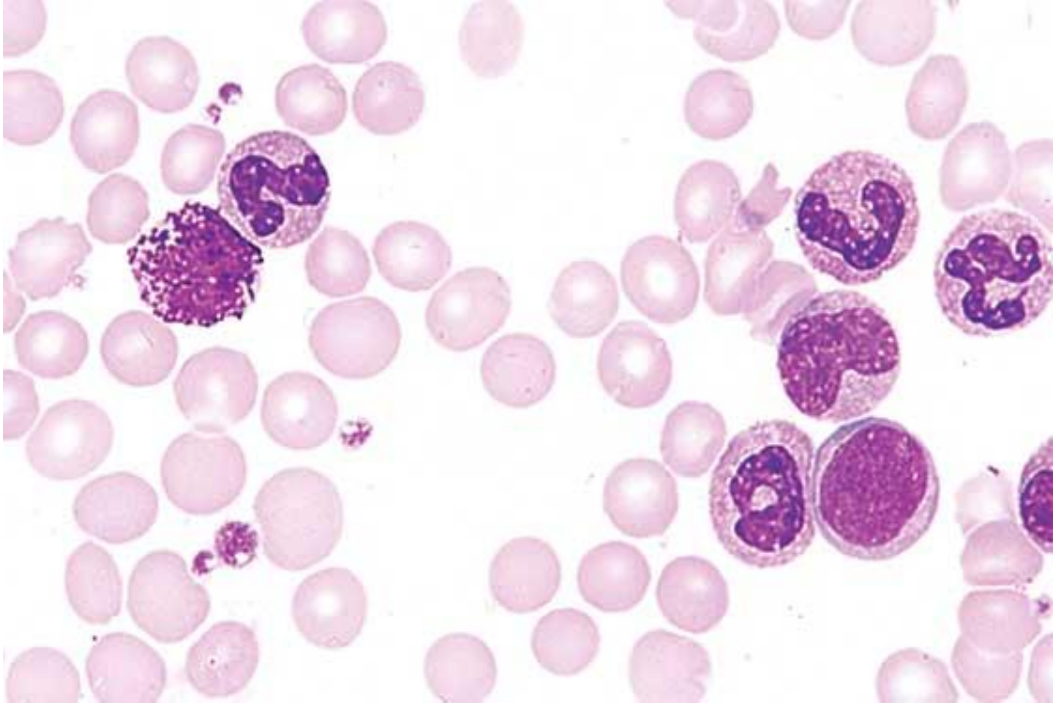
Ayrıca Bcr-Abl'ye bağlı Myc yolu aktivasyonu da SH2 yoluyla gerçekleşir. Myc onkogeninin malignitelerin büyük bir kısmında transkripsiyon faktörü gibi davranarak programlanmış hücre ölümünü etkilediği düşünülmektedir (41).

Kısacası; BCR-ABL füzyon geni sinyal ileti yolları aracılığıyla mitozu aktive ederek, adhezyon kaybı, apoptozu inhibe ederek ve aktivasyon sağlayan proteinleri baskılayarak kanser oluşumuna neden olur.

### 2.1.6.Evrelleme, Klinik Bulgular ve Prognoz

**Evrelleme:** KML 3 klinik faz içerir. Bunlar; kronik evre (KE), hızlanmış (akselere) evre ve blastik evredir (3).

**Kronik Evre (%85):** Hastaların çoğunluğu bu evrede genelde asemptomatiktir. Letarji, güç kaybı, nefes darlığı, kilo kaybı, halsizlik, hemoraji, terlemede artış, görmede bozukluk gibi spesifik olmayan bulgular görülebilir. Ateş ve lenfadenopati kronik fazda az görülür. Spontan ekimozlar oluşabilir, diş eti, gastrointestinal sistemde veya idrar yollarında kanama görülebilir. Tanı anında hastaların %50-70'inde splenomegali ve anemi vardır. Lökosit sayısında artış görülür. Kronik fazda blast hücreler %10'dan daha azdır (42). Miyeloblast, bazofil ve nötrofillerde artış görülür (Şekil-2)

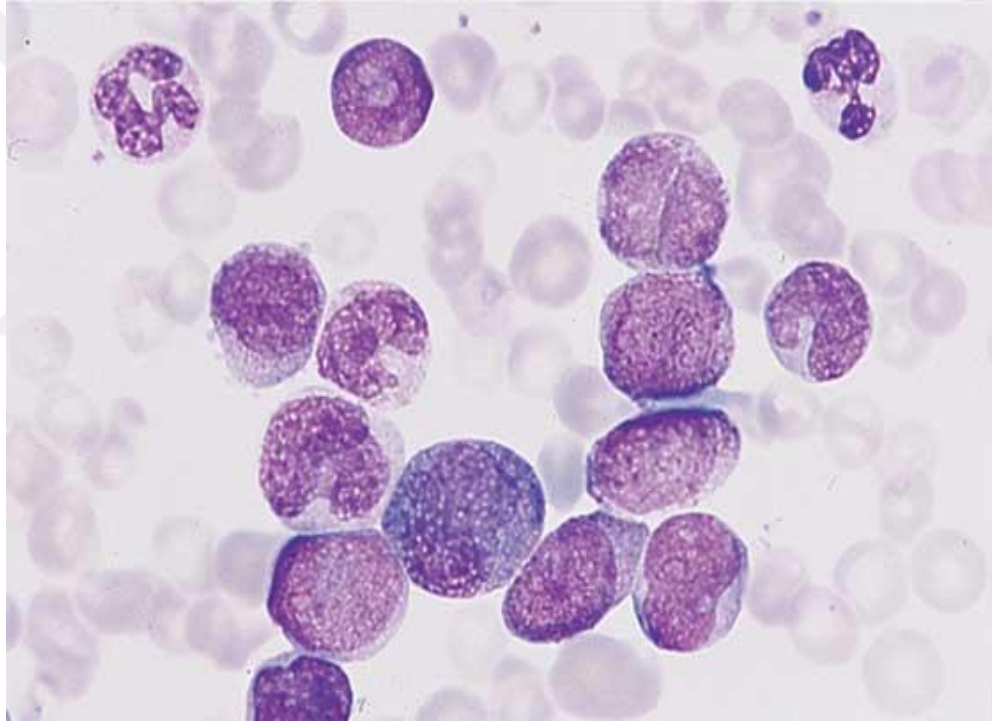


**Şekil-2** Kronik fazdaki hastanın periferik yaymasında miyeloblast, bazofil ve nötrofillerde artış görülmektedir. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.)

**Akselere (Hızlanmış) Evre –AE (%10):** Organomegali, kemik ağrısı, ateş, kilo kaybı hızlanmış evrenin klinik özelliklerindedir (43). DSÖ 2016 yılında AE'nin kriterlerini güncellemiştir. Bu kriterler (44);



- Tedaviyle düzelmeyen ve ısrarcı lökosit değeri ( $>10,000/\text{mm}^3$ )
- Tedaviye cevap vermeyen splenomegali ya da dalağın büyüklüğünün progresif artması
- Tedaviye cevap vermeyen trombositoz ( $>1,000,000/\text{mm}^3$ )
- Tedaviyle alakalı olmayan kalıcı trombosit düşüklüğü ( $<100,000/\text{mm}^3$ )
- Periferik kandaki bazofil oranının  $\geq\%20$  saptanması
- Periferik kanda lökositlerin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin  $\%10-19$ 'unun blast olması (Şekil-3)
- Teşhis anında Ph+ hücrelerde bazı klonal kromozom defektlerinin olması ve / veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması



**Şekil-3** Periferik yaymada blast artışı ve akselere evreye geçiş görülüyor. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.)


**Blastik Evre –BE (%5):** AE-KML'deki bulgulara ilaveten lenfadenopati oluşması blastik evrenin mühim bulgularından birisidir. Akut lökozların tüm semptomları BE-KML'de görülebilir (43). KML'de blastik evre tanımları 2008 de yayınlanan WHO sınıflamasında şu şekilde verilmiştir (44);

- Blast miktarının %20 ve üzerinde olması
- Ekstramedüller blast proliferasyonu
- Kemik iliğinde büyük agregatlar halinde blast olması

Evrelere göre median yaşam süreleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

**Tablo-1** KML evreleri

KRONİK EVRE	İLERİ EVRELER	
	AKSELERE EVRE	BLASTİK EVRE
Median süre 5-6 yıl	Median süre 6-9 ay	Median yaşam süresi 3-6 ay



### Prognoz

Hastalığın kliniği kişiden kişiye farklılık gösterir. Bu hastaların %10’u 2 yıl içerisinde kaybedilir. İleriki yıllarda öngülen ölüm oranı yaklaşık %20’dir. Hastaların prognozlarını belirlemek amacıyla farklı prognostik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler içerisinde en çok kullanılan yöntem Sokal indeksidir (45). Kandaki blast oranı (%), dalak büyüklüğü, trombosit sayısı, sitogenetik klonal evolüsyon ve yaş prognozu belirleyen önemli parametrelerdir. Diğer önemli prognoz belirteci olan Hasford indeksi günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır. Sokal indeksi günlük uygulamada daha çok yer bulmuştur (46).

**Sokal indeksi:**  $SI = \text{Exp } 0.0116 \times (\text{yaş}-43.4) + 0.0345 \times (\text{dalak büyüklüğü}^* - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{periferik blast yüzdesi} - 2.10)$  Risk puanı 0,8 altında saptanırsa düşük, 0,8-1,2 arasında saptanırsa orta, 1,2 üzerinde saptanırsa yüksek risk olarak değerlendirilir (47).

**Hasford indeksi:**  $0,666 \times \text{yaş} (\text{yaş} > 50 \text{ ise } 0, \text{ bunun dışında ise } 1) + (0,042 \times \text{dalak boyu}) + 1,0956 (\text{trombosit} > 1,500 \times 10^9 / \text{L ise}) + (0,0584 \times \text{blast}) + 0,2039 (\text{bazofil} > \%3 \text{ ise}) + (0,0413 \times \text{eozinofil\%}) \times 1000$

Risk puanı 780 ve altında saptanırsa düşük, 781-1480 arasında orta, 1480 ve üzeri saptanırsa yüksek risk olarak değerlendirilir (47).

### **European Treatment and Outcome Study 2011:**

Dalak x 4 + bazofil x 7 olarak hesaplanır

Risk puanı 87 ve altında düşük, 87 üzerinde ise yüksek risk olarak değerlendirilir (47).

### **Klinik Bulguları**

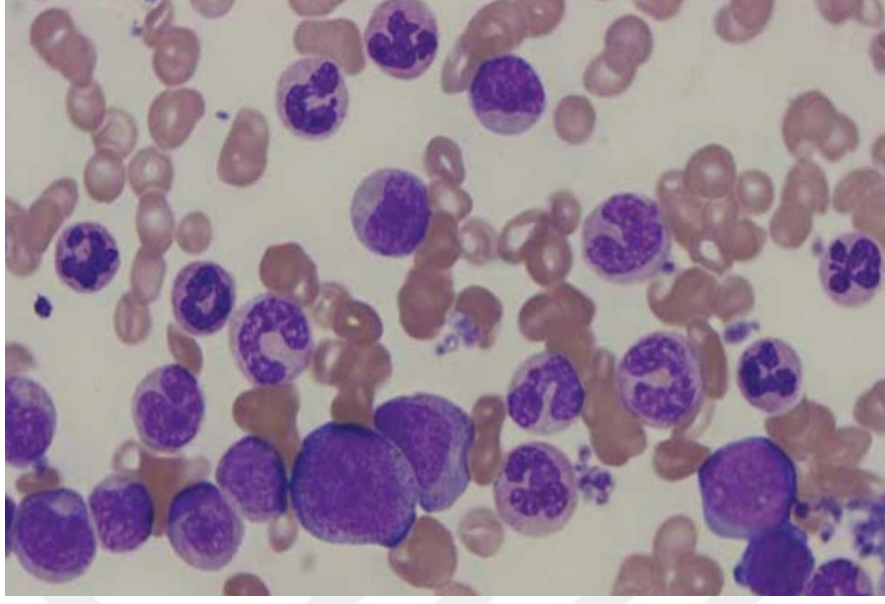
KML genelde asemptomatik olmakla beraber atipik semptomlardaki kendini gösterebilir. Abdominal ağrı ve sol üst kadranda rahatsızlık hissi olabilir. Sol üst kadranda oluşan bu ağrının nedeni perisplenik ve/veya splenik infarkt nedeniyle büyümüş dalak olabilir. Sternum alt ucunda kemik yıkımına bağlı hassasiyet görülebilir. Artan ürik asit üretimi nedeniyle klinikte akut gut artriti ile karşılaşılabilir (48). Fizik muayenede hastaların %50'sinde kosta kenarını geçen, sert kıvamlı dalak ele gelir. Hepatomegali daha az sıklıkta görülür (49).

### **2.1.7.Tanı-Laboratuvar**

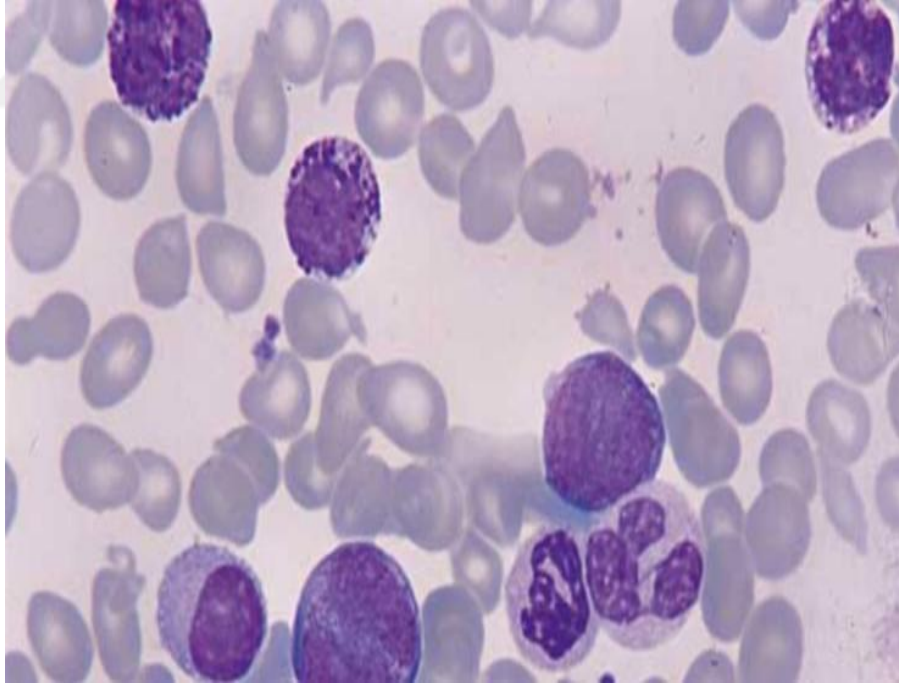
Tanı; anamnez, muayene, tam kan sayımı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile beraber karyotip analizinde Ph kromozomu pozitifliği ya da floresan insitu hibridizasyon (FISH) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin bulunmasıyla konur (50-51).

#### **2.1.7.1.Periferik Kan:**

KML hastalarının laboratuvar tetkiklerinde, lökosit sayısı artmıştır. Nötrofilik seriye ait olan hücreler daha baskın görülür. Periferik yaymada myeloid serinin bütün hücreleri görülür (Şekil-4). Özellikle myelosit, metamyelosit, çomak ve parçalı yüzdesi artmıştır. Monositler eozinofil, bazofiller, T-helper ve supresor hücrelerinde sayıca artış görülür (Şekil-5). Tanı anında hastaların üçte birinde hemoglobin düşük saptanır. Eritrositler genellikle normokrom normositerdir. Hastaların bir kısmında tanı anında çekirdekli eritrositler gözlenebilir. Trombosit sayısı hastaların %50'sinde artmıştır. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni nadir olarak görülür (52). Serum LDH (Laktat dehidrogenaz) ve ürik asit düzeyleri artmıştır (53)

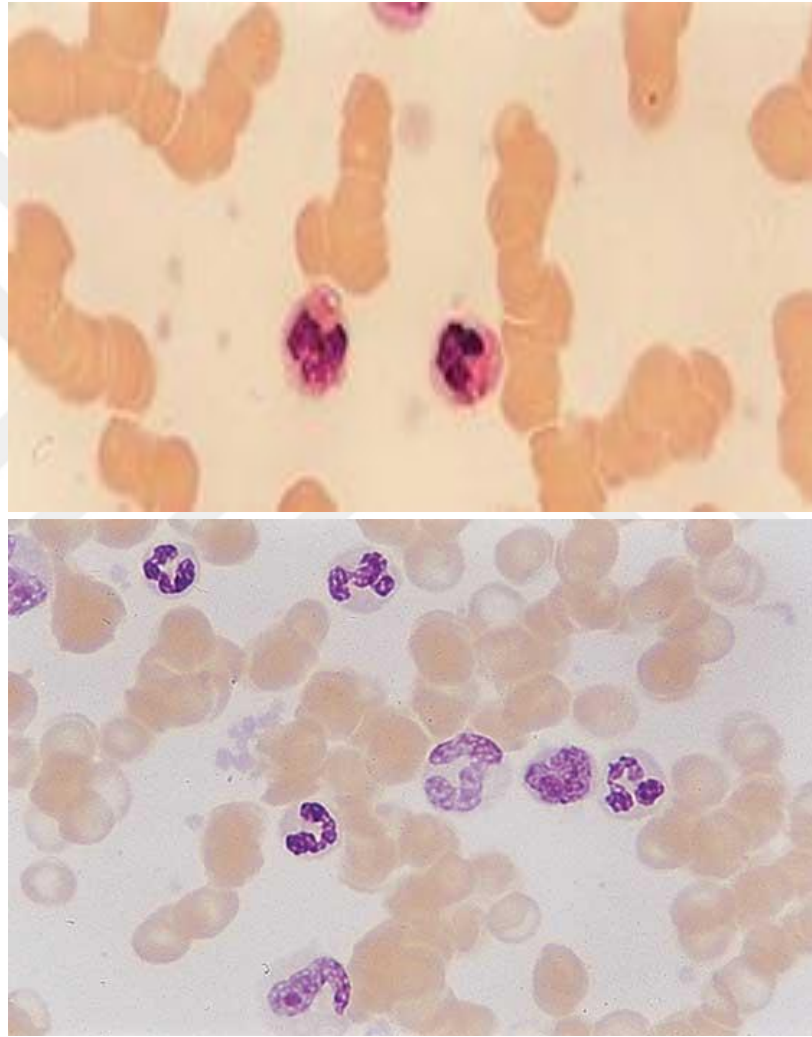


**Şekil-4** Periferik yaymada myeloblast, myelosit, promyelosit, nötrofiller görülmektedir. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.)



**Şekil-5** KML kronik fazda olan hastanın periferik yaymasında bazofil artışı görülmektedir. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.)

KML’de LAP olarak adlandırılan lökosit alkalen fosfataz reaksiyonu düşüktür. Enfeksiyon sebebiyle oluşan lökomoid reaksiyonda LAP seviyeleri normal veya genellikle yüksektir (48). LAP boyası KML ile lökomoid reaksiyon ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. LAP boyası KML hastalarında azalmıştır veya yoktur (Şekil-6). Değerlendirme yapılırken nötrofillerin boyanmasına bakılır. Her nötrofil boyayı kuvvetli tutup tutmadığına göre 1-4 arasında puanlandırılır. Normalde puan 90 üzerindedir. KML hastalarında 20 ve altında saptanmaktadır.



**Şekil-6** Yukarıdaki periferik yaymalarda lap skoru düşüklüğü (nötrofillerin boyanmadığı) görülmektedir. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.)

### **2.1.7.2.Kemik İliği:**

Kemik iliği biopsisi KML şüphesi olan hastalarda yapılması gerekmektedir. Kemik iliği hipersellülerdir. Miyeloblastlardan segmente nötrofillere kadar nötrofilik öncül hücrelerin aşırı çoğalması ile karakterizedir. (54). Diğer nonspesifik biyopsi bulguları retikülün fibroziste ve vaskülaritede artıştır. Artmış hücre devri genellikle Pseudo-Gaucher hücreleri ve deniz mavisi histiyositlerle tanımlanır. Demir yüklü makrofajlar ise azalmış veya yoktur (48).

### **2.1.7.3 Genetik**

#### **2.1.7.3.1.Sitogenetik:**

Bir kişiye KML tanısı koymak için Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterleri Ph kromozomu ya da ürünlerinin; BCR-ABL füzyon mRNA ve BCR-ABL onkoproteininin saptanmasını gerektirmektedir. Bu konvansiyonel sitogenetik analizlerle (karyotiplendirme), FISH analizi ya da revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gerçekleştirilmektedir. BCR-ABL gen ile düzenlemelerinin Southern blot tekniği ile tespiti geçmiş yıllarda kullanılmıştır. Zaman kaybına sebep olmasından dolayı şimdilerde rutin tanısal test olarak kullanılmamaktadır (55).

#### **2.1.7.3.2. Klasik Sitogenetik:**

Klasik sitogenetik çalışmalar neticesinde belirlenen sitogenetik yanıtın uzun dönemdeki prognozu göstermedeki gücü FISH tekniğine dayalı çalışmalardan daha fazladır. Klasik sitogenetik analiz tüm kromozomların görülebileceği tek tekniktir. Ph kromozomu yanında hızlanmış faz tanı kriterlerinden biri olan ek kromozomal anomali gelişimini de ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle kemik iliği örneğinden çalışılan klasik sitogenetik analizin tanı anında, tam sitogenetik yanıtın doğrulanması için bundan sonraki her oniki ayda bir tekrarlanması önerilmektedir. Bu yöntem tanı ve tedavi izleminde hala altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır (56).

#### **2.1.7.3.3. FISH:**

Birçok laboratuvar interfaz FISH analizini kullanmaktadır. İnterfaz FISH analizi bölünmekte olan hücreye gerek duymaz ve daha büyük hücre grupları ile çalışmayı sağlamaktadır (57). D-FISH (double fish) olarak adlandırılan daha yeni geliştirilen

FISH tekniğinde ise üç ya da dört prob kullanılmaktadır. D- FISH yanlış pozitif sonuç oranlarını azaltmaktadır (58). Sitogenetik incelemenin mümkün olmadığı durumlarda; örneğin metafaz elde edilemediğinde, interfaz hücrelerine FISH yöntemi ile bu translokasyona özel olarak üretilmiş ticari problemler kullanılarak translokasyon gösterilebilmektedir (59). Yapılan çalışmalarda klasik sitogenetik ve FISH sonuçları arasında iyi korelasyon olduğu görülmüştür. Ancak tam sitogenetik yanıt alınan hastalarda % 1-5 arasında FISH pozitifliği izlendiği bildirilmektedir (60).

#### **2.1.7.3.4. RT-PCR:**

Moleküler analizde translokasyon sonucunda oluşan BCR/ABL füzyon transkriptini gösterilmesinde ve transkript tipinin (p190, p210, p230) analizinde önemlidir. Genellikle real time kantitatif PCR ya da kalitatif PCR kullanılmaktadır. Moleküler çalışma, sitogenetik incelemede Ph negatif vakalarda kantitasyon ile BCR/ABL füzyon transkriptini belirler. Ayrıca duyarlılığının yüksek olması sebebiyle tedaviye yanıt açısından minimal rezidüel hastalık takibinde kullanılır (61).

#### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

KML ile klinik ve laboratuvar olarak benzerlik gösteren bazı hastalıklar vardır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması tedavi planlanmasından açısından büyük önem taşımaktadır.

##### **2.1.8.1. Lökomooid Reaksiyon:**

Lökomooid reaksiyon yüksek nötrofil sayısının izlendiği nötrofilinin reaktif bir nedenidir. Başlıca sebepleri arasında ağır enfeksiyonlar, maligniteler, yanık ve kronik inflamatuvar hastalıklar sayılabilir. Nötrofil sayısı genellikle orta düzeyde artmıştır ancak sayının  $100 \times 10^9$  üzerinde olduğu vakalar rapor edilmiştir (62).

##### **2.1.8.2. Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML):**

Periferik kanda 3 aydan uzun süre mutlak monositoz hakimdir. KMML tanısı kemik iliğinin değerlendirilmesi ve diğer monositoz nedenlerinin dışlanmasıyla konulur. KMML hastalarında tek patognomonik bulgu yoktur. Prognozu belirlemede MD Anderson prognostik skorlaması ve Dusseldorf skorlaması kullanılmaktadır (63).

### **2.1.8.3.Ph Negatif KML:**

Klinik ve laboratuvar bulguları KML olarak kabul edilen hastaların yaklaşık %6'sında Ph kromozomu görülmemektedir. Bu hastalarda Ph kromozomu pozitif izlenenlerde gösterilen BCR-ABL geni vardır. Bu gen genellikle morfolojik olarak normal olan 22. kromozom üzerindedir fakat bazen 9. kromozom üzerinde de izlenebilmektedir. Bazofili, blast ve myelosit artışı izlenmeyebilir. Hastalarda monositoz görülme ihtimali daha yüksektir. Bu hastaların tedavi yanıtı ve sağkalım süresi Ph pozitif KML'li hastalara göre daha kötüdür (64).

### **2.1.8.4. Primer Myelofibrozis:**

Primer myelofibrosis (PMF) de kemik iliğinde fibrozis, patolojik sitokin salınımı, anemi, dalak büyüklüğü, lökoeritroblastik kan tablosu gibi belirtiler görülür. Survey kısadır. Bu hastalıkta Ph kromozomu negatif saptanır. PMF'nin moleküler patogenezinde JAK2, MPLve LNK gibi somatik mutasyonlar ve TET2, ASXL1, EZH2 gibi epigenetik değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir. Allojenik kök hücre nakli (AKHN) tek küratif tedavidir (63).

### **2.1.8.5.Kronik Nötrofilik Lösemi:**

Kronik nötrofilik lösemi (KNL) ilk kez 1920'de tanımlanmıştır. Bugüne kadar bildirilen ve küçük vaka serilerinden oluşan yaklaşık 200 hasta ile az görülen bir miyeloproliferatif neoplazidir (65). Prognozu kötüdür. Nötrofili, anemi, trombosit düşüklüğü, dalakbüyüklüğü ile seyrederek. Akut myeloblastik lösemiye (AML) dönüşürse ile ortanca yaşam süresi 2 senedir (63). Diğer miyeloproliferatif neoplazilerin BCR-ABL1, PDGFRA/B veya FGFR1 gibi genetik belirteçler ve diğer yöntemler ile dışlanmasıyla tanı konmaktadır (66).

CSF3R (Koloni Stimulan Faktör 3 Reseptörünü) kodlayan gende mutasyonların gösterilmesi, hastalığa yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. CSFR3, KNL için son derece spesifik bir moleküler belirteçtir (67).

Hastaların büyük kısmı tanı anında genellikle asemptomatiktir. Rutin laboratuvar testlerinde lökositozun görülmesi ile tanı konulur. Yorgunluk en sık görülen semptomdur (68). Hemoglobün seviyesinde genellikle orta düzeyde (11 gr /dl civarı) bir



düşüş olur, platelet sayısı normaldir. Hastalık ilerledikçe genellikle hemoglobin ve platelet değerlerinde düşüş izlenmektedir (66).

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde miyeloid hiperplazi mevcuttur. Eritroid öncülleri kısmen azalmış olup normal olgunlaşma gösterirler. Megakaryositlerin sayısı ve morfolojisi normaldir (65). Moleküler sitogenetik özellikleri arasında diğer MPH için tanımlanan Philadelphia kromozomu ve BCR- ABL1 füzyon geni ile PDGFRA/B veya FGFR1 negatiftir. KNL'de CSF3R, SET bağlayan protein 1 (SETBP1) ve JAK2 (Janus kinase 2) mutasyonları tanımlanmıştır (69).

#### **2.1.8.6.Kronik Eozinofilik Lösemi:**

Eozinofili çeşitli hematolojik kanserlerde görülen tekrarlayıcı özellikte ve tanı için önemli bir bulgudur. Eozinofiller hematolojik kanserlerde malign bir klonal çoğalırken reaktif durumlarda hematopoetik sitokinlerin eozinofil üretimini arttırmasıyla meydana gelir (70).

DSÖ 2001 sınıflamasında kronik eozinofilik lösemi, hipreozinofilik sendrom birlikte düşünülürken 2008 senesinde bu sınıflandırma düzenlenerek klonal eozinofili “eozinofilinin ve mutasyonların (PDGFR  $\alpha/\beta$  veya FGFR1) beraber görüldüğü miyeloid/lenfoid neoplazmlar” ve de “kronik eozinofilik lösemi, diğer şekilde belirlenmemiş” olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Kronik eozinofilik lösemi, diğer şekilde belirlenmemiş (KEL-NOS) tanı kriterleri DSÖ 2008'de şu şekilde belirtilmiştir; KEL-NOS tanısı koymak için en az 6 ay devam eden eozinofili'nin ( $>1500/\mu\text{L}$ ) olması ve klonitenin moleküler ve/veya sitogenetik kanıtının bulunması ve/veya blast oranının periferik kanda %2'den büyük veya kemik iliğinde %5-19 olması ve eozinofilinin hematolojik ve hematolojik olmayan diğer nedenlerinin dışlanması gerekmektedir. Philadelphia kromozomu ya da PDGFRA/B ve FGFR1 gen düzenlemelerinin yokluğu ve eozinofili ile seyreden diğer akut yahut kronik hematolojik malignitelerin dışlandığı vakalarda düşünülmelidir (69).

#### **2.1.9.Tedavi**

İlk aşamada sitotoksik tedaviler olan hidroksiüre ve busulfan kullanılmıştır. Sonraki dönemde interferon ve interferon/ ARA-C kombinasyonu sitogenetik remisyon

sağlamak için kullanılmıştır. İmatinib öncesi dönemde allojenik kök hücre nakli önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Dasatinib ve Nilotinib imatinib direncinin daha net anlaşılmasıyla geliştirilmiş daha güçlü yeni moleküllerdir (71). İlaç direnci sebebiyle yeni geliştirilen bosutinib ve ponatinib için çalışmalar devam etmektedir.

#### **2.1.9.1. Busulfan:**

Konvansiyonel tedavide busulfan 1953'ten itibaren kullanılmış, hematolojik remisyon sağladığı görülmüş ancak anormal klonu baskılamadığı için tedavi semptomatik olarak kalmıştır. Faza özgül olmayan alkilleyici bir ajan olan busulfan; RNA transkripsiyonu ve replikasyonunu etkiler ve nükleik asit fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Busulfan birikici özelliğinden dolayı 4-6 mg/gün verilir ve lökosit sayısı 30.000/mm<sup>3</sup> olunca kesilir. Aplazi, myeloid ve pulmoner fibrosis, Addison benzeri hastalık, sterilite ve sekonder malignensiye neden olur (72). Busulfan, ciddi ve kalıcı olabilen miyelosupresyon etkisi sebebiyle günümüzde kullanılmamaktadır (73).

#### **2.1.9.2. Hidroksiüre:**

Ribonukleotid redüktaz enzimini inhibe eder ve DNA sentezini engeller. Etkisi hızlı ortaya çıkar, yan tesiri busulfana görece azdır. Lökostazın sebep olduğu komplikasyonları engellemek için miyeloid hiperplaziyi azaltıp lökosit miltarını hızlıca düşürmek için kullanılmaktadır (74). Daha az toksik olması, kronik fazda uzun süreli yaşam sağlaması ve sonradan tedaviye eklenen KİT ile daha başarılı sonuçlar alınması busulfana tercih edilmesine sebep olmuştur (75).

Lökosit sayısına göre 1-6 gr/gün başlanması çocuklarda 20-30 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Lökosit sayısı düşünce doz azaltılır. 1-2 gr/gün verilerek lökosit sayısı 20.000/ml'ye düşürülür. Daha sonra devam ettirilir ve lökosit sayısı 5000 altına inerse ilaç kesilir (75).

Hidroksiüre kronik evre KML hastalarında lökostazı önler ve splenomegalinin kontrol altında tutulmasını sağlayabilir fakat sitogenetik ve moleküler yanıt oluşturmaz ve survey açısından önemli bir etkisi yoktur (76).

### 2.1.9.3. İnterferonlar:

Ph kromozomunun patogeneizde yerinin anlaşılması ve konvansiyonel kemoterapi ile bu kromozomun baskılanamamasından dolayı tedavi için yeni ajanlar araştırılmıştır. 1980'li yıllarda interferonların antiproliferatif etkilerinin anlaşılması üzerine KML'li hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (77).

İnterferonlar çok fonksiyonlu sitokinlerdir. İnterferonların antiviral, antiproliferatif ve immunregülatuar etkileri de vardır. İnterferonun bunların dışındaki yan etkileri şu şekilde sıralanabilir (78):

- Koloni stimule edici faktör 1(CSF-1), platelet kaynaklı growth faktör ve epidermal growth faktör, Interlökin 1(IL-1), IL 4 gibi sitokinlerin etkilerini önler.
- Bazı proto-onkojenlerin salınımını inhibe ederek antiproliferatif etki oluşturur.
- Protein kinaz aktivasyonu ile protein sentezini bloke eder.
- Viral replikasyonu inhibe eden enzimler ve bunun yanında bazı aminoasitlerin (özellikle triptofan gibi esansiyel aminoasitler) sentezini önler.
- Hücre siklusunun G<sub>0</sub> fazında duraklamasına neden olur.
- Naturalkiller (NK), sitotoksik T lenfosit (Tc), makrofaj ve monosit aktivasyonunu arttırarak hedef hücre lizisini potansiyelize eder.
- Malign transformasyona uğramış hücrelerin normale dönmesini sağlar.
- Tümör dokusunda anjiogenezisi bloke eder.

IFN'nin dozu ile ilgili net bir değer belirtilmemiştir. Değişik çalışma grupları farklı dozlarda kullanmışlardır. Bazı araştırmacılar 5 milyon ünit/m<sup>2</sup>/gün, bazıları 3 milyon ünit/gün başlayıp 3 hafta sonra cevaba göre 3-6-9 milyon üniteye kadar arttırmışlardır. Bazı gruplar ise hidroksiüre ile tümör yükünü azaltıp sonrasında IFN ile devam etmişlerdir. Tüm çalışmalarda IFN alfa'nın konvansiyonel KT'ye göre anlamlı olarak sağ kalımı uzattığı tesbit edilmiştir (79). IFN alfa gebelerde kullanılabilir. IFN'nin pahalı olması ve parenteral kullanım zorunluluğu gibi dezavantajları vardır (80). Bu sebeple günümüzde TKİ'ler interforunun yerini almışlardır.

#### **2.1.9.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

TKİ'lerin bulunmasıyla KML tedavisinde büyük bir adım atılmıştır. Daha önceki yıllarda bulunup kullanılmasıyla prognoza çok büyük katkısı olan imatinibe direnç gelişmesi sonrası onay alarak günümüzde kullanılmaya devam eden nilotinib ve dasatinib KML'de etkili ilaçlardır. Son zamanlarda yeni nesil tirozin kinazlardan bosutinib ve ponutinibinde KML'nin farklı genetik mutasyonlarında etkileri gösterilmiştir.

##### **2.1.9.4.1. İmatinib Mesilat:**

1988 yılında spesifik bcr/abl tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat klinikte kullanılmaya başlanmıştır. İmatinib; p210 onkoproteinin ATP bağlanan bölgesine spesifik olarak bağlanan fenilaminoprimidin türevidir. Günlük 400 mg verilir ve bu dozda kronik fazda olan hastalarda hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt oluşturmaktadır. Tedavi ömür boyu verilir. Genelde hastalar tarafından iyi tolere edilir.

En sık görülen yan etkiler kas, iskelet şikayetleri ve ödemdir. Ayrıca sitopeni, deri döküntüleri, plevral efüzyon, kilo alımı, asit gibi yan etkiler de ortaya çıkabilir. Doza bağlı hepatotoksisite ve miyelosupresyon görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk genelde transaminazlarda hafif bir yükselme şeklinde kendini gösterebilir. Yan etkiler sebebiyle hastaların %5'inden daha az bir kısmında tedavi sonlandırılmıştır. Tedaviye ara verildiğinde genelde bir süre sonra bu değerlerde düzelme gözlenir (81).

IFN'a karşı dirençli KML hastalarında imatinible yapılan araştırmalarda %95 tam hematolojik yanıt, %65 majör sitogenetik yanıt, %48 tam sitogenetik yanıt alınmıştır (82). İmatinib alırken hastanın hematolojik sitogenetik ve moleküler olarak takip edilmesi önemlidir. Tam hematolojik yanıt oluşana kadar 2 haftada bir kan sayımı bakılmalıdır. Tam sitogenetik cevap alınana kadar 6 ayda bir, sonrasında en az yılda bir sitogenetik inceleme önerilmektedir. Moleküler testler (RQ-PCR) ile üç ayda bir periferik kandan bakılmalıdır. İlaça yanıtızsızlık durumunda mutasyon analizleri bakılmalıdır (81).

İmatinib tedavisi alırken relaps olan hastalarda akkiz imatinib direncine sebep olan faktörün BCR-ABL'nin kinaz domainindeki mutasyonlar olduğu gösterilmiştir (83). İmatinib tedavisinden sonra ilk üç ay içinde tam hematolojik yanıt oluşmaması, altı ay içinde hiç sitogenetik cevabın gelişmemesi, 1 yıl ilaç kullanımından sonra majör sitogenetik yanıtın elde edilmemesi ya da 18. ayda tam sitogenetik yanıtın gelişmemesi durumu birincil-primer direnç olarak değerlendirilir. Hematolojik ve sitogenetik cevabın kaybedilmesi ve hastalığın progresyonu durumunda ise ikincil-sekonder dirençten bahsedilir (84). En sık görülen direnç mekanizması BCR-ABL mutasyonları sebebi ile olur. Mutasyonlar değişik derecelerde dirence yol açar (85). İmatinib direncinin ayrıntılı bir şekilde araştırılmasıyla daha potent TKİ olan dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib geliştirilmiştir.

#### **2.1.9.4.2.Dasatinib:**

Tiyazolkarboksamid yapıda bir çift kinaz inhibitörü olan Dasatinib; Abl kinaz bölgesine öncelikle aktif ya da inaktif konformasyonda bağlanarak Bcr/Abl tirozin kinaz aktivitesini ve aynı zamanda benzer yapıdaki Src ailesi kinazlarını da inhibe eder (86).

Dasatinib; ilk olarak imatinib tedavisine dirençli veya refrakter erişkin KML hastalarının tedavisinde kullanılmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda yeni tanı almış hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olduğunun gösterilmesi ile FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak tedavide kullanılmak üzere de onay almıştır (87).

İmatinib ve nilotinibden farklı olarak dasatinibin, BCR-ABL'nin aktif ve inaktif formlarına bağlandığı tahmin edilmektedir. T315I mutasyonu hariç klinik olarak gösterilmiş birçok mutasyon dasatinib tarafından inhibe edilmektedir (88).

Kronik evrede olup imatinibi tolere edemeyen KML'li hastalarda dasatinib kullanımı sonrası majör sitogenetik yanıt ve tam sitogenetik yanıt oranları %76 ve %75 olarak açıklanmıştır. Major sitogenetik yanıt için geçen ortalama süre 2,8 ay olarak bildirilmiştir. Kronik evrede olup imatinibe dirençli olgularda dasatinib kullanımı sonrası majör ve tam sitogenetik yanıtlar sırasıyla %51 ve %40 olarak bildirilmiştir (89). Bu hastalarda tam sitogenetik yanıt ve majör moleküler yanıt için geçen ortalama süre 5,5 ay olarak bildirilmiştir (90).

Kronik faz KML'de dasatinib başlangıç dozu 1x100 mg'dır. Akselere ya da blastik faz KML'de başlangıç dozu 2x70 mg'dır. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, dasatinib tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler görülmektedir. En sık görülen yan etki sitopenilerdir. Ayrıca sıvı retansiyonu plevral efüzyon, kardiyotoksisite, gastrointestinal yan etkiler, gastrointestinal kanama ve dermatolojik yan etkiler de görülebilmektedir (91).

Dasatinibin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzattığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Potasyum düşüklüğü veya magnezyum düşüklüğü, konjenital uzun QT sendromlu, antiaritmik kullanan veya QT uzamasına neden olan başka ilaçlar kullanan ya da yüksek doz antrasiklin kullanan hastalarda dasatinib dikkatli kullanılmalıdır. Dasatinib bir CYP3A4 substratı olduğundan sitokrom enzim sistemini inhibe eden veya indükleyen ilaçlarla kullanımı plazma konsantrasyonlarında değişikliğe neden olabilir (92).

#### **2.1.9.4.3. Nilotinib:**

Nilotinib mutasyona uğramamış ve çoğu mutasyonlu BCR-ABL1 formlarının tirozin kinaz aktivitesini imatinibe kıyasla daha güçlü ve daha selektif inhibe eden bir aminoprimidin türevidir (93). Dasatinibe benzer şekilde önceleri ikinci basamak tedavide tercih edilirken 2010 yılında birinci basamak tedavideki etkinlik ve güvenilirliklerini gösteren çalışmalar sonucunda birinci basamak tedavi alternatifleri arasında yerini almıştır (94).

Hızlanmış ve kronik faz KML'de ve imatinibi tolere edemeyen ve imatinibe karşı dirençli hastaların tedavisinde 2x400 mg/gün olarak kullanılacak şekilde onay almıştır (95).

Hem dasatinib hem de nilotinib, tüm evrelerdeki imatinib dirençli KML hastalarında büyük oranda sitogenetik ve hematolojik yanıt sağlamıştır. İmatinib dirençli BCR-ABL mutasyonlarının çoğunda etkili oldukları görülmüştür. Bu durum, bu ajanların yüksek etkinlikleri nedeniyle, overekspresyon ve amplifikasyon gibi imatinib direnç mekanizmalarının üstesinden gelmeleri ve imatinibden farklı olarak etkinlik için bir taşıyıcıya ihtiyaçları olmaması ile açıklanabilir (96). Her iki ilaçla yapılan

çalışmalarda T315I hariç birçok imatinib dirençli nokta mutasyonu olan hücre dizilerinin inhibisyonunda etkili oldukları görülmüştür (88).

Nilotinib kullananlarda görülen yan etkiler genellikle hafif yan etkilerdir. Bu yan etkiler; sitopeni, kardiyotoksisite, plevral efüzyon, gastrointestinal yan etkiler, hepatotoksisite, pankreas enzim yükseklikleri, dermatolojik yan etkiler baş ağrısı, kas ağrısı ve kramplarıdır. Derin sitopeni insidansı günlük 100 mg dasatinib ile gözlemlenen sitopeni insidansına benzerdir. Her ne kadar genellikle asemptomatik olsa da nilotinib tedavisinin serum lipaz, bilirubin ve ALT/AST yükselişi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Eğer bu yan etkiler görülürse serum düzeyleri düzelene kadar tedaviye ara verilir ve sonrasında tedaviye azaltılmış dozda (400 mg/gün) devam edilir (97). Tedavi sırasında görülebilen plevral efüzyon ve ağır sitopeniler tedaviye ara verilmesi veya dozun azaltılmasıyla genellikle düzelirler. Plevral efüzyon tedavisinde diüretikler ve steroid tedavisi kullanılabilir (98).

#### **2.1.9.4.4. Bosutinib:**

2. ve 3. basamak KML tedavisi için kullanılan onaylı bir ilaçtır. T315I mutasyonu haricinde imatinib, dasatinib ve nilotinibe direnç kazanmış olan hastalarda kullanılabilir (99). Yapılan çalışmalarda imatinib, nilotinib ve dasatinibe karşı dirençli olan hastalarda yüksek hematolojik moleküler ve sitogenetik yanıtlar alınmıştır. Birinci basamak tedavide kullanımı önerilmemiştir (100).

En çok karşılaşılan yan tesirler diyare, bulantı, kusma ve ciltte döküntüdür. Genellikle bu yan etkiler hafif olarak görülmektedir. Hematolojik yan etkileri; trombositopeni, nötropeni, anemidir. Bunların dışında az da olsa QT intervalinde minimal uzama ve az da olsa plevral efüzyon görülebilmektedir (100).

Bosutinib ve imatinible yapılan 250 hastanın bosutinib, 250 hastanın imatinib kullandığı bir çalışmada tedaviye devam etme oranı imatinib kullananlarda %71 iken; bosutinib kullanan hastalarda %63 saptanmıştır. Kronik evreden akselere ve blastik faza geçiş oranı bosutinibte %5 iken imatinibte %7, tedavi sonrası mutasyon ortaya çıkan hasta sayısı ise bosutinibte 4 kişiyken imatinibte 12 kişidir. En sık görülen yan etkilerden biri olan diyare bosutinib kullanan hastalarda %70 iken imatinib kullananlarda bu oran %25 saptanmıştır (101).

#### **2.1.9.4.5. Ponatinib:**

T315I mutasyonunda dahil birçok BCR-ABL1 kinaz mutasyonunda kullanılan, güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür (102).

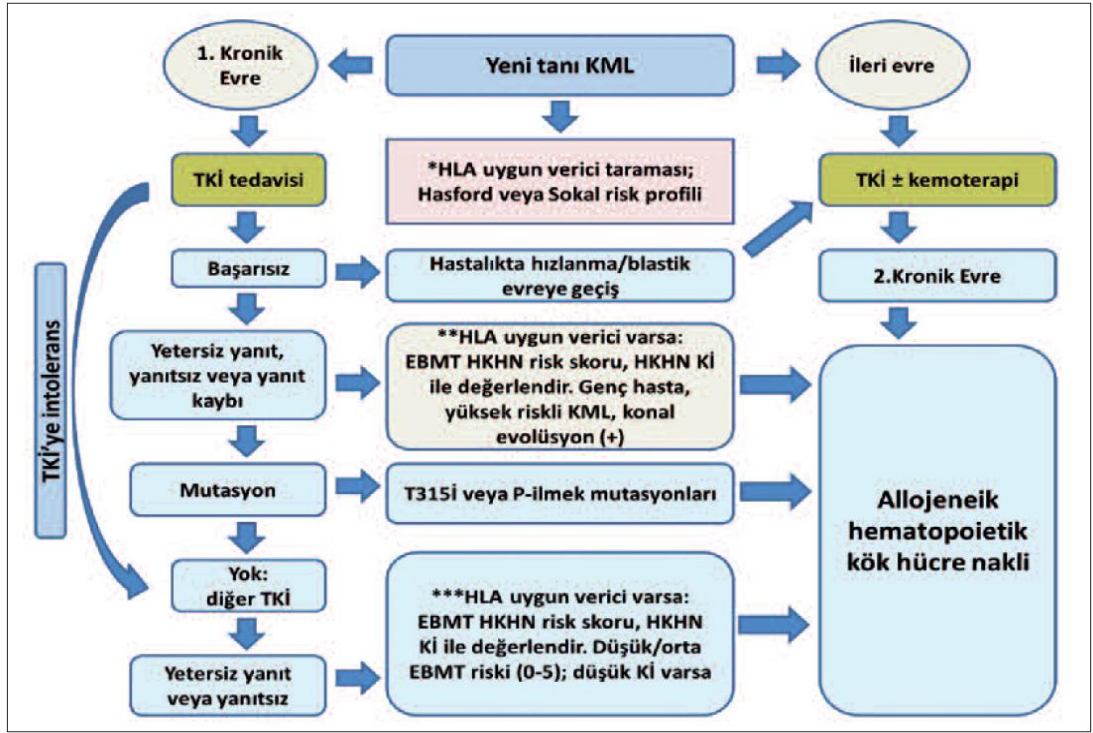
En sık rastlanan yan etkilerin döküntü, ciltte kuruma, karın ağrısı ve genellikle ağır sitopeniler olduğu gösterilmiştir. Daha az sıklıkta ödem, asit, pankreatit, plevral ve perikardiyal efüzyon, hepatotoksisite, arteriyel tromboz, kardiyovasküler komplikasyonlar görülebilmektedir (103). Genellikle yan etkiler doz azaltma veya tedaviye ara vermekle kontrol altına alınabilmektedir. Kılavuzlar ponatinib tedavisini sadece T315I mutasyonu saptanan ve daha önce çoklu TKİ tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda önermektedir (104).

#### **2.1.9.5. Allojenik Kök Hücre Nakli**

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) otuz yıllık bir geçmişe sahiptir ve KML'nin bilinen tek kür sağlanan tedavi yöntemidir (105). 1999 senesinden sonra imatinibin etkilerinin görülmesiyle AHKHN sayısında azalma olmuştur (106).

Aşağıda gösterilen Şekil-7'de KML'de HKHN kime, ne zaman, nasıl yapılacağı gösterilmiştir (107).





Şekil-7 KML'de HKHN algoritması

\*Türk Hematoloji Derneği KML Ulusal Kılavuzunda sadece genç (<20yaş) ve hızlanmış/blastik evrede tanı alan hastalara ilk başvuruda verici taraması önerilmektedir. Diğer hastalarda imatinibe yetersiz yanıt, yanıtızlık ya da yanıt kaybı durumlarında verici taraması yapılması uygun görülmektedir. Tek yumurta ikizi bulunan hastalarda KML kontrol altına alındıktan sonra vakit kaybetmeden ilk basamakta sinjeneik HKHN yapılabilir.

\*\*İmatinible sitogenetik yanıt alınamamış yahut yanıt kaybı olan, Sokal veya Hasford riski yüksek, ek kromozomal bozukluk saptanmış hastalarda 2.kuşak TKİ'lere yanıt ihtimali düşük olduğundan HKHN hazırlıkları başlanmalıdır. Bu hastalara 2.kuşak TKİ kullanılmıyor ise veya hasta nakil olmayı tercih ederse doğrudan HKHN uygulanabilir. 2.kuşak TKİ kullanılacaksa erken dönemdeki (ilk 3-6 ay) yanıtlar yakından takip edilmeli, yeterli yanıt alınamazsa hastalar nakil için yönlendirilmelidir. Ayrıca kronik evre KML ilk basamak tedavide 2.kuşak TKİ kullanan ve yanıt hedeflerine ulaşamayan ya da yanıt kaybı görülen hastalarda hızla allojeneik nakil yapılmalıdır.

\*\*\*EBMT skoru düşük/orta saptanan, Kİ indeksi düşük hastalarda imatinib kullanımı sonrası başarılı olunamayan, 2.kuşak TKİ'lere yanıtızlık, yetersiz yanıt veya yanıt

kaybı varsa ya da bu ilaçları kullanırken ileri evrelere progresyon görülürse hasta vakit kaybetmeden allojeneik nakil için yönlendirilmelidir.

### **2.1.10.Tedavi Önerileri (50)**

#### **Kronik faz KML de tedavi önerileri;**

1. Birinci basamak tedavide; İmatinib 400 mg/gün, Dasatinib 100 mg/gün, Nilotinib 2x300 mg/gün verilebilir. Başlangıçta yüksek riskli olan hastalara ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması önerilmiştir.
2. İkinci basamak tedavide; daha önce tedavide kullanılmamış olan TKİ'den (dasatinib ya da nilotinib) biri verilmelidir. (İlk verilen TKİ'ye karşı intolerans gelişen hastalarda)
3. İkinci basamak tedavide (imatinibe yanıtız hastalarda); daha önce tedavide kullanılmamış olan TKİ'den (dasatinib ya da nilotinib ya da bosutinib ya da ponatinib) biri verilmelidir. Bosutinib ve ponatinib ülkemizde henüz ruhsat almamıştır. (Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması önerilmiştir.)
4. İkinci kuşak nilotinibe yanıtız hastalarda; Dasatinib ya da bosutinib ya da ponatinib verilebilir. (Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması ayrıca akraba dışı kök hücre vericisi aranılması ve allo-HKHN düşünülmesi önerilmiştir.)
5. İkinci kuşak dasatinibe yanıtız hastalarda; Nilotinib ya da bosutinib ya da ponatinib verilebilir. (Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması ayrıca akraba dışı kök hücre vericisi aranılması ve allo-HKHN düşünülmesi önerilmiştir.)
6. Üçüncü kuşak, 2 TKİ yanıtız olan ya da intolerans gelişen hastalarda; daha önce kullanılmayan TKİ'lerden biri kullanılması ve uygun hastalarda allo-HKHN düşünülmesi önerilmiştir.
7. T315I mutasyonu saptanan hastalarda; Ponatinib kullanılır. Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması ayrıca akraba dışı kök hücre vericisi aranılması ve allo-HKHN düşünülmesi önerilmiştir.

#### **Akselere evre ve blastik evre KML hastalarında tedavi önerileri;**

1. Daha önce TKİ kullanmamış tanı anında AE veya BE'de saptanan hastalarda; İmatinib 600-800 mg/gün, Dasatinib 2x70 mg/gün ya da günde bir defa 140 mg verilebilir. Allo-HKHN için vericilerin taranması yapılır. BE'de saptanan bütün hastalara ve de AE olupta yanıt alınmamış hastalara öncesinde kemoterapi verilerek allo-HKHN önerilir.
2. Kronik evreden, akselere evreye ya da blastik evreye dönen ve TKİ kullanmış hastalarda; öncesinde kemoterapi verilerek allo-HKHN önerilir. İkinci kuşak TKİ'lerden (dasatinib, nilotinib) seçim yaparken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır (108).
3. Mutasyona göre;

- Dasatinibe karşı duyarlılığı az olan mutasyonlarda nilotinib tercih edilmelidir. Bu mutasyonlar: F317L, F317I/V/C, T315A, V299L
- Nilotinibe karşı duyarlılığı az olan mutasyonlarda dasatinib tercih edilmelidir. Bu mutasyonlar: Y253H, E255K/V, F359V/C
- Nilotinibe ve dasatinibe dirençli mutasyon: T315I

Birlikte görülen hastalığa göre de öncelikle kullanacağımız ilaç değişmektedir. Akciğer hastalıkları eşlik ediyorsa nilotinib vermek daha uygundur. Diabetes mellitus pankreatit öyküsü var ise öncelikle dasatinib düşünülmelidir. QT uzun olan hastalarda her iki ilaçta dikkatli kullanılmalıdır (108).

### **2.1.11. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi (50)**

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavinin devamı ya da zamanında değiştirilip yeni tedavi yaklaşımlarının düşünülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tedavi yanıtı değerlendirilirken Tam Hematolojik Yanıt (THY), Sitogenetik Yanıt (SY), Moleküler Yanıt (MY) olarak değerlendirilir.

#### **2.1.11.1. Tam Hematolojik Yanıt (THY):**

- Lökosit değeri <10.000 /  $\mu$ l
- Periferik kanda bazofil oranının %5'den küçük olması
- Periferik kanda myeloblast, promyelosit, myelosit izlenmemesi
- Trombosit sayısı 450.000 /  $\mu$ l'den küçük olması
- Dalağın ele gelmemesi olarak değerlendirilir (50).

#### **2.1.11.2. Sitogenetik Yanıt (SY):**

- Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph (+) metafaz %0
- Majör sitogenetik yanıt (MSY) (TSY+KSY): Ph (+) metafaz  $\leq$ %35
- Parsiyel (Kısmi) sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %1 ile %35 arasında
- Minör sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %36 ile %65 arasında
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %66 ile 95 arasında
- Sitogenetik yanıt olmaması Ph (+)>%95 ve metafaz olması

Konvansiyonel sitogenetik değerlendirilirken minimum 20 metafaz incelenmelidir. Kemik iliğinde metafaz sağlanmadığında tam sitogenetik yanıt tarifi en az 200 çekirdek puanlaması ile oluşturulan interfaz FISH sonuçlarına dayanır. Konvansiyonel sitogenetik inceleme; Ph dışındaki sayısal ve yapısal kromozom patolojilerinde saptayabilir. Sitogenetik yanıt FISH ile değerlendirildiğinde sonuçta gösterilen yanlış pozitiflik oranı düşünülmelidir (50).

### 2.1.11.3. Moleküler Yanıt (MY):

- Major moleküler yanıt (MMY, MY 3.0 veya daha derin yanıt): BCR-ABL1/ABL1 oranının %0,1'den küçük olması
- MY 4.0 ;
  1. BCR-ABL %0,01'den küçük olan
  2. Saptanamayan moleküler hastalık cDNA'nın 10.000 ABL'den fazla olması
- MY 4.5 ;
  1. BCR-ABL1 %0,0032'den küçük olması
  2. Saptanamayan moleküler cDNA 32.000 ABL1'den fazla olması

Tam moleküler yanıt (TMY); moleküler anlamda saptanamayan lösemi olarak değiştirilmiştir. RT-PCR ya da nested PCR metodu ile BCR-ABL saptanamamasıdır. Tedavi yanıt değerlendirilmesi 2013 yılında yayınlanan kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtız şekilde 3'e ayrılmıştır.

Hematolojik değerlendirme; tanı konulduktan sonra hematolojik yanıt oluşana kadar 15 günde bir, sonrasında en az 3 ayda bir olacak şekilde tetkik edilmelidir.

Sitogenetik değerlendirme; tanı anında, 3. ve 6. ayda daha sonrada tam sitogenetik yanıt oluşana kadar 6 ayda bir, yanıt elde edildikten sonra eğer düzenli moleküler takip yapılamıyorsa yılda bir yapılmalıdır. Tedaviye yanıtızlık, açıklanamayan anemi, trombositopeni ve lökopeni meydana gelirse her zaman bakılmalıdır.

RT-QPCR ile moleküler izlem; major moleküler yanıt oluşana ve doğrulanana kadar 3 ayda bir daha sonraki süreçte 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Hastalık uyarı

durumundaysa hasta yakın takibe alınıp sitogenetik ve moleküler testler sık bakılmalıdır. Moleküler mutasyon analizi; tedaviye karşı yanıtızlık durumunda ve başka TKİ ya da diğer tedavilere geçilmeden önce, hızlanmış ve blastik evrede tanı konulan hastalarda mutasyon analizi bakılmalıdır (50).

## **2.2. OKSİDATİF STRES VE TİYOL-SİSÜLFİD HOMEOSTAZİSİ**

### **2.2.1. Oksidatif Stres**

Atmosferin %21'ini insan vücudunun ise %65'ini oksijen oluşturur. Proteinler, yağlar ve karbonhidratların temelini oksijen elementi oluşturur. Biyolojik açıdan önemi oksidatif metabolizmadan kaynaklanmaktadır. Enerji üretimi için hücrede gerekli olan oksijen hayatın devamlılığı açısından vazgeçilmezdir. Glukoz ve diğer organik moleküllerden ATP üretimi oksijen varlığında oksidatif metabolizma veya aerobik (oksijenli) solunum olarak adlandırılır (108). Lipid, DNA, protein gibi hücrenin temelini oluşturan molekülleri oksitleyerek onlara zarar veren serbest radikaller oksijen kaynaklıdır. Yapısında oksijen bulunduran serbest radikallere reaktif oksijen bileşikleri (ROB) denilir (109).

Antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli enzim ve besinler, organizmayı serbest radikallerden dolayı oluşan oksidan hasara karşı korur. Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu ve aktivitelerini azaltarak, serbest radikalleri enzim reaksiyonları aracılığıyla temizleyerek veya oluşan zararı yine enzimler yoluyla tamir ederek etki gösterir (109). Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşumu ile bu moleküllerin yok edilmesi denge halindedir. Bu dengenin serbest radikaller tarafına bozulmasıyla, hücre fonksiyonları üzerinde oluşan olumsuz etki "oksidatif stres" olarak adlandırılır (108).

Astım, ateroskleroz, serebral vasküler hastalıklar, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, grip, kalp krizi, bazı pnömoniler, hepatit, kanser, inflamatuvar hastalıklar oksidatif stres ile ilişkisi bulunan hastalıklardır (110).

### 2.2.1.1. Serbest Radikaller:

Serbest radikal, dış yörüngesinde eşleşmemiş bir ya da daha fazla sayıda elektron bulunan atom ya da moleküldür. Serbest radikaller kısa ömürlü, kararsız, yüksek oranda reaktif moleküllerdir. Dış yörüngede bulunan eşleşmemiş elektronlarını paylaşabilmek için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerler. Reaksiyona giren bu moleküller elektron sayılarının azalması sebebiyle reaktif hale gelir. Serbest radikaller başka molekülden aldığı elektron ile kararlı duruma gelirken, oluşan yeni serbest radikalle bir zincirleme reaksiyonu başlatır. Serbest radikallerin kontrolsüz bir şekilde salınımı organizmaya zarar verir. Bu zarar, hasarlanan dokunun fonksiyonuna ve önemine bağlıdır (108). Serbest radikallerin 3 yolla oluştuğu düşünülmektedir (111).

1) Kovalent bağlı bir molekülün, her parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.

2) Molekülde elektron kaybı meydana gelmesi

3) Moleküle elektron eklenmesi

Oluşan bu radikallerin membrandaki birçok yapıya zarar verip, hücre fonksiyonlarında bozulmalara neden olduğu ve hücresel defekt meydana getirdiği bilinmektedir.

#### 2.2.1.1.1. Serbest Radikal Türleri:

Serbest radikaller organik ya da inorganik bileşiklerdir. Oksijen, klor, nitrojen ya da karbon kaynaklı olabilen serbest radikallerin kaynağı moleküler oksijendir (109). Moleküler oksijen ( $O_2$ ) dış yörüngede iki tane eşleşmemiş elektron bulunmasından dolayı diradikal (biradikal) yapıya sahiptir. Oksijen radikal olmayan moleküllerle daha yavaş, diğer serbest radikallerle kolay reaksiyona girer. Oksijenin sırasıyla 1,2 ve 3 elektron ile indirgenmesi;  $O_2^{\cdot-}$ , hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) oluşumuna sebep olur (108).

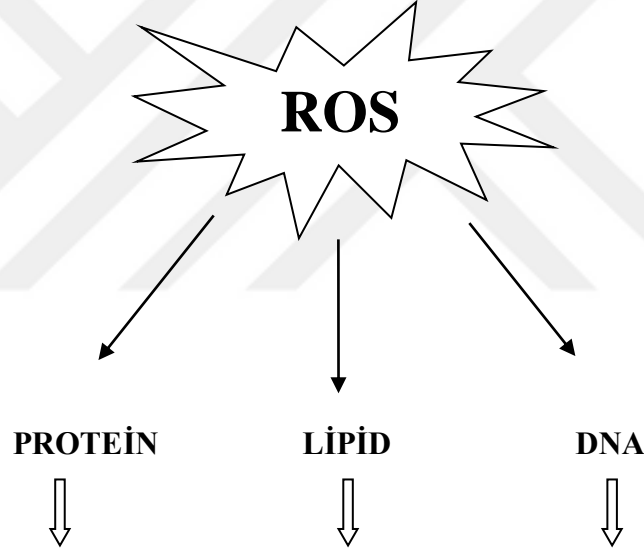
#### 2.2.1.1.2. Serbest Radikal Kaynakları:

İnsan yaşadığı sürece endojen ve ekzojen kökenli serbest radikal oluşumu yapan faktörlere maruz kalır. Ekzojen olanlar egzoz gazı, iyonlaştırıcı radyasyon, sigara dumanı, tarım ilaçları, endüstriyel atıklar, ilaçlardır. Endojen kaynakların nedeni

fizyolojik koşullarda gerçekleşen metabolik olaylardır. Bunların içinde mitokondriyal elektron taşıma sistemi, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron taşıma sistemleri, hücre zarı olayları (lipid peroksidasyonu, prostaglandin sentezi), otooksidasyon reaksiyonları, oksidan enzimler (NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz, aminoasit oksidaz), fagositik hücreler, peroksizomlar, oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma, metal intoksikasyonları, inflamasyon, kanser, yaşlanma) sayılabilir (108).

### 2.2.1.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri:

Serbest radikaller DNA, lipid ve proteinler gibi temel hücresel biyomoleküllere zarar vererek, hücrelerin yapı ve fonksiyonunu bozarlar (112).



Enzim inaktivasyon Membran fonksiyon kaybı Genetik mutasyon

**Şekil-8** Serbest Radikallerin Etkileri

#### 2.2.1.1.3.1. Oksidatif stres ve hücresel lipit yapılar üzerine etkisi:

Hücre zarı serbest radikallerin en önemli hedeflerindedir (112). Hücre zarının bütünlüğünün bozulması, hücre içi komponentlerin oksidatif hasara açık olmasına neden olur. Zar lipidlerinde başlayan radikal tepkimeler hücreler için oldukça zararlıdır. Hücre zarı yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid

peroksidasyonu olarak tanımlanır. Bu durum, zar yapı ve fonksiyonlarında bozulma, zar geçirgenliğinde artma ve hücre ölümüyle sonuçlanır (108).

Yağ asitindeki ikili bağlar, kendisine yapışık karbon ile hidrojen arasındaki bağı zayıflattığından (C-H) hidrojen atomunun ayrılması kolaylaşmış olur. Bundan dolayı hücre membran lipitlerinin poliansatüre yağ asiti zincirleri peroksidasyona daha hassastır. Hidrojen kaybeden yağ asiti tekrar düzenlenerek konjuge dien yapısı oluşur. Bu yapı oksijen ile birleşir bu şekilde lipit peroksil radikallerine dönüşür. Bu peroksil radikalleri diğer yağ asitlerinden hidrojen kopararak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlamasını sağlar (113). Lipitlerin peroksidasyon ile meydana gelen lipit hidroperoksitleri ve aldehitler, TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) olarak isimlendirilir (111).

#### **2.2.1.1.3.2. Oksidatif stres ve hücre protein yapıları üzerine etkisi:**

Serbest radikallerin proteinler üzerindeki etkisi proteinin aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Serbest radikaller proteinleri denatürasyon veya peptid zincirlerinde kırılma yoluyla hasara uğratar ve bunun sonucunda akut veya kronik dejeneratif birçok hastalığa neden olur. Hücre zarındaki proteinleri hedef alan serbest radikaller ise enzim ve reseptörlerin oksidasyonu sebebiyle fonksiyonel bozukluğa neden olur (108). Oksidatif stres sonucu oluşan protein karbonil deriveleri (PCO) protein oksidasyonunun en yaygın kullanılan belirteci olup hastalıklar sonucunda oluşan oksidatif stresi değerlendirmede kullanılır. Ölçüm yöntemlerinin çoğu dinitrofenol (DNP) oluşumuna dayalıdır (111).

#### **2.2.1.1.3.3. Oksidatif stres ve DNA hasarı:**

Oksidatif hasarın en yıkıcı etkilerinden biri de nükleik asitler üzerinde olur (112). Aslında DNA iyi korunan bir moleküldür ve normal şartlarda oluşan hasarın büyük bir bölümü onarılır. Serbest radikallerin nükleer zarı geçerek genetik kodu taşıyan DNA ile etkileşimi, DNA bazlarında hasara ya da kayba, tek veya çift zincir kırıklarına, deoksiriboz şekerinde hasara, DNA-protein çapraz bağına ve DNA onarım mekanizmalarında bozukluğa sebep olabilir (108). Serbest radikallere bağlı DNA hasarı, mutasyon, apoptoz veya nekrotik hücre ölümüne neden olabilir (112).



DNA baz mutasyonları içerisinde en bilineni 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin)'dir. Hidroksil radikalleri (OH•), guanin molekülünde 8. pozisyonda etkileşerek oksidasyona yol açar. Değişikliğe uğrayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) oluşur. Ayrıca Cu DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlanır ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşime girip DNA hasarına sebep olur. 8-OHdG formunda oksidatif değişikliğe uğramış DNA, DNA hasarının miktarının belirlenmesinde kullanılır (114).

DNA hasarı ile ilişkili en önemli patolojik süreç karsinogenezis olup oksidatif hasarın karsinogenezisin başlangıç, ilerleme ve malign dönüşüm evreleri üzerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (111).

### **2.2.1.2. Reaktif Oksijen Bileşikleri (ROS)**

#### **2.2.1.2.1. Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>):**

Diğer radikallere oranla reaktivitesi az olan O<sub>2</sub><sup>-</sup> moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır. Bu bileşik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı olması ve sekonder olarak ürettiği radikaller nedeni ile önem taşır. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. O<sub>2</sub><sup>-</sup> bakterisidal aktivite, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi için önemlidir. DNA'nın ve proteinlerin yıkımına neden olur (108). İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana gelmesine sebep olabilir (111).

#### **2.2.1.2.2. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):**

Oksijenin iki elektronla indirgenmesiyle oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, yapısında paylaşılmamış elektron bulunmaz, bu sebeple radikal değildir. Fakat potansiyel oksitleyici özelliği nedeni ile ROB arasında yer alır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> katalaz, peroksidaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle H<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin antibakteriyel özelliğide bilinmektedir (108). Fe<sup>+2</sup> veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalinin (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH•) oluşturur (111).

### 2.2.1.2.3. Hidroksil Radikali ( $\cdot\text{OH}$ ):

$\text{H}_2\text{O}$ 'nun iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmasıyla oluşur. ROB arasında en toksik olarak görülen  $\cdot\text{OH}$ 'nin oldukça kısa yarı ömrü vardır. DNA, protein, karbonhidrat ve lipidleri yıkıcı etki gösterir (108). Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara sebep olur (111).

### 2.2.1.2.4. Nitrik Oksit (NO):

Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla üretilen, nitrojen merkezli bir radikaldir. NO; Gc aktivitesini arttırarak düz kas kasılması, vasküler tonus ve kan akımının düzenlenmesinde önemli rol alır. Hücreyi lipid peroksidasyonundan koruyarak antioksidan gibi davranan NO, hücre içi miktarının çok arttığı durumlarda çeşitli reaktif NO türlerine dönüşür (108).

### 2.2.1.2.5. Singlet Oksijen ( $^1\text{O}_2$ ):

Ortaklanmamış elektronu olmayan  $^1\text{O}_2$  radikal değildir.  $\text{O}_2$ 'nin enerji alması ile oluşur, oldukça yüksek reaktiviteye sahiptir (108).

### 2.2.1.3. Antioksidanlar:

Biyolojik sistemlerde ROS'un hücre sel yapılar a vereceği zararı engellemek için antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları bulunur. Antioksidanlar endojen ve ekzojen olarak iki gruba ayrılır (115). Tablo-2, Tablo-3 ve Tablo-4'te antioksidanların sınıflandırılması ve görevleri gösterilmiştir.

**Tablo-2** Ekzojen antioksidanlar ve görevleri

Ekzojen Antioksidanlar	Görevleri
Askorbik asit	Hidroksil radikallerini ( $\text{OH}\cdot$ ) temizler
B-Karoten	Yağda çözünür radikaller ile singlet oksijeni temizler
Vitamin E	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir

**Tablo-3** Enzim yapıda endojen antioksidanlar ve görevleri

<b>Endojen Antioksidanlar (Enzim yapıda olanlar)</b>	<b>Görevleri</b>
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit radikalini temizler ( $O_2^-$ )
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksiti (yüksek konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Hidrojen peroksiti (düşük konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır
Sitokrom oksidaz	Oksijenin suya indirgenmesi sırasında aktif oksijenin ortama salınımını engelleyerek ROS ( $H_2O_2$ , $OH^\bullet$ , $O$ ) oluşumunu engeller.

**Tablo-4** Enzim olmayan endojen antioksidanlar ve görevleri

<b>Endojen Antioksidanlar (Enzim olmayanlar)</b>	<b>Görevleri</b>
Albümin	Bakır ve Hem grubu bağlar, $HOCl$ 'u ortamdan temizler
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar, $H_2O_2$ 'i kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar
Transferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını ( $Fe^{+3}$ ) bağlar
Laktoferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını ( $Fe^{+3}$ ) düşük pH değerlerinde bağlar
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar
Bilirübin	Peroksil radikallerini temizler
Glikoz	Hidroksil radikallerini ( $OH^\bullet$ ) temizler
Ürat	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar
Melatonin	Hidroksil radikallerini ( $OH^\bullet$ ) temizler
Mukus	Hidroksil radikallerini ( $OH^\bullet$ ) temizler

#### 2.2.1.4. Oksidatif Stres Parametreleri Ölçüm Yöntemleri:

Biyolojik sistemlerde elektron alıcı moleküller serbest radikaller olarak isimlendirilirler. Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine oksidanlar denir. Bu oksidanlar canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyel ve ekstrasellüler türevleri olan SOD, GPx ve CAT gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar tarafından yıkılırlar. Oksidatif stresin genel bir tanımı, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kaymasından dolayı potansiyel hücresel hasarı oluşması durumudur (116). Oksidatif stres, serbest radikal üretiminde artış ve antioksidan savunmada azalma sonucu olabilir. Bu nedenle, oksidatif stres ölçümü için antioksidan tüketiminin araştırılması antioksidan miktarlarındaki azalış veya onların metabolitlerindeki artışın değerlendirilmesi kullanılabilir (117). Tablo-5’de oksidatif stres durumunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bazı yöntemler gösterilmiştir.

**Tablo-5** Oksidatif Stres Parametreleri Ölçüm Yöntemleri

1)Radikallerin Ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektrometresi (EPR)
2)Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi Malondialdehit (MDA) Aldehitler Protein hasarının belirlenmesi
	DNA hasarının belirlenmesi 8-hidroksi 2’ guanozin (8-OHdG)
3)Antioksidan savunma sisteminin Ölçümü	Antioksidan enzimler değerlendirilir; SOD, GPx, CAT, GST, GR ölçülerek Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi
	Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA); Alfa-Tokoferol, Askorbik asit, Glutatyon, Melatonin
4)Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se, Fe elementleri

#### **2.2.1.4.1. Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EPR):**

Bu yöntem en çok kullanılan doğrudan radikal ölçüm yöntemidir. Radikallerin bünyesinde bulunan manyetik enerji seviyesinin dışarıdan uygulanan bir manyetik alanla iki farklı enerji seviyesine ayrılması olayı üzerine kurulmuştur (117).

#### **2.2.1.4.2. Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi:**

Lipit peroksitler kararsız bileşiklerdir. Çabuk bozunma eğiliminde olduklarından kısa zincirli ürünlere dönüşebilirler. Genelde tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler (TBARS) ve sitotoksik aldehitlerin ölçümleri yapılmaktadır (118).

##### **2.2.1.4.2.1. MDA düzeyi:**

Bu yöntemde tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler ölçülür ve literatürlerde TBARS olarak yer almaktadır. Bu yöntem basit ve pahalı olmayan bir metottur. Ancak TBA'nın sadece MDA ile değil diğer bileşiklerle (karbonhidratlar, pigmentler amino asitler) de reaksiyona girme ihtimali olduğundan sonuçlarda farklılık olabilmektedir. (117).

##### **2.2.1.4.2.2. Aldehidler:**

Bu ikincil lipid peroksidasyon ürünleri demir iyonları varlığında artış gösterir. Güçlü biyolojik etkileri vardır. HPLC ile floresan dedektör kullanılarak ölçülür (117).

#### **2.2.1.4.3. Protein hasarının belirlenmesi:**

Protein oksidasyonu sonucunda kimyasal bölünmeler, inaktivasyon ve proteolitik degregasyondaki artışlar görülür. Protein oksidasyon ürünleri genellikle aldehitler, keto bileşikler ve karbonillerdir. Kolay saptanabilen 3-nitrotirozin, protein oksidatif hasarı için bir belirteç olarak kullanılır (119).

#### **2.2.1.4.4. DNA hasarının belirlenmesi:**

En sık olarak ölçülen baz hasarı 8-OHdG'dır. DNA hasarının belirteci olarak kullanılır (117).

##### **2.2.1.4.4.1. 8- hidroksi-2'-guanozin (8-OHdG) düzeyi:**

Bu konuyla ilgili iki yaklaşım vardır. İlki fiziksel ve kimyasal yollarla DNA'yı ayırmak ve DNA ekstraksiyonu ve hidrolizini yapmak, İkincisi ise bütün DNA yapısının korunması ve lezyonların oluşumunun in situ izlenmesidir. Ayrıca, formamidoprimidin DNA N-glikosilaz enzimi kullanılarak, 8-OHdG iplik kırılmasına dönüştürülür ve iplik kırıklarının miktarı comet testiyle değerlendirilir (120).

#### **2.2.1.4.5. Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi:**

##### **2.2.1.4.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi:**

Bu yöntemde ksantin-ksantin oksidaz (XOD) sistemiyle süperoksit radikali üretilir ve oluşan süperoksit radikali, Iodonitrotetrazolium ile reaksiyon verip viyole renkli formazon boyası oluşturur. Ortamdaki CuZnSOD aktivitesi nedeniyle bu reaksiyon önlenmekte ve % inhibisyon hesaplanmaktadır (117).

##### **2.2.1.4.5.2. Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi:**

GPx aktivite tayin yönteminde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında indirgenmiş glutatyon (GSH) GPx tarafından okside glutatyona (GSSG) oksitlenir ve oksitlenen GSSG'nin glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla tekrar GSH'a dönüştürülmesi esnasında ortamda bulunan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanılır (117).

##### **2.2.1.4.5.3. Katalaz (CAT) aktivitesi:**

25°C'de eritrosit hemolizatında veya doku homojenatında ölçülerek burada substrat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin dekompozisyon oranı izlenir (117).

#### **2.2.1.4.5.4. Glutasyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi:**

Dokularda ölçülür. Bu ölçüm substrat olarak 1-cloro-2,4- dinitro benzen (CDNB) kullanarak 340 nm’de absorbans artışının izlenmesiyle yapılır (121).

#### **2.2.1.4.5.5. Glutasyon Redüktaz (GR) aktivitesi:**

Dokularda NADPH oksidasyon oranının ölçümü ile belirlenir (121)

#### **2.2.1.4.6. Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi:**

Total antioksidan kapasite (TAK) ölçümü Troloks eşdeğer antioksidan kapasite (TEAC) isimli bir yöntemle yapılır.

Vitamin E,  $\beta$ -karoten, flavinoidler, ürat, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, albümin, GPx, Se, SOD, katalaz düzeyleri değerlendirilir (122).

#### **2.2.1.4.7. Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA):**

E vitamini tokoferol yapısındadır. Zincir kırıcı bir antioksidandır (117). Askorbik asit (vitamin C), suda çözünen bir antioksidan çeşididir. Birçok enzimin kofaktörüdür. Güçlü indirgeyici özelliğinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. O<sub>2</sub>- ve HO ile kolay bir şekilde reaksiyona girerek onları temizler. Glutasyon, düşük molekül ağırlıklı bir tripeptittir. Bazı enzimlerin kofaktörü olarak görev alır. Biyokimyasal fonksiyonlarının dışında ROS temizleme işlevi vardır (119). Alfa-tokoferol, askorbik asit, glutasyon, ubikinon, ubikinol ve sistein gibi endojen antioksidanların ölçümü genelde HPLC ile yapılmaktadır (117).

#### **2.2.1.4.8. Enzim kofaktörlerinin ölçümü:**

Bazı geçiş metal iyonları lipit peroksidasyon için önemli biyolojik mediyatörlerdir. Bazı antioksidan enzimler için ise kofaktörlerdir. Bu sebeple Cu, Zn,

Mn, Se ve Fe elementlerinin Atomik Absorpsiyon Spektrometresi (AAS) ile ölçülmesi oksidatif stres miktarında fikir edinmemize yardımcı olur (117).

Oksidatif stres birçok yöntemle ölçülmeye çalışılmıştır. Total Oksidan Durum (TOS) alınan örneklerin ferröz ionodanisidine ile okside olarak ferik iyon oluşturma esasına dayanır. Bu oksidasyon reaksiyonu, ortamda bulunan gliserol moleküllerinin bolca oksidan reaksiyon vermesiyle gelistirilmiştir. Örneğin ne kadar oksidan maddeye maruz kaldığı, yani ne kadar oksidatif stres ile karşılaştığı tespit edilir (123).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI); TOS'un TAK oranı bu yöntemde OSI olarak belirlenir. Hesaplama TAK mol/L cinsine çevrilir. Bu değer bize bir anlamda oksidatif stres maruziyetine karşılık vücudun antioksidan yanıtını verir ki bir denge içerisinde olması beklenir. Yani OSI ne kadar düşük değere sahipse vücut oksidatif stresten o kadar az etkilenmiştir (124).

Paraoksonaz-1 (PON1) ve Arilesteraz ise lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri ile çeşitli oksidatif çalışmalarda kullanılmıştır (125).

Günümüzde geliştirilen yeni yöntemlerle çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin önemi ve yeri araştırılmaktadır. Tiyol-disülfid düzeyide birçok hastalıkta oksidatif stres düzeyini belirlemede kullanılan yeni yöntemlerden biridir.

### **2.2.2. KML'de Oksidatif Stresin Rolü**

KML, BCR-ABL1 füzyon genini içeren t(9;22) kromozomal resiprokal translokasyon nedeniyle oluşur. Daha önceden, kemik iliği hücrelerinin dönüşümünde BCR-ABL1'in rolü, transformasyona uğrayan hücrelerin büyümesi ve çoğalması şeklinde değerlendirilirken, günümüzde ise dönüşüme uğrayan hücrelerde BCR-ABL1 ile indüklenen apoptoza karşı artmış direnç olarak değerlendirilmektedir. KML'de kronik fazdan akselere faza ve sonrasında blast krizine kadar geçen süre hastalarda farklılık gösterir. Bu durumun sebebi altta yatan mekanizmaların çeşitliliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. KML'nin indüksiyonu BCR-ABL1'in anti-apoptotik özelliğine bağlı olarak düşünülmesine rağmen, hastalığın ilerlemesine neden olan moleküler süreçler tam olarak bilinmemekle beraber hastalık süresi boyunca birikmiş genetik değişikliklere de bağlanabilir. Birçok kanser hücresi için tipik olan genomik kararsızlık sırasıyla önce indüksiyon ve sonrasında çoğalma şeklinde görülmektedir. ROS, direk olarak veya aracılı yolla DNA hasarına yol açması genomun



bütünlüğünde önemli bir rol oynamaktadır. Artmış ROS ürünleri BCR-ABL1 aktivitesi ile ilişkilidir (126).

Blast fazında genetik değişikliklerin birikimi ile ROS'un imatinib direncinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, ROS'un KML progresyonunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu rol, ROS'un kanser dönüşümüne katkısını gösterebilir (127).

Reaktif oksijen ürünleri hücre sinyallerinde önemli rol oynamaktadır. Birçok kanser vakasında ROS düzeylerinin arttığı saptanmıştır. ROS sinyallerinin çoğu kanser indüksiyonu ve progresyonuna katkıda bulunabilirken, en sık etkisi kanser hücrelerinde genomik kararsızlığa neden olması olarak bildirilmektedir (126). Genomik kararsızlık, genomdaki kromozomal değişiklikler ve DNA hasarına bağlı oluşan boyut değişikliği olarak ifade edilmektedir. Pre-mutajenik DNA lezyonlarının boyutu genellikle hücresel DNA hasar reaksiyonu (DDR) ve DNA tamiri ile düzenlenmektedir. ROS DNA'ya hem DDR için önemli DNA tamir proteinleri ve hemde diğer önemli biyomolekülleri etkileyerek zarar verir, böylece genomik kararsızlıkta artış meydana gelir. Sonuç olarak ROS etkisiyle birçok hücresel DNA değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler sonucu, replikasyon bloke olabilir ve birçok hücresel değişiklik gözlemlenebilir (126-128). Bununla birlikte, ROS saldırısı gibi bazı olayların sonucunda DNA tamir sentezi tamamlanamazsa ve tamir edilemezse kromozom kırıklarına yol açabilir. Bütün bunlarda malign dönüşüme sebep olabilir (129).

#### **2.2.2.1. Hematopoetik Kök Hücrelerde (HSC) ROS Etkisi:**

KML kök hücre kaynaklı bir kanser olmasından dolayı, hematopoetik kök hücrelerde (HSC) ROS regülasyonu patogeneizde rol oynamaktadır. HSC'de ROS fonksiyonunda rol alan bazı yolaklar vardır. Bunlara ATM (ataksi telenjiectazi mutasyonu), PI3K / AKT (protein kinaz B), PTEN (fosfataz ve tensin homolog), MAPK (mitojen aktiflenmiş protein kinaz) örnek verilebilir. Genellikle bu yolaklar, hipoksi ve düşük ROS düzeyi olan spesifik nişlerdeki HSC'lerin direncine katkıda bulunmaktadır (130).

HSC biyomoleküllerine hasar vermemek için hücrelerdeki ROS düzeyleri azaltılmalıdır. ROS oksijenden üretildiği için oksijen düzeyini düşürmek ROS'u azaltmak için en kesin yoldur. Diğer senaryolar arasında antioksidan enzimlerin

arttırılması, küçük antioksidanların konsantrasyonlarının arttırılması yer almaktadır. Etkin DNA tamir sistemleri veya artmış DDR ile ROS'un HSC DNA'sı üzerine etkileri en azından kısmen de olsa geri döndürülebilir. Araştırmalar HSC'lerde ROS'u düşük düzeyde tutmanın hücreler arasındaki etkileşime bağlı olduğunu göstermiştir (126).

#### **2.2.2.2. BCR-ABL1 Ve ROS İlişkisi:**

BCR-ABL1, KML'nin nedenidir ve birçok kanser türünde olduğu gibi ROS üretimini arttırarak oksidatif strese neden olmaktadır. Dönüşüme uğramamış hematopoetik hücrelerde hidrojen peroksit ile stres indüklendiğinde BCR-ABL1 eksprese eden hücreler için tipik olan birkaç olay meydana gelir. Bu nedenle bu önemli çalışma iki önemli gerçeği ortaya koymaktadır. Birincisi, KML; BCR-ABL1'in anti-apoptotik ve proliferatif sinyalleri ile başlayabilir. Ancak hastalığın gelişimi BCR-ABL1 ile indüklenen oksidatif stres ile ilişkili olabilir. İkincisi, KML progresyonu ROS düzeylerini etkileyen düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar gibi kimyasallardan etkilenebilir (126).

BCR-ABL1, farelerden elde edilen hematopoetik hücrelerde ROS üretiminin uyarılması ile tanımlanmıştır ve imatinib ile bloke edilmiştir (131). BCR-ABL1 tarafından uyarılan artmış ROS üretimi, KML hücrelerinde artmış genomik kararsızlığa neden olur. BCR-ABL1'in genomik kararsızlık artışına neden olduğu iki mekanizma vardır. Bunlardan biri BCR-ABL1'in DNA tamirinde rol oynadığı ve kanıt olarak normal c-ABL'nin DNA tamirinde görev alması gösterilmiştir. Genomik kararsızlıkta BCR-ABL1'in bulunmasının diğer açıklaması olarak ise Ilaria ve arkadaşları BCR-ABL1'in direk olarak hücre tamir kapasite düzeyi aşıldığında mutasyonları indüklemesi hipotezini öne sürmüşlerdir. BCR-ABL1 eksprese eden hücrelerde DNA polimeraz beta ekspresyonunda artış görülmüştür (132).

BCR-ABL1 ile stimüle edilmiş ROS üretimi ve mutagenез arasındaki ilişki ileri besleme döngüsü şeklindedir. BCR-ABL1, ROS miktarını arttırdıktan sonra gene saldırıp mutasyonları indükler. Mutant BCR-ABL1 daha fazla ROS üretilip kendi kendine mutasyona uğramaya ve genomik kararsızlıkta artışa neden olur. Bundan dolayı, bu döngü BCR-ABL1 eksprese eden hücrelerin apoptozuna neden olan bir siklus olarak görülebilir. Mutagenезi ve onun genomik kararsızlık üzerine olan etkisi için bazı kontrol mekanizmaları gerekmektedir. BCR-ABL1'in DNA tamirini

düzenlediği ve bu düzenlemenin sayesinde oksidatif DNA hasarının ortadan kaldırılarak DNA tamir etkisini arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle BCR-ABL1'in DNA tamirini düzenlemesi; ROS ile indüklenen mutagenез ve ROS düzeyine göre düzenlenmektedir. Eşik değerin üstünde KML hücrelerinde kanser transformasyonu stimule edilirken, eşik değerin altındaki düzeylerde hücre tarafından tolerasyon sağlanamadığı için apoptoza neden olmaktadır (126).

### **2.2.2.3. KML ve ROS İlişkisi:**

Kök hücre teorisine göre, kanser oluşumu küçük bir Kanser Kök Hücre (CSC) popülasyonundan kaynaklanmaktadır. CSC'lerin KML'nin etiolojisinde önemli olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir ancak kesin tanımlaması ve özellikleri henüz yapılamamıştır. KML kanser kök hücreleri, LinCD34+ CD38- popülasyonu olarak kabul edilmiştir ancak KML progenitör hücreleri (CPC) LinCD34+ CD38+ fenotipi ile karakterizedir. İlki hastalığın başlaması ve sürdürülmesinde ikincisi ise hastalığın progresyonuna etkilidir (126).

BCR-ABL1 eksprese eden hücrelerde artmış ROS üretimi PI3K nedeniyle olmaktadır. Bir PI3K efektörü olan RAC2, solunum kompleks III aracılığıyla elektron akışının değişimi sonucunda CPC ve CSC'lerde meydana gelen ROS artışından sorumlu olabilir. DNA hasar yanıt sinyalinde anahtar rol oynayan AKT proteinin aktivasyonu ile BCR-ABL1 eksprese eden hücreler inhibe edilebilir. AKT kinaz, kök hücrelerde DNA hasar sinyalinde en önemli rolü oynamaktadır ve bu kinazın hedef olarak alınmasıyla çoğu primitif CSC tedavi edilebilir hale geleceği düşünülmektedir (133).

### **2.2.2.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle Tedavi Edilen KML Hastalarında ROS:**

ROS'un onkojenik tirozin kinazlar sayesinde indüklenen kanser dönüşümüne katkıda bulunabileceği öngörülmektedir. Birçok çalışmada görüldüğü üzere, imatinib ve diğer TKİ'lar, BCR-ABL1 pozitif hücrelerdeki ROS düzeylerini azaltır ve bu etki; TKİ'ların kinazlar ile etkileşiminden ziyade TKİ'ların hücrel antioksidan sistemle etkileşimine bağlıdır. Bundan dolayı, TKİ'larla KML tedavisi ROS temizleyicilerin kullanımı ile güçlendirilebilir. Bir ROS inhibitörü olan N-asetil sistein, imatinibe karşı

hem hassas hem de dirençli BCR-ABL1 pozitif hücrelerde apoptozun artmasını sağlamaktadır. KML hücrelerinde ROS'un pro ve anti-karsinojenik etkileri arasındaki denge özellikle TKİ direncinde önemlidir. Ayrıca imatinib dirençli hücrelerde duyarlı hücrelere göre daha yüksek düzeyde ROS saptanmıştır. Son olarak bu sonucun mitokondri aracılı etki ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu etkiler arasında mitokondriyal DNA hasarı, elektron transport zinciri proteinlerini kodlayan mitokondriyal genlerin ekspresyonu ve mitokondriyal potansiyel yer almaktadır (134).

ROS'un KML hücrelerinde değişken rollere sahip olduğu söylenebilir. KML progresyonu ile ilişkili kazanılmış TKİ direnci ve apoptoza direnç genomik kararsızlığa yol açabilirken başka bir mekanizmayla KML hücrelerinin ölümüne neden olur. Bundan dolayı, KML hücrelerinde ROS'un pro ve antikanserojen etkileri arasında ince bir denge var gibi görülmektedir. Sonuç olarak, ROS temizleyicilerinin TKİ ve KML hücre eliminasyonu sağlayan diğer ajanlar ile kombinasyonu istenmeyen etkilerden kaçınmak için dikkatli bir şekilde planlanmalıdır (126).

### 2.2.3. Tiyol Disülfid Dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir organik bileşikler sınıfındandır. Bir sülfür atomundan oluşan bir sülfhidril grubu (-SH) ve bir karbon atomuna bağlı hidrojen atomu içerir (9).

Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir. Tiyoller (RSH) oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid (RSSR) bağları oluşturabilir. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak bu geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur (9).

Dinamik tiyol-disülfid homeostazı;

- Antioksidan savunma,
- Detoksifikasyon,
- Apoptozis,
- Enzimatik aktivitenin düzenlenmesi
- Hüresel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu homeostazın bozulmasının KBY, DM, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik enflamatuvar eklem hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara sebep olduğu bildirilmiştir. Dinamik tiyol-disülfid ölçülmesi ile normal veya anormal pek çok biyokimyasal sürece ilişkin bilgiler elde edilebilir (9).



### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta Populasyonu

Çalışmamız, Mustafa Kemal Üniversitesi etik kurulundan onay alınarak; Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalara, çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmamıza, Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji bölümüne Kronik Myeloid Lösemi sebebiyle başvuran 60 hasta ve Dahiliye polikliniğine başvuran ve herhangi bir hastalığı olmadığı saptanan kişilerden seçilen 60 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. KML hastaları ve kontrol grubu 18-85 yaş aralığında seçilmiştir. Morbit obezite, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, gebeler, imza yetkisi olmayanlar, çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar KML tanı zamanı, tanı anındaki semptomları, sigara kullanım öyküsü, bu süreçte kullandığı ilaçlar açısından sorgulandı. Ayrıca hastaların kan basıncı oturur pozisyonda hasta en az 10 dakika dinlendikten sonra sistolik ve diyastolik basınçlar olarak kaydedildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak tanı anı hemogram, ürikasit, B12 vitamin düzeyi, BCR-ABL sonuçları, kemik iliği biopsi sonuçları aynı zamanda tanı anı fizik muayene ve usg sonuçları hepatomegali/splenomegali açısından değerlendirildi. Hastaların Hasford ve Sokal skorları bu verilere göre hesaplandı.

Hastalardan serum ve plazma örnekleri 8 saatlik açlık sonrası toplandı. Tam kan sayımı, glukoz, kreatin, ALT, ferritin, B12 vitamin, ürikasit tetkiklerine bakıldı. Bir tane ek biyokimya tüpüne alınan 5cc'lik venöz kan 30 dakika içerisinde 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Serum kısmı eppendorf tüpüne alınarak analiz edileceği güne kadar saklanma koşullarına uygun şekilde soğutucuda dondurularak – 80 C de saklandı. Daha sonra bu dondurulan serum kısımları total tiyol, native tiyol, disülfid miktarları ölçülmesi amacı ile kullanılmıştır. Kan thiol disülfid homeostazisi Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle

çalışıldı. Bu yeni yöntem ile nativ tiyol (SH), total tiyol (total SH), ve disülfid (SS) değerleri ölçülerek belirlenmiş; diğer ilgili parametreler disülfid / native tiyol, (SS/SH %), disülfid / total tiyol (SS/total SH %), native tiyol / total tiyol (SH/total SH %) sonuçları hesaplanarak bulunmuştur.

### **İstatistik Analizleri**

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ( $\chi^2$ ); nonparametrik, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Spearman Korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

### **Etik ve Hasta Onayı**

Çalışma öncesi Mustafa Kemal Üniversitesi etik kurulundan onay alındı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alındı.

## 4- BULGULAR

Çalışmamıza 60 KML hastası, 60 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Her iki grup yaş ortalaması, ağırlık ortalaması, boy, sistolik ve diastolik kan basınçları arasında fark bulunamadı (**Tablo 6**).

**Tablo 6.** KML ve Kontrol Grubunda Yaş, Boy, Ağırlık ve Kan Basınçları

	KML		Kontrol		p*
	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	
Yaş	52,98±13,64	52,50 (22-83)	50,77±14,74	50,00(24-83)	0,360
Boy	168,58±8,29	166,50 (155-187)	166,57±9,49	167,00(150-188)	0,284
Ağırlık	79,00±14,84	75,00 (43-126)	75,42±13,13	72,00(55-115)	0,141
SKB	120,58±13,05	120,00 (90-145)	123,00±15,00	120,00(90-160)	0,527
DKB	79,67±10,81	80,00 (55-100)	81,08±11,43	80,00(60-110)	0,472
*Mann Whitney U Testi					

KML ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı ve ek hastalık varlığı açısından fark bulunamadı (**Tablo 7**).

**Tablo 7.**KML-Kontrol Gruplarında Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Ek Hastalık

		KML		Kontrol		P**
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	33	55,0	35	58,3	0,71
	Erkek	27	45,0	25	41,7	
Sigara Alışkanlığı	Kullanmıyor	35	58,3	38	63,3	
	Aktif içici	16	26,7	13	21,7	0,80
	Bırakmış	9	15,0	38	63,3	
Ek Hastalık	Var	17	28,3	23	38,3	0,25
	Yok	43	71,7	37	61,7	
*Kolon Yüzdesi **Ki Kare Testi						

KML ve kontrol grubunda kreatinin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken; ALT, ürik asit ve vitamin B12 değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (**Tablo 8**).



**Tablo 8.** KML ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	KML		Kontrol		p*
	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	
Kreatinin	0,85±0,22	0,80 (0,54-1,6)	0,74±0,12	0,72(0,56-1,30)	<b>0,004</b>
ALT	19,73±10,42	17,5 (7-73)	21,53±10,34	19,0(8-60)	0,260
Ürik asit	5,16±1,68	4,92 (2,1-10,1)	4,98±1,30	5,03(2,5-8,4)	0,673
Vit B12	465,32±272,97	386,0 (77-1543)	436,87±297,60	362,5(183-2000)	0,510

\*Mann Whitney U Testi

KML hastalarının tanı anındaki yaşı ve laboratuvar değişkenleri

**Tablo 9'** de özetlenmiştir.

	N	Ortalama	SS
Tanı Yaşı	60	47,42	14,36
WBC	60	80,420	100,779
Nötrofil	50	79,80	9,70
Eozinofil	50	3,52	4,44
Monosit	50	4,04	2,58
Bazofil	50	2,20	2,34
Hgb	50	11,51	1,75
Platelet	60	363,435	245,951
Ürik Asit	60	5,33	3,12
B12	60	763,18	1071,37

KML hastalarının %45'i tanı anında asemptomatikti. %55 hastada ise nonspesifik semptomlar mevcut idi. Hastaların %33,3'ünde hepatomegali, %65'inde splenomegali (**Tablo 10**) vardı. Hastaların Sokal skor sınıflamasını incelediğimizde %55,0'ı düşük, %28,3'ü orta sınıfta olup, %16,7'sinin ise skoru bilinmemekte idi. Hasford skor sınıflamasında; hastaların %53,3'ü düşük, %30,0'ı orta sınıfta olup %16,7'sinin skoru bilinmemekte idi. Hastaların hepsi tanı anında kronik evrede idi.

**Tablo 10.** KML Hastalarının Tanı Anındaki Semptomları, Sokal ve Hasford Skorları

	Var		Yok	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tanı semptom	33	55,0	27	45,0
Hepatomegali	20	33,3	40	66,7
Splenomegali	39	65,0	21	35,0
Sokal Skor	Sayı		Yüzde	
Düşük	33		55,0	
Orta	17		28,3	
Bilinmiyor	10		16,7	
Hasford Skor				
Düşük	32		53,3	
Orta	18		30,0	
Bilinmiyor	10		16,7	

Hastaların imatinib öncesi hidorksiüre, sonrasında dasatinib ve nilotinib kullanım oranları **Tablo 11’de** özetlenmiştir.

**Tablo 11.** Hastaların İmatinib Öncesi ve Sonrası İlaç Kullanımı

	Kullanan		Kullanmayan	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İmatinib Öncesi Hidroksiüre	28	46,7	32	53,3
İmatinib Sonrası Dasatinib	7	11,7	53	88,3
İmatinib Sonrası Nilotinib	12	20,0	48	80,0

KML ve kontrol grupları arasında native/total tiyol, disülfid, native tiyol/disülfid, total tiyol/disülfid değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı iken, total tiyol, native tiyol açısından fark anlamlı değil idi (**Tablo 12**).

**Tablo 12.** KML ve Kontrol Grubunda Tiyol-Disülfid Değerleri ve Oranları

	KML		Kontrol		p*
	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	
Total Tiyol	349,37±95,20	344,52(122,20-619,62)	322,32±96,1	310,10(128,17-677,73)	0,082
Native Tiyol	271,40±77,75	269,13(87,56-489,95)	267,40±82,52	256,63(123,24-634,60)	0,488
Native/Total Tiyol	0,78±0,06	0,78(0,50-0,88)	0,83±0,06	0,82(0,69-0,97)	<0,001
Disülfid	38,98±12,87	39,75(10,02-64,83)	27,46±13,30	27,34(2,46-57,01)	<0,001
Native Tiyol/Disülfid	7,48±2,28	7,28(2,05-14,79)	13,92±13,62	8,95(4,50-71,40)	<0,001
Total Tiyol/Disülfid	9,48±2,28	9,28(4,05-16,79)	15,91±13,62	10,95(6,50-73,70)	<0,001
*Mann Whitney U Testi					

BCR-ABL $\geq$ %0,1 olan hastalarla ve BCR-ABL<%0,1 olan hastaların tiyol, native/total tiyol, disülfid, native tiyol/disülfid, total tiyol/disülfid, native tiyol değerleri karşılaştırıldı. Bu iki hasta grubu arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi (**Tablo 13**).

**Tablo 13.** Bcr-Abl Durumuna Göre Tiyol-Disülfid Değerleri ve Oranları

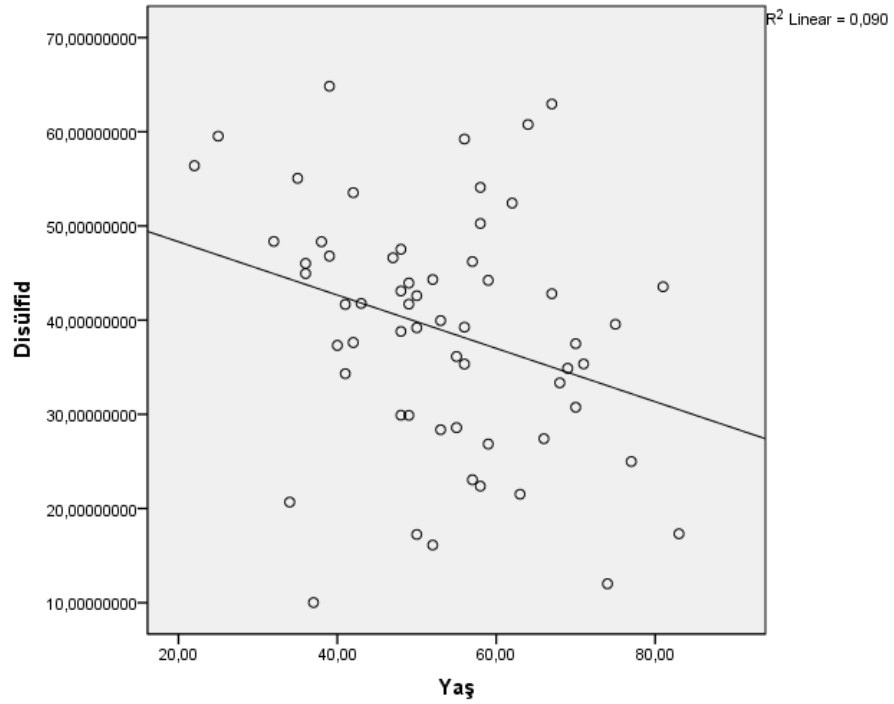
	BCR-ABL $\geq$ %0,1 (31 kişi)		BCR-ABL<%0,1 (29 kişi)		p*
	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	
Total Tiyol	352,82±104,65	331,53(122,2-619,6)	345,67±85,65	344,61(158,11-506,11)	0,923
Native Tiyol	273,50±87,63	256,54(87,6-490,0)	269,14±67,08	272,33(124,82-380,20)	0,923
Native/Total Tiyol	0,77±0,07	0,79(0,57-0,87)	0,78±0,06	0,78(0,51-0,88)	0,994
Disülfid	39,67±13,24	39,95(16,12-64,83)	38,26±12,67	39,55(10,02-62,95)	0,599
Native Tiyol/Disülfid	7,33±2,30	7,35(2,70-13,66)	7,63±2,29	7,20(2,05-14,79)	0,994
Total Tiyol/Disülfid	9,33±2,30	9,35(4,70-15,66)	9,63±2,30	9,20(4,05-16,79)	0,994
*Mann Whitney U Testi					

KML hastalarında yaş ile tiyol ve disülfid korelasyonlarını incelediğimizde; yaş ile disülfid arasında orta düzeyde negatif korelasyon var idi (p=0,018) (**Tablo 14**) (**Şekil 9**).

**Tablo 14.** KML Hastalarında, Yaş ile Tiyol ve Disülfid Korelasyonları

Yaş	r*	p**
Total Tiyol	-0,253	0,051
Native Tiyol	-0,205	0,116
Native/Total Tiyol	0,043	0,742
Disülfid	<b>-0,306</b>	<b>0,018</b>
Native Tiyol/Disülfid	0,043	0,742
Total Tiyol/Disülfid	0,043	0,742

\* Korelasyon Katsayısı \*\*Spearman Korelasyon



**Şekil 9.** Yaş-Disülfid Korelasyon Grafiği

Birinci kuşak TKİ direnci veya intoleransı gelişip ikinci kuşak TKİ'ye geçilen hastalarla birinci kuşak TKİ kullanan hastalar arasındaki tiyol disülfid dengesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (**Tablo 15**).

**Tablo 15.** Birinci-ikinci Kuşak İlaç Kullanımına Göre Tiyol-Disülfid Değerleri ve Oranları

	Birinci Kuşak		İkinci Kuşak		p*
	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	
Total Tiyol	352,95±88,66	350,3(122-531)	357,19±102,30	333,6(215,4-619,6)	0,901
Native Tiyol	274,21±70,57	289,2(87,5-412)	276,52±89,24	255,7(124,8-489,9)	0,914
Native/Total Tiyol	0,78±0,05	0,78(0,6-0,9)	0,77±0,09	0,79(0,50-0,85)	0,349
Disülfid	39,37±12,26	40,0(12,0-63,0)	40,33±13,02	42,80(16,1-64,8)	0,862
Native Tiyol/Disülfid	7,39±2,14	7,11(2,9-14,7)	7,34±2,25	7,56(2,05-11,36)	0,349
Total Tiyol/Disülfid	9,39±2,14	9,11(4,9-16,79)	9,34±2,25	9,55(4,05-13,36)	0,349

\*Mann Whitney U Testi

## 5- TARTIŞMA

KML; olgunlaşmakta olan veya olgun granülositlerin, diferansiasyonları normal kalmak koşuluyla düzensiz üretimi ya da kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize myeloproliferatif bir hastalık olup, myeloproliferatif hastalıklar arasında en sık görülenidir (19-22). KML tedavisi açısından son yıllarda büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Tedavide ilk olarak hidroksiüre busulfan gibi sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Daha sonra kullanılan IFN- $\alpha$  ile sağkalımın uzatılmasından söz edilmiştir. Sonraki yıllarda KML'nin patogenezinin aydınlatılması ile BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat kullanılmaya başlanmış ve bu sayede KML tedavisinde yeni bir süreç başlamıştır. İmatinib mesilat kullanılmaya başlandıktan sonra bu moleküle karşı gelişen direnç ve intolerans bu konudaki çalışmaları arttırmış ve 2. Kuşak TKİ olan nilotinib ve dasatinib kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde yine tirozin kinaz enzim inhibisyonu yoluyla etki eden ponatinib ve bosutinib tedaviye katkı sağlamaktadır.

KML hastalarının klinik çeşitliliğini ortaya çıkaran, özellikle prognostik önemi olduğu bilinen miyelofibrozis, trombosit sayılarındaki değişkenlik, dalak boyutları gibi özelliklerin farklı olmasının nedeni tam olarak belli değildir. Bu farklılıklara neden olduğunu düşündüğümüz oksidatif stres parametresi olan tiyol disülfid dengesini çalışmamızda değerlendirdik. Birçok kronik, dejeneratif ve proliferatif hastalıklarda tiyol disülfid dengesinin yeri incelenmiş ve pek çok hastalığın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Çalışmamızda, bir oksidatif stres parametresi olan dinamik tiyol-disülfid dengesi ile KML arasındaki ilişkiyi değerlendirip, KML'li hastalarla kontrol grubu arasında fark bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçladık. KML hastalarında tiyol disülfid dengesi daha önce araştırılmamış olup; çalışmamız KML'de antioksidanları yeni geliştirilen bu yöntemle çalışan ilk rapor durumundadır.

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran 60 KML hastası ve aynı tarihlerde hastanemize başvuran 60 sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleri değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen olguların tamamı kronik fazda tanı almış olan hastalardı. Hastaların %55'i kadın, %45'i erkekti. Literatürde erkek hasta üstünlüğü görülmüş olup bizim çalışmamızda kadın hasta üstünlüğü vardı. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 47 saptanmıştır. Fakat KML daha genç ve daha ileri yaşlarda da görülebilmektedir. Matti ve arkadaşlarının 2007-2009 yılları arasında 200 KML hastasını incelediği bir çalışmada erkek/kadın oranı 0,7/1 ortanca yaş 39 saptanmıştır (135). 2012 yılında Kantarjian ve arkadaşlarının yaptıkları imatinib tedavisinin kullanımından sonraki sağkalımın araştırıldığı çalışmaya 1569 KML hastası dahil edilmiştir. Bunların 1148'i kronik faz KML hastası olup ortalama yaşları 46 olarak saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların %40'ını kadınlar oluşturmuştur (136). Lavallade ve arkadaşlarının 2000 ile 2006 yılları arasında yaptıkları kronik faz KML hastalarının imatinib kullanımı sırasındaki tedavi yanıtlarının takip edildiği bir çalışmada 204 hastanın yaş ortalaması 46,3 saptanmıştır. Bu hastaların %56,9'unu erkek %43,1'ini kadınlar oluşturmuştur (137). Yine Türkiye'de yapılan 12 merkezli 1133 KML hastasının değerlendirildiği bir çalışmada yaş ortalaması  $46,1 \pm 14,8$  olarak saptanmıştır. Bu ortalama kadınlarda  $45,9 \pm 14,6$ , erkeklerde  $46,4 \pm 15$  olup hastaların %50,7'sini kadınlar oluşturmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi kadın hasta sayısı daha fazladır (138). 2001 de Druker ve arkadaşlarının yaptıkları TKİ'lerin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı 83 KML hastasının alındığı bir çalışmada hastaların %66'sını erkekler oluşturmuştur. Bu hastaların yaş ortalaması 55 saptanmıştır (139). Çalışmamızda literatürle uyumlu yaş ortalaması saptanmıştır.

Çalışmamızda kemik iliği biopsisi sonucuna ulaşılan 32 hastanın tamamında hipersellüler kemik iliği saptandı. Türkiye'de 1133 hasta ile yapılan bir çalışmada 867 hastanın kemik iliği sonucu değerlendirilmiş olup bu hastaların 721'inde (%83,2'sinde) hipersellüler, 141'inde (%16,3'ünde) normosellüler, 5'inde (%0,6) hiposellüler kemik iliği saptanmıştır (138). Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, hasta sayısının kısıtlı olması ve birçok hastanın dış merkezde tanı almış olması nedeniyle eksik veriler olduğundan sonuçların bu şekilde saptanmış olabileceğini düşündük.

Literatürde splenomegali KML hastalarının büyük çoğunluğunda saptanırken hepatomegaliye aynı sıklıkta rastlanmamaktadır. Kantarjian ve arkadaşlarının 2012 senesinde 1142 kronik faz KML hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların 520'sinde

splenomegali saptanmıştır (136). Lavallade ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise çalışmaya katılan 204 hastanın %67,6'sında splenomegali saptanmıştır (137). 200 Irak'lı KML hastasıyla yapılan çalışmada ise hastaların %21'inde hepatomegali saptanmıştır (135). Türkiye de yapılan 1133 hastanın geriye dönük tarandığı çalışmada kot altı dalak uzunluğu ortalama 5 cm saptanmıştır. Bu hastaların %46,5'inde hepatomegali tespit edilmiştir (138). Bizim çalışmamızda ise hastaların %65'inde splenomegali, %33,3'ünde hepatomegali saptandı. Bu değerler literatürle uyumluydu. Palpable splenomegali KML'li hastalarda sık görülen bir fizik muayene bulgusudur ve literatürle uyumlu olarak çalışmamızda en sık görülen fizik muayene bulgusuydu.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki sokal risk skorları hesaplandığında; %55 hasta düşük riskli, %28,3 hasta orta riskli saptandı. Hastaların %16,7'sinin tanı anı verilerine ulaşılamadığından risk skoru hesaplanamadı. Saglio ve arkadaşlarının nilotinib ve imatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı 846 hastanın değerlendirildiği ENESTnd çalışmasında her üç tedavi kolunda düşük sokal skoru izlenen hasta oranı %37, orta sokal risk skoru izlenen hasta oranı %36 ve yüksek sokal risk skoru izlenen hasta oranı %28 olarak bildirilmiştir (140). Kantarjian ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada 1142 kronik faz KML hastasının tanı anındaki Sokal risk skoru hesaplanmıştır. Bu hastaların %48'i düşük sokal risk skoru, %30'u orta sokal risk skoru, %20'si yüksek sokal risk grubu olarak saptanmıştır (136). Lavallade ve arkadaşlarının 204 kronik faz KML hastası ile yapmış oldukları çalışmada %28,9'u düşük sokal risk skoru, %42,2'si orta sokal risk, %28,9'u yüksek sokal risk olarak hesaplanmıştır (137). Kore merkezli Noh ve arkadaşlarının 160 yeni tanı almış KML hastasıyla yaptıkları rodatinib tedavisi, doz cevap ilişkisiyle ilgili çalışmada %26,9'u düşük risk, %47,5'i orta risk, %25,6'sı yüksek risk olarak belirlenmiştir (141). Çalışmamızda hastaların tanı anında hesaplanan sokal risk skorları literatürle uyumlu şekilde düşük ve orta risk grubunda yoğunlaşmaktadır.

Kore merkezli 160 hastayla yapılan çalışmada vücut ağırlığı  $62,9 \pm 11,6$  saptanırken vücut kitle indexi  $23,0 \pm 3,1$  saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızdaki hastaların vücut ağırlık ortalaması  $79,0 \pm 14,8$  saptandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. SKB ortalama  $120,5 \pm 13,0$  saptanırken, DKB  $79,6 \pm 10,8$  saptandı. Bu değerler normal sınırlar içerisindedir.



Çalışmamızda hastaların %45'i tanı anında asemptomatikti. Şikâyeti olan hastalarda en sık karın ağrısı, karında şişlik, ateş ve halsizlik mevcuttu. KML çoğunlukla asemptomatik kişilerin kontrol amaçlı başvurdukları hastanelerde lökosit yüksekliği saptanması sonrası bu durumun araştırılması ile tanı alan bir hastalıktır. Çalışmamızdaki hastaların tanı sırasındaki bazal laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama hemoglobin değeri 11,5 gr/dL, lökosit değeri  $80,420 \times 10^3/uL$ , trombosit değeri 363,435  $\mu/L$  ve periferik kan bazofil oranı %2,2 saptandı. Türkiye'de 12 merkezli yapılan 1133 hastanın katıldığı çalışmada ortalama hemoglobin değeri 10,4 g/L, lökosit sayısı  $191 \times 10^9/L$ , trombosit sayısı 331,500  $\mu/L$ , periferik kan bazofil oranı ortalama %4 saptanmıştır (138). Kantarjian ve arkadaşlarının 2012 senesinde yaptıkları bir çalışmaya 1148 kronik faz KML hastası dahil edilmiş olup hastaların ortalama hemoglobin değeri 11,9 g/dl, lökosit değeri  $78 \times 10^9/L$ , trombosit değeri  $371 \times 10^9/L$ , periferik kan bazofil oranı ortalama %3 olarak saptanmıştır (136). 2001'de Druker ve arkadaşlarının yaptıkları 83 KML hastasının alındığı çalışmada hastaların ortalama lökosit değeri  $27,8 \times 10^9/L$ , trombosit değeri  $430 \times 10^9/L$  bulunmuştur (139). Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki hematolojik parametrelerinden hemoglobin değeri literatür ile benzer şekilde düşük saptanmıştır. KML'de en sık saptanan laboratuvar bulgusu lökosit yüksekliğidir, literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da lökosit değerleri yüksek saptanmıştır.

Yüksek kobalamin düzeyi ve hematolojik kanserler (polisitemia vera, myeloproliferatif sendrom, akut lösemi, eosinofili ve eosinofilik lösemi gibi) arasında ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin sebebi çoğalan lökositlerden salınan haptokorrin (HC) miktarıdır. Hastalarda, lökositlerden kaynaklanan haptokorrine benzer yapıdaki protein transkobalamin-III (TC-III) sebebiyle, yüksek serum kobalamin düzeyi saptanır. Yapılan çalışmalarda KML olan hastalarda B12 vitamini yüksekliği saptanmıştır. Gauchan ve arkadaşlarının 33 hastada yaptıkları araştırmada miyeloproliferatif hastalığın B12 vitamini eksikliğini maskeleyebileceğini göstermiştir (142). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki B12 vitamini ortalama 763 saptandı. Bu yükseklik literatürle uyumlu bulunmuştur. KML'de yüksek kobalamin düzeyi tanısız ve prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Bu değerlerin ölçümü hastalığın takibinde de kullanılabilir. Literatürde KML hastalarında ürikasit düzeyinde yükseklik saptanmış

olup çalışmamızda hastaların tanı anındaki ürik asit düzeyi ortalama 5,33 saptanmıştır. Bu değer normal sınırlar içerisinde (53)

Çalışmamızda 60 hastanın %46,7'sine TKİ tedavisi öncesi ilk tedavi olarak hidroksiüre verilmiştir. Diğer hastalara primer tedavi olarak birinci kuşak TKİ verilmiştir. Hastalarımızdan sadece 2'si gebelik süresince interferon kullanmıştır. Kantarjian ve arkadaşlarının kronik faz KML'li 321 hastayı kapsayan ve imatinib tedavisine dirençli olgularda nilotinib yanıtlarının değerlendirildiği çalışmada imatinib öncesinde %83 hastada hidroksiüre, %58 hastada interferon ve %24 hastada sitarabin kullanımı olduğu bildirilmiştir (143). Türkiye'de 12 merkezde yapılan 1133 hastanın dahil edildiği çalışmada 1074 hastanın verilerine ulaşılmış olup tanı konulduktan sonra bu hastaların %76,4'üne TKİ öncesi hidroksiüre verilmiştir (138). TKİ tedavide yaygın kullanımı öncesinde KML tedavisinde ilk planda tercih edilen hidroksiüre bizim çalışmamızda 60 hastanın 28'inde primer ilaç olarak kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda imatinib ile tedavi sırasında yan etki veya başarısızlık nedeniyle imatinib tedavisi terk edilen ve ikinci kuşak TKİ ile tedaviye devam edilen 19 hastadan 7'sine dasatinib, 12'sine nilotinib başlanmıştır. Bu hastaların ikinci kuşak TKİ'ye geçiş nedenleri; İmatinib kullanan 9 hastada yanıt kaybı (sekonder yanıtlosigkeit), 8 hastada primer yanıtlosigkeit, 2 hastada yan etki olarak belirlendi. Türkiye'de yapılan KML hastalarının geriye dönük tarandığı çalışmada, 1133 hastadan 332'sinin (%29,3'ü) imatinib tedavisi kesilmiştir. Bu hastaların 307'sinin (%90,8'i) direnç sebebiyle 25'inin (%9,2'si) intolerans sebebiyle imatinib tedavisi ikinci kuşak TKİ ile değiştirilmiştir. İlacı değiştirilen 332 kişiden 194'üne (%58,8 ine) dasatinib, 138 (%41,2) hastaya da nilotinib başlanmıştır. 114 hasta da cevapsızlık ve intolerans sebebiyle her iki ilacı da kullanmak zorunda kalmıştır (138). Bizim çalışmamızla aradaki bu farkların sebebi çalışmamızın tek merkezli olması, sadece kronik faz tanı konulan hastaları içermesidir.

Birçok kanser vakasında ROS düzeylerinin arttığı saptanmıştır, ama bunların çoğunda ROS'ların kanserin nedeni mi, sonucu mu olduğu konusu hala açıklanamamıştır. Bu problemin çözülmesi, kanserin önlenmesi, tanısı ve tedavisi için önem arz etmektedir. ROS birçok hücrel yapıya, DNA tamir mekanizmaları için önemli olan DNA tamir proteinlerine ve diğer önemli biyomoleküllere zarar verir, böylece genomik kararsızlıkta artış meydana gelir. Ayrıca antioksidan savunmada rol oynayan enzimlere de zarar verir ve ROS birikimine neden olur. BCR-ABL1, ROS

üretimini arttırarak oksidatif strese neden olmaktadır. Bu sebeple KML'nin patogenezinde oksidatif stresin rolü olabileceği düşünülmektedir. ROS'un KML hücrelerinde değişken rollere sahip olduğu söylenebilir; KML progresyonu ile ilişkili kazanılmış TKİ direnci ve apoptoza direnç genomik kararsızlığa yol açabilirken başka bir mekanizmayla KML hücrelerinin ölümüne neden olur. Bundan dolayı, KML hücrelerinde ROS'un promalign ve antimalign etkileri arasında ince bir denge var gibi görülmektedir. Bu denge özellikle TKİ direncinde önemlidir, ayrıca imatinib dirençli hücrelerde hassas hücrelerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde ROS saptanmıştır. Bütün bunlar KML patogenezindeki oksidatif stresin rolünün araştırılmasının ne kadar önemli olduğunu bize göstermektedir (126).

Oksidatif stres durumunda proteinlerin ve düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, ortamda bulunan oksijenize ajanlarla reaksiyona girip reversible disülfid bağlarını oluştururlar. Vücuttaki dinamik tiyol disülfid homeostazı bu geri dönüşümlü disülfid bağları ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarıyla sağlanmaktadır (144). Tiyoller; merkaptan olarak da bilinen karbon atomuna bağlı hidrojen ve sülfür atomu içeren, oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik role sahip organik bileşiklerdir (145). Ayrıca dinamik tiyol disülfid homeostazı birçok hastalıkta rol almaktadır. Tiyol biyokimyası son yıllarda hızla gelişen bir alan olmasına rağmen 1979'da Ellman'ın DTNB (5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid)) yöntemini geliştirmesinin dışında bu konuyla ilgili ölçüm yöntemi geliştirilememiştir. Geliştirilen yeni yöntemler hızlı, kolay, güvenilir, duyarlı hem manuel hem de otomatik olup yüksek doğrusalığa ve tekrarlanabilirliğe sahiptir (9). Bu yöntemle son yıllarda birçok hastalıkla tiyol disülfid düzeyi araştırılmıştır.

Aynalı ve arkadaşlarının 145 ANA pozitif, 40 ANA negatif toplam 185 hastayla yapılan ANA pozitifliği ve tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ANA-pozitif ve ANA-negatif serum örneklerinde çalışılan tiyol/disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca, ANA paternleri arasında da tiyol/disülfid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (146).

Gümüşayla ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları 50 epilepsi hastası, 50 sağlıklı gönüllüden oluşan; epilepsili hastalarda dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin

değerlendirildiği çalışmada; epilepsi hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında total tiyol, nativ tiyol miktarları, dinamik disülfid bağ düzeyi ve  $(-S-S-) \times 100 / (-SH)$ ,  $(-S-S-) \times 100 / (-SH+S-S-)$  ve  $-SH \times 100 / (-SH+S-S-)$  oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca hasta grubunda total tiyol, nativ tiyol miktarları, dinamik disülfid bağ düzeyi ve  $(-S-S-) \times 100 / (-SH)$ ,  $(-S-S-) \times 100 / (-SH+S-S-)$  ve  $-SH \times 100 / (-SH+S-S-)$  oranları ile nöbet sıklığı ve hastalık süresi arasında da bir korelasyon bulunmamıştır (147).

Esen ve arkadaşlarının yaptıkları Otozomal Dominant Polikistik Böbrek (ODPK) hastalığı olan 34 hasta ve 30 sağlıklı gönüllüyle yapılan çalışmada, hasta ve gönüllülerden alınan kanlarda tiyol disülfid homeostazı ölçülmüş. Medyan yaş hastalarda 46 yıl, kontrol grubunda 41 yıl saptanmıştır. ODPK hastalarında serum total ve nativ tiyol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ). Serum nativ tiyol düzeyleri yaş ( $r: -0,620$   $p:0,000$ ), sistolik kan basıncı ( $r:-0,697$   $p:0,000$ ) ve diyastolik kan basıncıyla ( $r:-0,643$   $p:0,000$ ) negatif korelasyon göstermiştir. Disülfid/nativ tiyol oranı ile kreatinin arasında ( $r: 0,564$   $p<0,001$ ) zayıf pozitif korelasyon bulunurken, disülfid/nativ tiyol oranı ve glomerüler filtrasyon hızı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r: -0,372$ ,  $p:0,030$ ). Nativ tiyol düzeyi ile GFR arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r: 0,699$ ,  $p<0,001$ ). Bu bulgular tiyol/disülfid homeostazının ODPK hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (148).

Coşkun ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 28'i erkek, 19'u kadın toplamda 47 kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların 13'ü erkek ve 14'ü kadın toplamda 27'sinde diabetes mellitus (DM) mevcuttu. Çalışmaya kontrol grubu olarak 16 erkek, 14 kadından oluşan 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Diabetik ve diabetik olmayan KBY hastalarıyla yapılan bu çalışmada tiyol disülfid homeostazı ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPPs) araştırılmış olup çalışmada total tiyol, serbest tiyol ve AOPPs düzeyleri bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmuştur (her biri için,  $p<0,001$ ). KBY hastalarında DM'nin varlığı tiyol sonuçlarını etkilememiştir. Tiyol düzeyleri KBY hastalarındaki oksidan durum ile ilişkili iken, KBY hastalığının ilerlemesi ile ilişkili bulunmamıştır (149).

Güney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Multiple Myelom (MM) hastalarında tiyol disülfid dengesini araştırmak için 39-84 yaş aralığında 50 MM hastası

ve 50-91 yaş arası 50 sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleri incelenmiş, kontrol grubundaki nativ ve total tiyol düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P<0.001$ ). Disülfid düzeyleri kontrol grubunda ve yeni tanı alan hastalarda ayakta tedavi alanlara göre daha yüksek saptanmıştır ( $P=0.002$ ). Tiyol düzeylerinin hem çalışma hem de kontrol gruplarında benzer olduğu bulunmuştur ( $P>0.05$ ). Bu çalışma, disülfid, nativ tiyol ve total tiyol düzeylerinde düşüş olmasına rağmen, tiyol disülfid dengesinin korunduğunu göstermektedir (150).

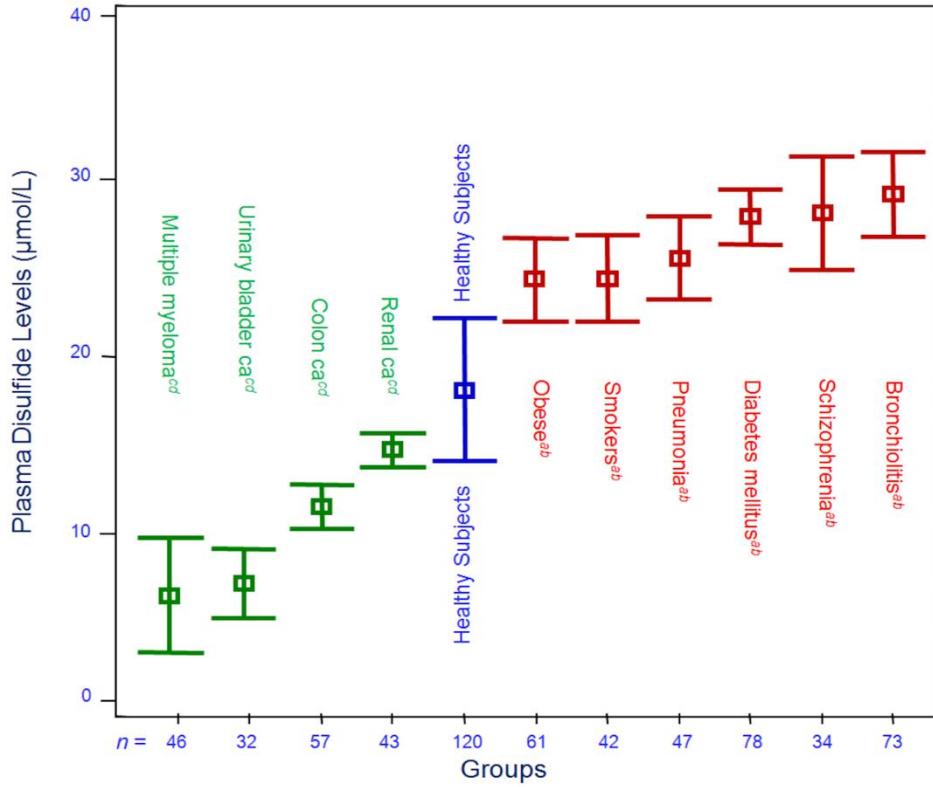
Üstüner ve arkadaşları 30 vitiligo, 30 sağlıklı gönüllünün katıldığı vitiligolu hastalarda tiyol disülfitin prognostik inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada oksidatif stres ve doku inflamasyonunun bir sonucu olarak vitiligoda tiyol/disülfid dengesizliğini gösteren kan disülfid seviyelerindeki artış ve disülfid/natif tiyol, disülfid/ total tiyol oranlarındaki artış anlamlı bulunmuştur. Disülfid ve total tiyol seviyeleri vitiligo şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir (151).

Biz de çalışmamızda KML hastaları üzerinde oksidatif stresi değerlendirebilmek için, native tiyol, total tiyol, disülfid, native tiyol/ total tiyol, disülfid/ total tiyol, disülfid/ nativ tiyol düzeylerini hesapladık. KML grubundaki nativ tiyol ortalama değeri  $271,40\pm77,75$ , kontrol grubundaki nativ tiyol ortalama değeri  $267,40\pm82,52$  saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P=0,488$ ). KML grubundaki total tiyol ortalama değeri  $349,37\pm95,20$ ; kontrol grubundaki total tiyol ortalama değeri  $322,32\pm96,1$  saptandı. KML hastalarında total tiyol düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,082$ ). Diğer değerleri incelediğimizde; KML hasta grubunda disülfid değeri ortalama  $38,98\pm12,87$  saptanırken, kontrol grubunda bu değer  $27,46\pm13,30$  saptandı. KML grubunda disülfid değeri anlamlı oranda yüksek ( $P\leq0,001$ ), Nativ Tiyol/Disülfid oranı KML grubunda  $7,48\pm2,28$ , kontrol grubunda  $13,92\pm13,62$ ; KML'de anlamlı olarak düşük ( $P\leq0,001$ ), Total Tiyol/Disülfid oranı KML grubunda  $9,48\pm2,28$ , kontrol grubunda  $15,91\pm13,62$ ; KML de anlamlı olarak düşük ( $P\leq0,001$ ), Nativ Tiyol/Total Tiyol oranı KML hastalarında  $0,78\pm0,06$ , kontrol grubunda  $0,83\pm0,06$ ; KML de anlamlı olarak düşük ( $P\leq0,001$ ) olarak saptandı.

Sonuçlara göre KML olgularında oksidatif stresten dolayı nativ tiyol ve total tiyol (antioksidan) değerlerini düşük bulmayı beklerken her ikisi de KML hasta grubunda yüksek saptandı ama bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Değerlendirdiğimiz hasta popülasyonunda oksidatif stresin diğer bir göstergesi olan disülfid düzeyleri beklediğimiz gibi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. BCR-ABL  $\geq$  %0,1 ve  $<$ 0,1 hastalarda tiyol-disülfid dengesini değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptamadık.

Çalışmamızdaki KML hastalarında yaş ile tiyol ve disülfid korelasyonlarını incelediğimizde; yaş ile disülfid arasında orta düzeyde negatif korelasyon var idi ( $p=0,018$ ). Ancak, ANA ile tiyol disülfid arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı gözlenmiştir (146).

Çalışmamızda birinci kuşak TKİ direnci veya intoleransı gelişip ikinci kuşak TKİ'ye geçilen hastalarla, birinci kuşak TKİ kullanan hastalar arasındaki tiyol disülfid dengesini karşılaştırdık. Bu iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak yapılan çalışmalarda imatinib dirençli hücrelerde imatinibe duyarlı hücrelere göre daha yüksek düzeyde ROS saptandığı belirtilmiştir (134). Biz bu farkı bizim çalışmamıza katılan hastaların büyük çoğunluğunun kullandığı 1. kuşak TKİ veya 2. Kuşak TKİ ile remisyonda olmasına bağladık.



**Şekil-10** Proliferatif ve dejeneratif hastalıklarda disülfid oranının karşılaştırılması

Erel ve arkadaşlarının yaptıkları Multiple myelom olan 46 hasta, 32 mesane kanseri olan hasta, 57 kolon kanseri hasta ve böbrek kanseri 43 hastanın plazma disülfid düzeyleri sağlıklı gönüllüler ve dejeneratif hastalığı (obezite, pnömoni, diabetes mellitus, şizofreni, bronşiolit ve kronik sigara içicisi) olan kişilerle karşılaştırılmıştır (Şekil-10). Bu çalışmada, plazma disülfid düzeyleri çeşitli hastalıklarda birbirinden farklı, özgün ve ilginç paternler göstermiştir. Bu araştırmanın sonucunda dejeneratif hastalıklarda plazma tiyol düzeyleri belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Ancak başka bir çalışmada agresif büyüyen tümörler çok düşük disülfid düzeylerini gösterirken, yavaş büyüyenler ise subnormal değerler göstermiştir (9). Erel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre KML myeloproliferatif bir hastalık olması nedeniyle disülfid düzeyinin düşük olması beklenirken bizim çalışmamızda disülfid düzeyi yüksek saptanmıştır. İki çalışma arasında korelasyon olmamasını çalışmamıza katılan hasta sayısının kısıtlı olması, hastalarının büyük çoğunluğunun ilaçla remisyonda olması ve çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olmasına bağladık.

Oksidatif stresle maligniteler arasındaki ilişki birçok kez araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında oksidatif stresin tümör hücrelerine de olumsuz etkileri görülmüştür. Kanser oluşumunda etkili bir durum olan tümör supresör genlerin baskılanması, oksidatif mitokondriyal fonksiyon kaybı ve mutasyonlarla birlikte önemli onkojenlerin aşırı salınması sonucu tümör hücreleri normal hücrelere kıyasla çok daha fazla ROS üretmektedirler. Bundan dolayı tümör hücreleri redoks kapasitelerini kaybederler. Bu da strese karşı tümör hücrelerini normal hücrelere kıyasla daha savunmasız hale getirir ve tümör hücrelerinin sağkalım şansını oldukça düşürür. Tümör hücrelerinde aşırı ROS birikiminin hücreyi hasara uğratarak apoptoza götürmek için yeterli olmadığı, apoptozun tetiklenmesi için hücrenin sıkı bir redoks düzenlemesine gitmesi gerektiği ifade edilmektedir. Bunun için ROS fazlalığını gidermeye yönelik değil sadece canlılıklarını sürdürmelerine yetecek kadar antioksidan miktarının yeterli olduğu ifade edilir.

Antioksidanların melanom hücrelerinin üzerindeki olası etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada; Özel bir laboratuvarında üretilen, olgunlaşmış T ve B hücreleri üretemeyen NSG (Non Obese Diabetic Severe) farelerine doğrudan kanser hücresi nakli yapılarak deney modelleri oluşturulmuş ve tümör hücrelerinin hızlı önlemler alarak oksidatif stresi dengeledikleri görülmüştür. Antioksidan NAC (N-asetilsistein, 200 mg/kg/gün) farelere enjekte edildikten sonra ise metastatik melanom hücrelerinin çoğunun hayatta kaldığı ve metastatik hastalık şiddetinin arttığı görülmüştür. Bu durum, oksidatif stresin melanom hücre metastazını inhibe ettiğini düşündürmüştür. Dolayısıyla antioksidan kullanımının kanserin yayılmasını tetikleyen bir unsur da olabileceği düşünülmüştür. Antioksidanların kanser gelişimini önlemek bir yana kanseri tetiklediği düşünülürse, kontrolsüz ve gözetimsiz antioksidan kullanımından kaçınmak gerekir (152). KML hastalarında antioksidan kullanımının hastalığın gidişatını etkileyip etkileyemeyeceği hakkında yeterli çalışma yoktur. Bununla ilgili çalışmaların yapılmasının özellikle ilaç direncini kırma konusunda katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Antioksidanlarla oksidatif stres arasındaki bu ince denge farklı çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmasına sebep olmuştur. Dirican ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış 35 ileri evre akciğer kanserli hasta ve kontrol grubu



olarak alınan 35 sağlıklı yetişkin üzerinde yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında Native tiyol değeri kontrol grubunda  $313 \pm 78,2$   $\mu\text{mol/l}$  ve ileri evre akciğer kanserli hasta grubunda  $266,1 \pm 64,5$   $\mu\text{mol/l}$ ; total tiyol değeri kontrol grubunda  $354 \pm 79,5$   $\mu\text{mol/l}$  ve ileri evre akciğer kanserli hasta grubunda  $300,6 \pm 68,9$   $\mu\text{mol/l}$ ; kontrol grubunda disülfid değeri  $20,2 \pm 4,4$   $\mu\text{mol/l}$  iken, ileri evre kanserli hastalarda disülfid ortalaması  $17,2 \pm 5,6$   $\mu\text{mol/l}$ 'dir. Disülfid, native tiyol ve total tiyol değerleri kontrol grubunda, ileri evre akciğer kanserli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (153).

Kurt ve arkadaşlarının 75 akciğer kanseri olan hastalarla yapılan akciğer kanseri olan hastalarda metastazların tiyol disülfid dengesiyle değerlendirilip değerlendiremeyeceğinin araştırıldığı çalışmada ileri evre akciğer kanserli hastalarda disülfid değeri, SS / SH ve SS / total SH ortalamalarının erken evre akciğer kanserli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, SH / total SH ortalamalarının ise düşük olduğu görülmüştür. Native tiyol (SH) ve total tiyol ortalamalarının ileri evre ve erken evre akciğer kanserli hasta grupları arasında anlamlı düzeyde fark içermediği saptanmıştır (154).

Çalışmamızda KML ile disülfid arasında pozitif korelasyon saptanırken, Native/Total Tiyol, Native Tiyol/Disülfid, Total Tiyol/Disülfid arasında negatif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda KML'de disülfid düzeyi artmış olup tiyol disülfid dengesi disülfid yönüne kaymıştır. Bu durumda bizi KML'de oksidatif stresin yeri olduğuna yaklaştırmıştır. Ancak çalışmamızda BCR-ABL pozitifliğiyle tiyol disülfid dengesi arasında herhangi ilişki saptamadık. Ayrıca 1. kuşak TKİ direnci veya intoleransı gelişip 2. kuşak TKİ'ye geçilen hastalarla 1. kuşak TKİ kullanan hastaları tiyol disülfid dengesi açısından kıyasladığımızda bu iki hasta grubu arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık. Bizim çalışmamız KML ve tiyol disülfid dengesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6-SONUÇ

1. KML hastalarında Tiyol Disülfid dengesini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada 60 KML ve 60 sağlıklı gönüllüden oluşan 120 hastanın yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalık durumu, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ALT, kreatin, B12, Ürikasit, total tiyol, native tiyol, native/total tiyol, disülfid, native tiyol/disülfid, total tiyol/disülfid değerleri ve KML hastalarının tanı anı hemogram sonuçları ve BCR-ABL sonuçları eř zamanlı olarak değerlendirildi.
2. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olup, çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır.
3. Çalışmamızdaki hastaların birçoğu asemptomatik olmakla beraber, tanı anında literatürle uyumlu olarak lökosit yüksekliği ve anemi yüksek oranda saptanmıştır.
4. Splenomegali literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da en sık görülen fizik muayene bulgusu olarak saptanmıştır.
5. Hastaların tanı anında hesaplanan sokal risk skorları literatürle uyumlu şekilde düşük ve orta risk grubunda yoğunlaşmaktadır.
6. Kemik iliği biopsisi sonucuna ulaşılan hastaların tümünde hipersellüler kemik iliği saptanmıştır.
7. Hastalarımızın tanı anındaki B12 vitamin düzeyi literatüre benzer şekilde yüksek ancak hastalarımızın ürik asit düzeyi ortalaması normal değerler aralığında saptanmıştır.
8. BCR-ABL pozitifliği ( $\geq 0,1$ ) olan hastalarla BCR-ABL negatif ( $< 0,1$ ) olan hastalar tiyol disülfid dengesi yönünden araştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
9. 1. kuşak TKİ direnci veya intoleransı gelişip 2. kuşak TKİ'ye geçilen hastalarla 1. kuşak TKİ kullanan hastalar tiyol disülfid dengesi açısından araştırıldığında bu iki hasta grubu arasında da anlamlı bir ilişki saptanamıştır.
10. Çalışmamızda KML ile disülfid değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, Native/Total Tiyol, Native Tiyol/Disülfid, Total Tiyol/Disülfid arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum bizi KML'de oksidatif stresin yeri olduğuna yaklaştırmıştır.
11. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olup tamamını kronik faz KML hastalarının oluşturması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.
12. Bu alışmada KML hastalarında tiyol disülfid dengesi araştırılmış olup, hastaların klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir. Bizim alışmamız KML ve tiyol disülfid dengesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7-KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. Howlader N, Cancer N, Aminou R, Noone AM, Waldron W, Review, Krapcho M, Neyman al et 1975-2008. SEER Cancer istatistics Review, National Cancer Institute.
3. Sokal JE, Baccarani M, Rosso D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 49-61.
4. Rowley JD. Letter: A New consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature* 1973; 243:290–293.
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *NEJM*. 1999; 341: 164-172.
6. Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood* 1998;91(7):2415-22.
7. Sanchez Garcia I, Martin Zanca D. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL is mediated by Ras. *J Mol Biol* 1997;267(2):225-8.
8. Gümüşyayla S, Vural G, Bektaş H, Neşelioğlu S, Deniz O, Erel O. Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy *Epilepsi* 2016;22(3):86-9
9. Erel O, Neselioglu S. Anovel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *ClinBiochem*.2014Oct7. pii: S0009-9120(14)007061. Doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2014.09.026.
10. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 28 2006;71(5):551–64.
11. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(6):749–62.
12. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus infected patients. *Electrophoresis* 2004;25(10–11):1522–9.
13. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50(4):495–509.

14. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74(3):787–96.
15. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47(6):353–8.
16. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/ cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34(3–4):231–7.
17. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis* 2004;25(10–11):1522–9.
18. Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, Hung MF, Shen JJ, Hwang TL. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules* 2014; 19(3):3327–44.
19. Richard A Van Etten, MD. Clinic manifestations and diagnosis of CML. *UptaDate* September 2010.
20. Turak EE ve ark. *Turkiye Klinikleri Hematol-Special Topics* 2016;9(2).
21. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009 Sep 1;115(17):3842-7.
22. Goldman JM, Mughal TI, Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD. Chronic myelogenous leukemia. *Postgraduate Haematology*. 5.Ed. Massachusetts: Blackell Publishing Ltd, 2005: 603-618.
23. Bennett J, Case of hypertrophy of the spleen liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb. Med. Surg. J*, 1845. 64: 413-423.
24. Virchow R: *Weisses blut*, *Froieps Notizen* 1845; 36-151.
25. Virchow R: *Die leukaemie in gesammelte abhandlungen zur wissen, Schaftlichen Medizin*, Meidinger, Frankfurt, 1865.
26. Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia, *J Natl Cancer Inst*, 1960; 25-85.
27. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et al: Translocation of C-ABL Oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia, *Nature*, 1983; 277-306.

28. Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myeloid leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973 doi:10. 1038/243290a0.
29. <http://omim.org/entry/608232> Leukemia Chronic Myeloid; CML.
30. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Tirozin kinaz inhibitörü tedavisi döneminde KML yaygınlığı ve plato prevalansının tahminleri. *Kanser* 2012; 118:3123-3127.
31. Lichtman M.A, Beutler E, Kipps T.J, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J.T. *Williams Hematology* 7th edition, p:1237-39.
32. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. On behalf of the European leukemia net, chronic myeloid leukemia *Lancet* 2007 ;370 :342-50.
33. Keating MJ ve Kantarjian HM. The chronic leukemias in Goldman L ve Ausiello D *Cecil Textbook of Medicine*. 22th edition, Philadelphia 2004:1150-1161.
34. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984;36(1):93-9.
35. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med*. 1999; 131:207-19.
36. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia advances Inbiology and New approaches to treatment. *New Engl J Med* 2003; 349:1451-64.
37. Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. Chronic myelogenous leukemia. *Hematology* 2002; 1:111-35.
38. Pendergast AM, Gishizky ML, Havlik MH, Witte ON. SH1 domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence. *MolCellBiol* 1993;13(3):1728-36.
39. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *NatRev Cancer* 2005;5(3):172-83.
40. Hu Y, Liu Y, Pelletier S, Buchdunger E, Warmuth M, Fabbro D, et al. Requirement of Src kinases LynHck and Fgrfor BCR-ABL1 induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia *Nat Genet* 2004;36(5):453-61.
41. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi A, Green DR. Apoptotic cell death induced by c- myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992; 359(6395):552-4.

42. Goldman JM, Marin D. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematology*. 2003; 40: 1-103.
43. Soysal T, Eşkazan E. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/204/kronik-miyeloid-losemi-klinik-bulgular-tani-tedavi.pdf> *HematoLog* 2012; 2:1 p3-4.
44. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391- 2405.
45. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
46. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A New prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-8.
47. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myelogenous leukemia V.3.2014.
48. [www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis of chronic myeloidleukemiasource=search\\_result&search=clinical+manifestations+and+diagnosis+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia), Uptodate.com Web Sitesi.
49. Greer JP, Rodgers GM, Foerster J, Paraskevas F, Luekens JN and Glader B. 11 rd Ed. Lipincott Williams & Wilkins, Wintrobe’s clinical hematology, 2004.
50. THD Kronik myeloid lösemi ve kronik myeloproliferatif neoplaziler tanı tedavi kılavuzu (Ekim-2016).
51. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*, 2007. 110: 1092–1097.
52. Wetzler M, Byrd JC ve Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. *Harrison’ s Principles of Internal Medicine*. 16th edition, 2005637- 641.
53. Kantarjian H, O’Brain S. The chronic leukemias in Goldman L and Ausiello D (Eds) *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008; 1397–1402.
54. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *BMJ* 1997; 314 657-660.

55. [www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloidleukemia?source=search\\_result&search=molecular+genetics+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloidleukemia?source=search_result&search=molecular+genetics+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150), Uptodate.com Web Sitesi.
56. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes C, Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 1774-80.
57. Seong DC, Kantarjian H, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Ph chromosome positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. *Blood* 1995; 86:2343-2349.
58. Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, Carlson RO, Zinsmeister AR, Jalal SM. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in CML. *Blood* 1998; 91:3357-3365.
59. Campbell LJ. Cytogenetic and FISH techniques in myeloid malignancies. *Myeloid Leukemia, Methods and Protocols. Methods in Molecular Medicine* 125, New Jersey, Humana Press. 2006; 13-26.
60. Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, et al. A prospective study in Ph+ CML patients showing that interphase fluorescence FISH is as effective as conventional cytogenetics for definition of cytogenetic response. Correlation with molecular response. *Blood* 2006; 108 suppl 1. Abstract 4779.
61. Ebert BL, Golub TR. Genomic approaches to hematologic malignancies. *Blood*. 2004; 104:923-32.
62. Eichenhorn MS, Van Slyck EJ. Marked mature neutrophilic leukocytosis: a leukemoid variant associated with malignancy. *Am J Med Sci* 1982;284(3):32-6.
63. Pala Ç, Eser B. BCR ABL Negatif Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar Özel Sayısı Özel Sayısı Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Özel Dergisi* 2013 6. Cilt 2.
64. Hoffbrand AV, Catovsky D., Tuddenham E.G.D. *Postgraduate Haematology* 5<sup>th</sup> edition p: 603-18.
65. Bain BJ, Brunning RD, Vardiman JW, Thiele J. Chronic neutrophilic leukaemia. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008: 38-9.

66. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
67. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea D A, Fleischman AG, Agarwal A, Eide CA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013;368(19): 1781-90.
68. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? *Br J Haematology* 2002;116(1):10-8.
69. Turak EE, Kaynar L. BCR-ABL Negatif Kronik Miyeloid Lösemi, Kronik Nötrofilik Lösemi ve Kronik Eozinofilik Lösemi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji özel dergisi* cilt 9, p24-33.
70. Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM. The biology of the eosinophilic leukocyte. *Annu Rev Med* 1993; 44:85-101.
71. Koca E, Haznedaroğlu İC. Kronik Myeloid Lösemi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2007 3.cilt 2.sayı.
72. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology* London: MC Graw Hill, International Edition, 1995; 298-343.
73. *Br Med J*. Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. 1968;(1):201-208.
74. Kennedy BJ. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1972;29(4):1052-6.
75. Rushing D, Goldman JM, Gibbs G, et al. Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogeneous leukemia. *Am J Clin Oncol* 1982; 307.
76. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol*. 2010;47(4):302-11.
77. Giralt S, Kantarjian H, Talpaz. The natural history of chronic myelogenous leukemia in the interferon era. *Semin Hematol* 1995; 32:152-8.
78. Ertabak A. İnterferonların antitümöral etkilerinin muhtemel mekanizmaları. *Acta Oncologica Turcica* 1993; 26:72-8.
79. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon a in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:1065-69.



80. Queseda JR, Talpaz M, Rýos A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4:234- 43.
81. Haznedaroğlu İC. BCR-ABL Hedefine Yönelik İmatinib Mesilat ve KML Tedavisi Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2010; 30(Suppl): S22-S28.
82. Kantarjian H M, Talpaz M, O'Brien S, Smith T L, Giles FJ, Faderl S, et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosomen positive, chronic phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: followup results. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2177-87.
83. Druker B J. Circumventing resistance to kinase inhibitortherapy. *N Engl J Med* 2006;354(24):2594-6.
84. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1018–1029.
85. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Ph positive patients: by the Gımema Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:7374-9.
86. Shah N P, Tran C, Lee F Y, Chen P, Norris D, Sawyers C L. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004; 305:399 401.
87. Kantarjian H, Shah N P, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
88. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500–4505.
89. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al: Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109:2303-2309.
90. Baccarani M, Rosti G, Saglio G, et al: Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in ptiens with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112:172.
91. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al: Dasatinib or high dose imatinib for chronic phase chronic myelodi leukemia after failure of firstline imatinib A randomized phase 2 trial. *Blood* 2008; 109: 5143-5120.
92. [www.iegm.gov.tr/Folders/.../Sprycel\\_50mg\\_kub\\_08a882b.pdf](http://www.iegm.gov.tr/Folders/.../Sprycel_50mg_kub_08a882b.pdf) .

93. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al: Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia chromosome positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354: 2542- 2551.
94. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
95. Kantarjian HM, Giles F, Gatterman N, et al: Nilotinib (AMN107), a highlyselective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2008; 110:3540- 3546.
96. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D et al. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: Therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2008;14: 3881–3888.
97. Shah NP, Tran C, Lee FY et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
98. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3908–3914.
99. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F et al. 107 In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res*. 2006 Dec 1;66(23):11314-22.
100. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.
101. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed Chronic Myeloid leukemia results from the BELA trial Cortes J E, *J Clin Oncol* 2012.
102. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X et al. AP24534, a pan BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009 Nov 6;16(5):401- 12.
103. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1783-96.
104. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myelogenous leukemia V.3.2014.
105. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al: Disappearance of Ph1 positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Eng J Med* 1979; 300:333-337.

106. Gratwohl A, Brand R, Apperley C, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe: transplant activity, long term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation(EBMT). *Haematologica*.2006; 91:513-521.
107. Kronik Miyeloid Lösemide Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Kime, Ne Zaman, Nasıl? Muhlis CEM, Hematoloji Kliniği, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2012;5(2):56-62.
108. Yorulmaz D A ve ark. Akne Vulgaris ve Oksidatif Stres *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;21(2).
109. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol* 2009;27(2):175-94.
110. Clarkson P.M, Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health *Am J Clin Nutr*, 2000;72: 637-46.
111. Özcan O, Yönden Z, Çakırca G, Erdal H. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 331-336.
112. Pham Huy LA, He H, Pham Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4(2):89-96.
113. Girotti A W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems, *J Lipid Res* 1998;39:1529-1542.
114. Breen AP and Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med* 1995; 18:1033-1077.
115. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41:1819-1828.
116. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol*. 2007, 39;44-84.
117. Eken A. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2010.
118. Meagher EA, Fitzgerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med*. 2000, 28(12);1745-1750.
119. Kohen R, and Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*. 2002, 30(6);620-650.

120. Valavanidis A, Vlachogianni J, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C*. 2009, 27;120-139.
121. Nandhini ATA, Thirunavukkarasu V, Ravihandran MK, Anuradha CV. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J*. 2005, 46(2);82-87.
122. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. *Clin Biochem* 2004; 37:277-285.
123. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38:1103-11.
124. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 31;33(6):1070-1074.
125. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier ChL, et al. Human serum paraoxonase is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999;26: 892-904.
126. Antoszewska-Smith J, Pawlowska E, Blasiak J. Reactive oxygen species in BCR-ABL1 expressing cells relevance to chronic myeloid leukemia. 2017;64(1):1-10. doi: 10.18388/abp.2016\_1396. Epub 2016 Dec 1.
127. Nieborowska-Skorska M, Flis S, Skorski T (2014) AKT induced reactive oxygen species generate imatinib resistant clones emerging from chronic myeloid leukemia progenitor cells. *Leukemia* 28: 2416–2418. Doi: 10.1038/leu.2014.249.
128. Livneh Z, Cohen IS, Paz-Elizur T, Davidovsky D, Carmi D, Swain U, Mirlas-Neisberg N (2016) How do DNA polymerases switch during translesion DNA synthesis? *DNA Repair* 44: 59–67.
129. Aspland SE, Bendall HH, Murre C. The role of E2A-PBX1 in leukemogenesis. *Oncogene* 20: 5708-5717. Bellacosa A, Drohat AC (2015) Role of base excision repair in maintaining the genetic and epigenetic integrity of CpG sites. *DNA Repair* 32: 33–42. doi: 10.1016/j.dnarep. 2015.04.011.
130. Shi X, Zhang Y, Zheng J, Pan J. Reactive oxygen species in cancer stem cells. *Antioxid Redox Signal* 343: 429–434. Doi: 10.1089/ ars.2012.4529.
131. Sattler M, Verma S, Shrikhande G, Byrne CH, Pride YB, Winkler T, Green eld EA, Salgia R, Grif JD (2000). The BCR/ABL tyrosine kinase induces production of reactive oxygen species in hematopoietic cells. *J Biol Chem* 275: 24273–24278.

132. Canitrot Y, Lautier D, Laurent G, Fréchet M, Ahmed A, Turhan AG, Hoffmann JS. Mutator phenotype of BCR-ABL transfected Ba/F3 cell lines and its association with enhanced expression of DNA polymerase beta. 1999-Oncogene 18: 2676–2680.
133. Shimura T, Noma N, Oikawa T, Ochia Y, Kakuda S, Kuwahara Y, Takai Y, Takahashi A, Fukumoto M. Activation of the AKT/ cyclin D1/Cdk4 survival signaling pathway in radioresistant cancer stem cells. Oncogenesis 1: e12. doi: 10.1038/oncsis.2012.
134. Synowiec E, Hoser G, Bialkowska-Warzecha J, Pawlowska E, Skorski T, Blasiak J (2015). Doxorubicin differentially induces apoptosis, expression of mitochondrial apoptosis related genes, and mitochondrial potential in BCR-ABL1 expressing cells sensitive and resistant to imatinib. Biomed Res Int 2015: 673512. Doi: 10.1155/2015/673512.
135. Matti BF, Najji AS, Alwan AF. Evaluation of the safety of imatinib mesylate in 200 Iraqi patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: Single Center Study DOI: 10.4274/Tjh.2012.0135.
136. Kantarjian ve arkadaşları. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single institution historical experience. Blood, 1 March 2012 Volume 119, Number 9.
137. Lavallade ve arkadaşları. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention to Treat Analysis 2008 American Society of Clinical Oncology.
138. Şahin F ve arkadaşları. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients Turk J Hematol 2013; 30:351-358.
139. Druker ve arkadaşları. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia 2001-Engl J Med, Vol. 344, No:14.
140. Saglio G, Kim D.W, Issaragrisil S. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362:2251-59.
141. Noh ve arkadaşları. Determination of a radotinib dosage regim enbased on dose response relationships for the treatment of newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. Cancer Medicine-2018.
142. Gauchan ve arkadaşları. Does an elevated serum vitamin B12 level mask actual vitamin B12 deficiency in myeloproliferative disorders. 2012 Aug;12(4):269-73.

143. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or in tolerance: 24 month follow up results. *Blood* 2011; 117:1141-1145.
144. Turkyilmaz E, Yildirim M, Cendek BD, Baran P, Alisik M, Dalgaci F, et al. Evaluation of oxidative stress markers and intraextracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr; 199:164-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.027. Epub 2016 Feb 22.
145. Adriana Magalhaes, Ribeiro Salles, Tais Freire Galvao, et al. Antioxidants for Preventing Preeclampsia: A Systematic Review *The Scientific World Journal.* 2012; Article ID 243476, 10 pages.
146. Aynalı ve arkadaşları. The comparison of antinuclear antibody positivity and thiol/disulfide levels. doi 10.1515/tjb-2016-0002.
147. Gümüşyayla ve arkadaşları. Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy *Epilepsi* 2016. p:88-89.
148. Esen ve arkadaşları. Thiol/Disulphide Homeostasis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Single Center, Cross Sectional Study doi: 10.5262/tndt.2018.1001.07.
149. Coşkun ve arkadaşları. Dynamic thiol disulfide homeostasis and advanced oxidation protein products (AOPPs) in diabetic and non diabetic chronic renal failure disease. *Deneysel Tıp Dergisi* 2016.
150. Güney ve arkadaşları. Assessment of serum thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method. *Redox Report*, 22:6, 246-251, DOI: 10.1080/13510002.2016.1180100.
151. Üstüner ve arkadaşları. Vitiligoda anti-oksidan tiyol/ disülfid homeostazının rolü: yeni bir inflamatuvar belirteç. *İKSST Derg* 2018;10(1):18-24.
152. Çiftçi N. The Role of Oxidative Stress in Cancer: Could Antioxidants Fuel the Progression of Cancer? *Ahi Evran Tıp Dergisi* 2017; 1: 8-13.
153. Dirican, N. Dirican, A. Sen, O. Aynali, A. Atalay, S. Bircan, H. A. Ozturk, O. Erdogan, S. Cakir, M. Akkaya, A. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced nonsmall cell lung cancer 21(5), 2016, *Redox Rep*, s:197-203.
154. Kurt O. Akciğer kanseri olan hastalarda metastazın saptanmasında tiyol-disülfid dengesi yol gösterici bir marker olabilir mi? *Kırıkkale Üniversitesi Tıpta uzmanlık tezi.* 2017.

## 8-ÖZGEÇMİŞ

27.03.1989 tarihinde Hatay Antakya ilçesinde doğdum. İlkokulu Antakya Sümerler İlkokulunda okudum. Ortaokula Fatih Sultan Mehmet İlköğretim okulunda devam ettim. 2003-2007 yılları arasında Selim Nevzat Şahin Anadolu lisesinde okudum. 2008 senesinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2014 yılında Ege Üniversitesinden mezun oldum. Yine 2014 yılında Hatay Kontrol Komuta merkezinde göreve başladım. 2015'in Ocak ayından beri Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü'nde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.



MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kronik Myeloid Lösemi hastalarında Tiyol-Disülfid dengesi”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/152

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hasan KAYA (Arş.Gör.Dr.Firdevs Hazel ÇAĞLAR'ın Tezi)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ✓	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:

*(Handwritten signature)*

ASLI GİRİDİR  
Enver Bedat BURAZAN  
Etik Kurul Başkanı  
*(Handwritten signature)*



MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kronik Myeloid Lösemi hastalarında Tiyol-Disülfid dengesi”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/152

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27/10/2017-177	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05	Tarih: 02/11/2017				
	<p><b>KARAR 05-</b> Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Hasan KAYA'nın (Arş.Gör.Dr.Firdevs Hazel ÇAĞLAR'ın Tezi) “Kronik Myeloid Lösemi hastalarında Tiyol-Disülfid dengesi” isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgeler Kurulumuza ulaştıktan sonra çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p>					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Muhittin TEMİZ	Genel Cerrahi	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:

ASLI GİBİ  
Enver Sedat BORAZAN  
Etik Kurul Başkanı

MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Kronik Myeloid Lösemi hastalarında Tiyol-Disülfid dengesi”							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2017/152							
Doç.Dr.Erhan YENGLİ	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Yrd.Doç.Dr.Rana CAN	Sağlık Hizmetleri	MKÜ Sağlık Yüksekokulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Gül Ayşe APAK	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Aysel KUŞÇU	Çocuk Gelişimci	Hatay Halk Sağlığı Müdürlüğü	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	

\*:Toplantıda Bulunma

ASLI GIBİDİR  
Enver Bedat BORAZAN  
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza: