

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TANIDA DEMİR YÜKLENMESİ İLE UYUMLU SERUM  
DEMİR TESTLERİNİN MİYELODİSPLASTİK SENDROM  
İLİŞKİLİ AKUT MİYLEOİD LÖSEMİ TANISI İÇİN PREDİKTİF  
DEĞERİ**

**Dr. Boran Yavuz**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TANIDA DEMİR YÜKLENMESİ İLE UYUMLU SERUM  
DEMİR TESTLERİNİN MİYELODİSPLASTİK SENDROM  
İLİŞKİLİ AKUT MİYLEOİD LÖSEMI TANISI İÇİN PREDİKTİF  
DEĞERİ**

**Dr. Boran Yavuz**

**Prof. Dr. Yahya Büyükaşık  
Tez Danışmanı**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2018**



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

19.03.2018

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Boran Yavuz, 19.03.2018 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı **“Tanıda Demir Yüklenmesi ile Uyumlu Serum Demir Testlerinin Myelodisplastik Sendrom İlişkili Akut Myeloid Lösemi Tanısı için Prediktif Değeri”** başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Salih Aksu  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Hematoloji Bilim Dalı

Danışman

Prof.Dr.Yahya Büyükaşık  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Hematoloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Ebru Koca  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Hematoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Bülent Altun  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Tıp eğitimimi aldığım, her açıdan muhteşem bir tıp öğrenciliği hayatı geçirdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm mensuplarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, üzerimde çok emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Tez planlama ve yazım sürecinde bana sayısız saatini ayıran, her zaman ulaşılabilir olan güler yüzlü hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Sitogenetik verilerinin elde edilmesinde benden yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın Başkanı Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi, asistanı Dr. İbrahim Kaplan başta olmak üzere tüm akademik kadrosuna,

Tez yazım süreci dahil, tüm asistanlık hayatım boyunca destek aldığım eş kıdemlilerime,

Bu süreçte bana katlanan ve destek olan aileme, ev arkadaşlarıma ve Dr. Sibel Yıldırım'a teşekkür ederim.

Dr. Boran Yavuz  
Ankara, Mart 2018

## ÖZET

**Yavuz B. Tanıda Demir Yüklenmesi İle Uyumlu Serum Demir Testlerinin Miyelodisplastik Sendrom İlişkili Akut Miyeoid Lösemi Tanısı İçin Prediktif Değeri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2018**

**Amaç:** Ocak 2002 – Eylül 2017 arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde tanı alarak izlenen AML hastalarında displazi incelemesi yöntemi, MDS ilişkili AML hastaları ile diğerlerinin ve altgrupların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması, yüklenme ile uyumlu demir testlerinin MDS ilişkili AML tanısı ile ilişkisi araştırılmak istendi.

**Gereç ve Yöntem:** Kriterlere uyan 93 hasta ile yapılan çalışmada, her hastanın kemik iliği aspiratı yeniden incelenerek displazi araştırıldı, diğer kayıtlar hasta dosyalarından incelendi. Hastalar AML alt gruplarına, MDS ilişkili AML hastaları tanı yöntemlerine göre gruplara ayrılarak klinik ve demografik parametreler açısından karşılaştırıldı. Tanıda demir yüklenmesi ile MDS ilişkili AML tanısı arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** MDS ilişkili AML hastası olan ve olmayanlar arasında demografik ve klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her üç serinin değerlendirilebildiği 30 hasta (%32) oldu, 55 hasta (%59) displazi açısından yeterli değerlendirilebildi. Çoklu seride displazi olan hastaların (n=27) ortanca hastalısız sağkalımı 11,5 ay izlendi, olmayanlara göre daha düşük görüldü fakat istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,093). Sadece sitogenetik ile tanı alan MDS ilişkili AML hastalarının diğerlerine göre intensif KT alma ve remisyon oranları ile total sağkalımları daha düşük izlendi (hepsi için p<0,05). Demir yüklenmesi TS≥%58 ve ferritin ≥ 500 ng/mL olarak tanımlandığında ÇSD olan hastaların 10'unda (%37) tanı anında demir yüklenmesi izlenirken, ÇSD olmayan hastaların ise 4'ünde (%13) tanı anında demir yüklenmesi görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. (p=0,053). Demir yüklenmesi aynı şekilde tanımlandığında, MDS ilişkili AML tanısı açısından sensitivitesi %40,6, spesifitesi ise %92,8 olarak hesaplanmaktadır. Pozitif prediktif değeri %92,8, negatif prediktif değeri ise %40,6 şeklinde izlenmiştir. MDS ilişkili AML hastalarının diğerlerine göre tanı anında ortalama TS değeri daha yüksek ve demir yüklenmesi oranı daha yüksek görüldü (ikisi için p<0,05). Displazi şiddet skoru ile TS arasında pozitif yönde zayıf-orta kuvvette istatistiksel anlamlı korelasyon görüldü (r=0,317, p=0,032).

**Sonuçlar:** MDS ilişkili AML hastalarında tanı anında ortalama TS ve demir yüklenmesi oranı daha yüksektir. Sadece sitogenetik ile tanı alan MDS ilişkili AML hastaları klinik olarak daha kötü seyretmektedir. AML hastalarının %23'ü blast infiltrasyonu nedeniyle displazi açısından yeterli değerlendirilememektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, Miyelodisplastik Sendrom ilişkili AML, demir yüklenmesi, displazi, histomorfolojik değerlendirme

## ABSTRACT

**Yavuz B. The Clinical And Prognostic Implications Of Serum Iron Tests In Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2018**

**Objective:** The aim of this study was to investigate the relationship between demographic and clinical parameters of AML with Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC) patients and other de-novo AML patients, and also between subgroups of AML-MRC. We also compared serum iron overload at the time of diagnosis in AML-MRC and non AML-MRC patients. We wanted to provide a critique of the method on how we diagnose myelodysplasia in patients with AML.

**Materials and Methods:** 93 patients who met the criteria were enrolled, bone marrow aspirate of each patient was re-examined and dysplasia was investigated, and other records were examined from patient files. The iron overload status at diagnosis and transferrin saturation (TS) values were compared between the groups with and without multilineage dysplasia (MLD) and those with and without AML-MRC. Patients were also divided into AML subgroups and compared in terms of clinical and demographic parameters.

**Results:** There was no statistically significant difference in demographic and clinical parameters between patients with and without AML-MRC. All three series could be evaluated in only 32% (n=30) of patients and 55 patients (59%) could be evaluated adequately for dysplasia. Median disease-free survival of patients with MLD (n = 27) was 11.5 months, which is lower than those without MLD, but not statistically significant (p = 0.093). AML-MRC patients diagnosed only by cytogenetics were less likely to receive intensive treatment and less likely to go into remission (p <0,05 for both). When iron overload was defined as TS  $\geq$  58% and ferritin  $\geq$  500 ng / mL, it was observed in 10 (37%) of the patients with MLD and 4 (13%) of the patients without MLD (p = 0.053). When iron overload is defined in the same way, sensitivity is estimated as 40.6% and specificity is 92.8% in terms of AML-MRC diagnosis. The positive predictive value was 92.8% and the negative predictive value was 40.6%. In AML-MRC patients the mean TS value and the iron overload frequency was higher at the time of diagnosis (p <0,05 for both) compared to non-AML-MRC patients. There was a weak but statistically significant correlation between the total dysplasia severity score and TS on the positive side (r = 0,317, p=0,032).

**Conclusion:** The mean TS and iron overload frequency in AML-MRC patients are higher at diagnosis. AML-MRC patients diagnosed only with cytogenetics have a clinically worse course of disease. Many of the AML patients cannot be adequately assessed for dysplasia due to blastic infiltration in the bone marrow.

**Keywords:** Acute Myeloid Leukemia, AML with Myelodysplasia Related Changes, iron overload, histomorphological examination

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

iii

ÖZET

iv

ABSTRACT

v

İÇİNDEKİLER

vi

SİMGELER ve KISALTMALAR

viii

ŞEKİLLER

xi

TABLOLAR

xiii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1 Akut Miyeloid Lösemi

3

2.1.1 MDS ilişkili AML (Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle giden AML) ve Tanıda Displazinin Önemi

10

2.2 Hematopatolojik, Sitomorfolojik ve Klinik Açıdan Displazi

13

2.3 Demir Metabolizması, Yüklenmesi ve Ölçümü

16

2.3.1 Demir ve Metabolizması

16

2.3.2 Demir Yüklenmesi, İlişkili Patogenetik Süreç ve Miyelodisplazinin Bu Süreçteki Yeri

18

2.3.3 Serolojik Olarak Demir Düzeylerinin Ölçümü

21

3. GEREÇ ve YÖNTEM

24

3.1 Hastalar ve Çalışma Planı

24

3.2 Tedavi Protokolü

26

3.3 Laboratuvar Yöntemleri

27

3.3.1 Serum Demir Ölçümleri

27



3.3.2 Karyotipleme Çalışmaları	28
3.4 İstatistiksel Analiz	28
3.5 Etik Kurul Onayı	29
4. BULGULAR	30
4.1 Genel Bulgular ve Hasta Karakteristikleri	30
4.2 Histomorfolojik İnceleme Sonuçları	33
4.3 MDS ilişkili AML hastaları ile Diğer De-Novo AML Hastalarının Demografik, Biyolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	38
4.4 MDS ilişkili AML Hastalarının Alt Gruplaması	41
4.5 MDS ilişkili AML Hastaları ile MDS ilişkili AML Olmayan AML Hastalarının Tanıdaki Serum Demir Testlerinin Karşılaştırılması	44
5. TARTIŞMA	51
5.1 MDS ilişkili AML Tanısı ve Tanı Anındaki Demir Parametreleri	51
5.2 MDS ilişkili AML ve Çoklu Seride Displazi Tanıları ve Bunların Klinik Yansımaları	54
5.3 AML Hastalarında Histomorfolojik Displazi İncelemesi ve Displazinin MDS ilişkili AML Tanısındaki Yeri	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	62
EKLER	
EK 1. Etik Kurul Onayı	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

%	yüzde
µmol/L	mikromol/Litre
AML	Akut Miyeloid Lösemi
AML-MLD	Çoklu Seride Displazi ile Giden Akut Miyeloid Lösemi
AML-NOS	Başka Türü Sınıflandırılmayan Akut Miyeloid Lösemi
APL	Akut Promiyelositik Lösemi
ark.	Arkadaşları
ASXL1	Additional Sex Combs Like 1
BCR-ABL	Philedelphia Kromozomu
BMP – 6	Bone Morphogenic Protein 6
CBFB-MYH11	Core-binding subunit beta – myosin heavy polypeptide 11 füzyon geni
CD 163	İnsan Makrofaj Scavanger Reseptörü
CD25	İnterlökin 2 reseptörü alfa zinciri
CD33	Miyeloid Hücre Yüzey Antijeni
CEPBA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CI	Confidance Interval, Güven Aralığı
ÇSD	Çoklu Seride Displazi
DcytB	Membran İlişkili Ferriredüktaz
DEK- NUP214	DEK protoonkogeni - nucleoporin 214 füzyon geni
del	delesyon
DFS	Disease Free Survival, Hastalısız Sağkalım
DMT – 1	Divalan Metal Transporter 1
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FAB	French American British co-operative group, Fransız Amerikan İngiliz Çalışma Grubu
Fe (III)	Ferrik Demir İyonu

Fe(II)	Ferröz Demir İyonu
FISH	Floresan İn-Situ Hibridizasyon
FLT3 – ITD	FMS like tyrosine kinase 3
GATA2	GATA binding protein 2
GDF15	Growth Differentiation Factor 15
HFE	Hemokromatozis geni
HIF	Hipoxia Induced Factor, Hipoksi ile İndüklenen Faktör
HOI – 1	Heme oksijenaz 1
IL – 6	İnterlökin 6
IQR	Interquartile Range, Çeyrekreklerarası Aralık
IV	İntravenöz
i	insersiyon
idic	izodisentrik
inv	inversiyon
kDa	kilo Dalton
Kİ	Kemik İliği
TR	Tam Remisyon
TRi	İnkomplet Hematolojik İyileşme ile Tam Remisyon
TRMRD- max	Minimal Rezidüel Hastalık Olmaksızın Tam Remisyon maksimum
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MDS-AML	MDS ilişkili AML
MECOM	Myelodysplasia Syndrome – Associated Protein 1
min	minimum
MLFS	Morphological Leukemia Free State, Morfolojik Lösemisiz Durum
MLLT3 – KMT2A	süper elongation complex subunit - lysine spesifik methyltransferase 2A füzyon geni
MPN	Miyeloproliferatif Neoplazi
MRH	Minimal Rezidüel Hastalık
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
n	number, sayı

NPM1	Nucleophosmin 1
NTBI	Non-transferrin bound iron, transferrine bağlı olmayan demir
OS	Overall Survival, Total Sağkalım
PH	Progresif Hastalık
PR	Parsiyel Remsiyon
r	Korelasyon Katsayısı
RUNX1	Runt related Transcription Factor 1
SD	... Seride Displazi
t	translokasyon
T-AML	Tedavi ilişkili Akut Miyeloid Lösemi
TIBC	Total Iron Binding Capacity, Total Demir Bağlama Kapasitesi
TP53	Tumor protein 53
TS	Transferrin Saturasyonu
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity, Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi

## ŞEKİLLER

Şekil 4.1.	APL dışı, intensif kemoterapi alan 70 hastanın Total Sağkalımı	31
Şekil 4.2.	APL dışı, remisyona giren 46 hastanın Hastaliksız Sağkalımı	32
Şekil 4.3.	Optimal Değerlendirilemeyen Serilerin Yüzdeleri	33
Şekil 4.4.	Histomorfolojik İnceleme Açısından Hastaların Dağılımı	34
Şekil 4.5.	APL dışı, ÇSD olan ve ÇSD Olmayan Hastaların Total Sağkalım Karşılaştırması	36
Şekil 4.6.	APL dışı, ÇSD Olan ve Olmayan Hastaların Hastaliksız Karşılatırılması	37
Şekil 4.7.	Tanı Grupları ve Bunların Oluşumları	38
Şekil 4.8.	Gruplar arasında Total Sağkalım Karşılaştırması	40
Şekil 4.9.	Gruplar arasında Hastaliksız Sağkalım Karşılaştırması	41
Şekil 4.10.	MDS ilişkili AML hastalarının Total Sağkalımlarının Karşılaştırılması	43
Şekil 4.11.	MDS ilişkili AML Hastalarının Hastaliksız Sağkalım Karşılaştırması	44
Şekil 4.12.	ÇSD olan ve olmayan gruplarda TS(%) karşılaştırması	45
Şekil 4.13.	Demir yüklenmesi (TS>%58 ve Ferritin>500 ng/mL olarak alındığında) olan ve olmayan hastaların ÇSD açısından karşılaştırılması	46
Şekil 4.14.	MDS ilişkili AML Hastaları İle MDS ilişkil AML Olmayan Hastaların Tanıda Transferrin Saturasyonu (%)	46
Şekil 4.15.	Demir Yüklenmesi $TS \geq \%58$ ve Ferritin $\geq 500$ ng/mL Olarak Tanımlandığında MDS ilişkili AML Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması	47
Şekil 4.16.	Toplam Displazi Şiddet Skoru ve Transferrin Saturasyonu İlişkisi	48

- Şekil 4.17. Displazi Sınırı %70 Kabul Edildiğinde MDS ilişkili AML Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Transferrin Saturasyonu (%) Karşılaştırılması 49
- Şekil 4.18. Displazi Sınırı %70 Kabul Edildiğinde MDS ilişkili AML Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Ferritin Değer (ng/mL) Karşılaştırması 49
- Şekil 4.19. Displazi Şiddet Skoru 1,5 ve Altında Olan Seriler Displazisiz Kabul Edildiğinde MDS ilişkili AML olan ve Olmayan Hastaların Tanıdaki TS (%) Değerlerinin Karşılaştırılması 50



## TABLOLAR

Tablo 2.1.	DSÖ AML Klasifikasyonu (2016 revizyonu)	4
Tablo 2.2.	AML'de Görülen Genetik Anomalilerin Fonskiyonel Sınıflaması	5
Tablo 2.3.	Genetiğe Dayalı ELN 2017 AML Risk Sınıflaması	6
Tablo 2.4.	ELN AML Tedavi Yanıtı Kriterleri	7
Tablo 2.5.	MDS-AML Tanı Kriterleri	10
Tablo 2.6.	MDS İlişkili Sitogenetik Değişiklikler	11
Tablo 2.7.	Literatürde AML Kohortlarında Çoklu Seride Displazi Ve Üç Seride Displazi Oranları	12
Tablo 2.8.	Kemik İliğinde Seriyeye Göre Morfolojik Displazi Bulguları	14
Tablo 4.1.	Tanı Sırasında Görülen Serum Demir Testlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri (Tüm Hastalar)	33
Tablo 4.2.	MDS İlişkili AML ile Uyumlu Displazi Varlığının ve Yokluğunun Ortaya Konduğu Hastaların Demografik, Klinik ve Biyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.3.	MDS ilişkili AML hastaları ile Diğer Hastalarının Demografik, Biyolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.4.	MDS ilişkili AML Hastalarının Demografik, Biyolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	42

## 1. Giriş ve Amaç

Akut miyeloid lösemi (AML), 2017 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 21380 yeni vaka (tüm yeni kanser tanılarının %1,3'ü) ve 10380 ölüme yol açması öngörülen yaygın ve ölümcül bir neoplastik hastalıktır [1]. AML kan hücresi kaynaklı kanserlerden oluşan heterojen bir gruptur. Çoklu seride displazi ile ilişkili AML ilk olarak 1987'de tanımlanmıştır [2]. Tüm AML vakalarının %20 kadarını oluşturmaktadır ve yaş ile prevalansı artmaktadır[3]. Bu antite 2001 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lösemi klasifikasyonunda yer almış [4], 2008 yılında yayımlanan klasifikasyonda tanımı genişletilerek miyelodisplastik sendrom (MDS) ilişkili değişikliklerle giden AML ya da kısaca MDS ilişkili AML (MDS-AML) şeklinde tanımlanmıştır [5]. Bu tanımın içine çoklu seride displazi ile giden AML ile birlikte MDS ilişkili sitogenetik anomalilerle giden AML'ler ve önceden MDS ve MDS/MPN tanısı olan AML vakaları da alınmıştır. Bu tanım son yayımlanan 2016 revizyonunda da korunmuştur [6].

AML'de kemik iliğinde görülen morfolojik displazinin prognoza dair önemi uzun zamandır tartışılmalıdır. Özellikle 90'larda bu konuda yayımlanan makalelerde morfolojik displazinin prognostik önemine atıfta bulunulmuştur [7, 8]. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda MDS-AML hastalarında tanı anında kemik iliğinde görülen displazinin değil, karyotipin ve önceki MDS hikayesinin prognostik önemi olduğu vurgulanmaktadır [9].

MDS hastalarında demir yüklenmesi uzun zamandır bilinen bir olgudur. Klasik ve açık olarak eritrosit transfüzyon tedavisinin bu olguda nedensel olarak başı çektiği bilinmektedir. Fakat aynı zamanda yeni tanı almış veya eritrosit transfüzyon tedavisine başlamamış hastalarda da demir yüklenmesi görülmektedir [10] ve aynı zamanda demir metabolizmasının kontrolünde önemli yeri olan bir protein olan hepsidin disregülasyonunun da demir yüklenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür [11]. Demir yüklenmesinin MDS hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu da bilinmektedir [12].



MDS ile hem morfolojik hem sitogenetik pek çok benzerlik taşıyan bir antite olan MDS ilişkili AML'de ise hastalığın demir birikimi diagnostik ve prognostik açıdan araştırılmamıştır. 2015 yılında üniversitemizde yapılan retrospektif bir tez çalışmasında, MDS hastalarında olduğu gibi, MDS ilişkili AML hastalarında da tanı anında transferrin saturasyonu değerlerinde yükseklik olabileceği gösterilmiştir [13].

Bu tez çalışmasında Ocak 2002 – Haziran 2017 arasında Hacettepe MDS ilişkili AML hastalarında tanı anındaki demir yüklenme durumunun diğer AML hastalarından farklı olup olmadığı ve bunun klinik ve prognostik önemi araştırılmak istenmiştir. Bu yapılırken displazi verileri (ve dolaylı olarak tanılar) hasta dosyalarından alınmamış, aspiratlar yeniden incelenmiştir. Bu nedenle çalışma vaka kontrol çalışması niteliği taşımaktadır.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1 Akut Miyleoid Lösemi

AML, kemik iliği, periferik kan ve diğer dokuların miyeloid progenitor hücreler ile infiltrasyonu ile karakterize heterojen bir bozukluktur. Sözü geçen miyelod hücreler genellikle klonal çoğalım gösteren, genellikle anormal diferansiye olmuş veya az diferansiye olmuş hücrelerdir. Önceleri tedavisi olmayan bir hastalık olarak kabul edilmekteyken bugün altmış yaş altındaki hastaların %30 ila %40'ında kür sağlanabilmektedir [14].

AML tipik olarak bir ileri yaş hastalığıdır. Sıklığı 3-5/100000 kişi arasında seyretmektedir [15].

AML'nin sitogenetik heterojenitesi 30 yıldır biliniyor olmakla beraber son 15 yıldır bu konudaki bilgi birikimi ve klinik ile yakın ilişkisi daha bilinir olmuştur [16].

AML 1976'dan 1999'a kadar FAB (French American British co-operative group) sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama lösemik hücrelerin morfolojisine dayanmaktadır. Klasik olarak akut promiyelositik lösemi gibi durumlarda morfolojik, genetik ve klinik korelasyon iyi olmakla beraber, bu antite dışında morfoloji hastalığın sitogenetiğini ve prognozunu öngörmede yetersiz kalmıştır [17]. AML günümüzde DSÖ'nün "Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörleri Klasifikasyonu"na göre sınıflanmaktadır. Son güncellemesi 2016 yılında yapılmıştır [6]. Buradaki major kategoriler "Tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML", "MDS ilişkili AML (MDS-AML)", "Tedavi ilişkili AML(T-AML)" ve "Başka türlü sınıflandırılmayan AML (AML-NOS)"tur (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. DSÖ AML Klasifikasyonu (2016 revizyonu) [6]

<p><b>Tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML</b>  t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 anomalisi ile seyreden AML  inv(16)(p13.1q22) anomalisi ile seyreden AML yada t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 PML-RARA anomalisi ile seyreden AML  t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A anomalisi ile seyreden AML  t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 anomalisi ile seyreden AML  inv(3)(q21.3q26.2) yada t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM anomalisi ile seyreden AML  t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1 anomalisi ile seyreden megakaryoblastik AML  Mutasyona uğramış NPM1 anomalisi ile seyreden AML  Bialelik CEPBA mutasyonu ile seyreden AML</p>	<p><b>Başka türlü sınıflandırılmayan AML</b>  Minimal diferansiyasyon gösteren AML  Maturasyonsuz AML  Maturasyonlu AML  Akut miyelomonositik lösemi  Akut monoblastik/monositik lösemi  Saf eritroid lösemi  Akut megakaryoblastik lösemi  Akut bazofilik lösemi  Myelofibrozis ile seyreden akut panmiyelozis</p>
<p><b>Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden AML (MDS ilişkili AML)</b></p>	<p><b>Down Sendromu ilişkili Miyeloid Proliferasyonlar</b>  Geçici anormal miyelopoez (TAM)  Down sendromu ilişkili miyeloid lösemi</p>
<p><b>Tedavi ilişkili AML</b></p>	<p><b>Miyeloid Sarkom</b></p>

Prognozu etkileyen faktörler hasta kaynaklı ve hastalık kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hasta kaynaklı faktörler (yaş, komorbid durumlar ve performans durumu gibi) tedavi kaynaklı erken ölümü predikte ederken, hastalık kaynaklı faktörler (periferik beyaz küre sayısı, önceki miyelodisplastik sendrom tanısı, sitotoksik tedavi öyküsü ve lösemik hücrelerin genetik ve moleküler özellikleri gibi) güncel standart tedaviye direnci öngörmektedir [16].

AML'de görülen genetik anomaliler fonksiyonel olarak 8 grupta incelenebilir (Tablo 2.2.) [16].

Tablo 2.2. AML'de Görülen Genetik Anomalilerin Fonksiyonel Sınıflaması

<b>Tanım</b>	<b>Klona Sağladığı Avantaj/bozukluk</b>	<b>Örnek</b>
<b>Sinyal Genleri</b>	Proliferyonda artış	FLT3
<b>Miyeloid Transkripsiyon Faktörleri</b>	Transkripsiyonal disregülasyon ve bozulmuş hematopoetik diferansiasyon	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1
<b>Nükleofosmin Geni</b>	NPM-1 ve ilişkili proteinlerin aberran sitoplazmik lokalizasyonu	NPM1
<b>Spliceosome Kompleks Genleri</b>	RNA işlenmesinde deregülasyon	SRSF2, SF3B1, U2AF1 ve ZRSR2
<b>Kohesin Kompleksi Genleri</b>	Bozulmuş kromozom ayrılması ve transkripsiyonal disregülasyon	STAG2 ve RAD21
<b>Epigenetik Homeostaz Genleri</b>	Kromatin modifikasyonunda bozulma	ASXL1 ve EZH2
<b>Tümör Süpresör Genler</b>	Transkripsiyonal disregülasyon ve bozulmuş DNA degradasyonu	TP53
<b>Onkometabolit Üretimi</b>	DNA metilasyonunun deregülasyonu	DNMT3A,TET2, IDH1 ve IDH2

\*Dohner, H., et al. (2015). "Acute Myeloid Leukemia." *N Engl J Med* **373**(12): 1136-1152.'dan uyarlanmıştır.

Tüm bu genetik ve sitogenetik anomaliler (bkz. Tablolar 2.1. ve 2.2.) yukarıda da belirtildiği gibi çeşitli klinik-prognostik hastalık gidişatları ile ilişkilendirilmişlerdir.

2017'de Avrupa Leukemia Network (ELN) uzmanları AML'de genetik temelli 3 sınıflı bir prognostik risk stratifikasyon sistemi önermişlerdir [18].

Tablo 2.3. Genetiğe Dayalı ELN 2017 AML Risk Sınıflaması

<b>Risk Sınıfı</b>	<b>Genetik Anomali</b>
İyi	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) yada t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 NPM1 mutasyonu (Düşük veya negatif FLT3-ITD ile) Biallelik CEBPA mutasyonu
Orta	NPM1 mutasyonu (Yüksek derecede FLT3-ITD ile) Wild-type NPM1 (Düşük veya negatif FLT3-ITD ile) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Olumlu veya olumsuz olarak nitelendirilmeyen diğer sitogenetik/genetik anomaliler
Kötü	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı ile t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) yada t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 or del(5q); 27; 217/abn(17p) Kompleks karyotip veya monozomal karyotip Wild-type NPM1 (Yüksek derecede FLT3-ITD ile) RUNX1 mutasyonu ASXL1 mutasyonu TP53 mutasyonu

\* Dohner, H., et al. (2017). "Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel." *Blood* **129**(4): 424-447.'den uyarlanmıştır

AML tanısı için kemik iliği aspiratında 500 çekirdekli hücre sayılması önerilmiştir. Kemik iliğinde veya periferik kandaki hücrelerin %20'den fazlasının blast niteliğinde olması lösemi tanısını koydurur. Bu hücrelerin morfolojik –veya günümüzde daha çok flow sitometri aracılığı ile- miyeloid kökenli olduklarının gösterilmesi ile AML tanısı konulmuş olur. Myeloid sarkoma, t(8;21), inv(16) veya t(16;16) anomalilerinin gösterildiği olgular ile bazı eritrolösemi olgularında %20 sınırı aranmamaktadır. Buradan da anlaşılabilir gibi günümüzde AML tanısını çoğunlukla sitogenetik ve moleküler tetkikler doğru sınıflama ve prognoz belirlenmesi için izlemelidir [15].

AML tedavisinin ana hatları son 30 yılda büyük bir değişikliğe uğramamıştır. İntensif tedavide sitarabin ve antrasiklinden oluşan indüksiyon

tedavisi 60 yaş hastaların %60-85'inde remisyon sağlamaktadır. 60 yaş üzerinde remisyon oranları daha düşüktür. İndüksiyonda daha iyi sonuç veren bir tedavi rejimi üzerine çalışmalar sürse de gemtuzumab ozogamisine dışında umut verici bir yeni tedavi ajanı şimdilik yoktur. Bu ilaç humanize anti-CD33 antikoruna ile sitotoksik bir ajan olan calicheamicin'in konjugasyonundan oluşmakta ve indüksiyon tedavisine eklendiğinde iyi ve orta sitogenetik riske sahip 60 yaş altı ve üzeri AML hastalarında remisyon oranlarında olmasa da sağkalımda iyileşme ve relaps riskinde azalma sağlamıştır [16]. İndüksiyonu idame ve konsolidasyon tedavileri izlemektedir. Konsolidasyon için intensif kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu seçenekler arasındadır. İntensif tedaviye uygun bulunmayan hastalar için de çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur [14-16]. Üç seride displazi ile giden AML'de mümkünse allojenik nakil yapılmasının prognozda iyileşme ile uyumlu olduğu görülmüştür [19].

AML tedavisine yanıtın değerlendirilmesi de çeşitli kriterlere bağlanmıştır. Ülkemizde Avrupa Lösemi Ağı (ELN)'nın 2017'de yayımlanan son önerileri hastalık yanıtı değerlendirmede kabul edilmektedir[18].

Tablo 2.4. ELN AML Tedavi Yanıtı Kriterleri

Kategori	Yanıt - Kriter	Yorum	
<b>Tedaviye Yanıt</b>			
Minimal Hastalık Olmaksızın Remisyon (TRMRD-)	Rezidüel (MRH) Tam (TR)	RT –qPCR veya MFC ile çalışılan bir genetik marker'ın negativitesi ile birlikte TR (Bunun için sözü geçen genetik marker'ın tedavi öncesi kantitatif olarak çalışılmış olması gerekmektedir.)	Test edilen marker ve kullanılan metoda göre sensitivite değişebildiğinden, bunların raporlanması ve deneyimli merkezi laboratuvarlarda çalışılması önerilir
Tam Remisyon (TR)	Kİ blastları <%5, dolaşımda blast veya auer rodlu blast yok, ekstramedüller hastalık yok. ANC > 1000/µL, platelet sayımı > 100 000/µL	MRH + veya bilinmiyor olabilir	
İnkomplet İyileşme ile TR (TRi)	Hematolojik Nötrofil veya trombosit sayımı haricinde diğer TR kriterlerinin karşılanması		

Morfolojik Lösemisiz Durum (MLFS)	Kİ blastları <%5, dolaşımda blast veya auer rodolu blast yok, ekstramedüller hastalık yok. Herhangi bir hematolojik iyileşme gerekli değil.	İlik aplastik olmamalı. En az 200 hücre sayılabilir ve sellülarite en az %10 olmalı
Parsiyel Remisyon (PR)	TR için geçerli hematolojik kriterler; Kİ blastları %5-%25 arasında olmalı ve tedavi öncesi blast sayımına göre en az %50 azalma olmalı	Özellikle faz 1-2 klinik çalışmalar için önemli
<b>Tedavi Başarısızlığı</b>		
Primer Refrakter Hastalık	2 kür intensif indüksiyon tedavisinden sonra TR ve TRi olmaması; aplastik durumda ölen veya bilinmeyen nedenden ölen hastalar bu kategoriye girmez	İlk siklus 7+3'e cevap vermeyen hastalarda yüksek doz sitarabin içeren rejimler genellikle en iyi tercih olarak görülür
Aplazi Durumda Ölüm	Tedavi başlangıcından >= 7 gün içinde ve sitopeni durumunda gerçekleşen ölüm. Ölüm sonrası ilk 7 gün içinde alınan Kİ'nde aplazi veya hipoplazi izlenirken rezidüel hastalık izlenmemeli	
Bilinmeyen Sebepli Ölüm	Tedavinin ilk 7 günü veya bitiminden sonraki ilk 7 gün içinde gerçekleşen ölüm. Dolaşımda blast yoktur ama Kİ incelemesi mümkün olmamıştır.	

<b>Sadece Klinik Araştırmalarda Kullanılacak Yanıt Kriterleri</b>		
Stabil Hastalık	TRMRD-, TR, TRi, PR, MLFS yokluğu, progresif hastalık (PH) kriterlerinin karşılanmaması	Bu periyodun en az 3 ay sürmesi gerekir
Progresif Hastalık (PH)	Kİ blast yüzdesinde ve/veya dolaşımdaki blast sayımında artış Bazale göre Kİ blastlarında >%50 artış(bazalde <%30 blastı olan vakalarda en az %15 artış olması yada ANC'de %100 düzelme olmadan Kİ blastlarının 3 aylık süreç içerisinde >%70 seyretmesi) Periferik blast sayımında >%50 artış olması (>25.000/ $\mu$ L) (ATRA tedavisinde olduğu gibi differenasiasyon sendromu olmadığı durumlarda) Yeni ekstramedüller hastalık	Bu kategori genellikle klinik çalışmalarda intensif tedavi dışında yeni hedeflenmiş tedavilerin uygulandığı yaşlı hastalara uygulanır
<b>Relaps</b>		
Hematolojik Relaps (TRMRD-, TR ya da TRi sonrası)	Kİ'nde >%5 blast veya dolaşımda yeniden blastların ortaya çıkması yada ekstramedüller hastalık gelişmesi	
Moleküler Relaps(TRMRD-sonrası)	Eğer tedavi öncesi çalışıldıysa RT –qPCR veya MFC yoluyla MRH'ın yeniden gösterilmesi	Test edilen marker ve kullanılan metoda göre sensitivite değişebildiğinden, bunların raporlanması ve deneyimli merkezi laboratuarlarda çalışılması önerilir

\* Dohner, H., et al. (2017). "Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel." *Blood* **129**(4): 424-447.'den uyarlanmıştır



### 2.1.1 MDS ilişkili AML (Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle giden AML) ve Tanıda Displazinin Önemi

Çoklu seride displazi ile giden AML (AML-MLD) 1987'de tanımlanmış olup [2], 2001 yılında DSÖ lösemi sınıflamasına girmiş, öncesinde MDS tanısı olup olmamasına göre ikiye ayrılmıştır [4].

2008 yılındaki DSÖ sınıflamasında bu grup MDS ilişkili karyotipik değişiklikler gösteren AML olguları ile birleştirilerek "miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle giden AML" ya da Türkçe literatürde daha sık kullanılan şekliyle "MDS ilişkili AML" (MDS-AML) adını almıştır [5].

Tanımlamaya göre bu tanıyı almak için 3 şarttan birini yerine getirmek gerekmektedir.

Tablo 2.5. MDS-AML Tanı Kriterleri (Hastanın önceden sitotoksik tedavi almadığı kabul edilerek)

Kemik iliğinde 2 veya daha fazla seride, sayılan hücrelerin %50'den fazlasının displastik olması (NPM1 veya bialelik CEPBA mutasyonu yokluğunda) ( <i>Çoklu Seride Displazi</i> olarak adlandırılmaktadır)
Kemik iliğinin sitogenetik incemesinde MDS ilişkili sitogenetik değişiklikler bulunması [del9(q) dışında]
Hastanın önceden MDS veya MDS/MPN tanısı olması

\* Arber, D. A., et al. (2016). "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia." *Blood* **127**(20): 2391-2405.'den uyarlanmıştır.

DSÖ AML sınıflamasının 2016 revizyonunda MDS-AML tanısında kriter olarak alınacak MDS ilişkili sitogenetik bozukluklar da aşağıdaki gibi sunulmuştur.

Tablo: 2.6. MDS ilişkili Sitogenetik Değişiklikler

<b>Sitogenetik Anomaliler</b>
Kompleks Karyotip (3 veya daha fazla anomali)
<i>Dengesiz Anomaliler</i> -7/del(7q) del(5q)/t(5q) i(17q)/t(17p) -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p) idic(X)(q13)
<i>Dengeli Anomaliler</i> t(11;16)(q23.3;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2) t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.2) t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2) t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)

\* Arber, D. A., et al. (2016). "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia." *Blood* **127**(20): 2391-2405.'den uyarlanmıştır.

MDS ilişkili AML'nin tüm AML'ler içindeki insidansı literatürde %10 ila %30 arasında bildirilmiştir[3, 7, 20-22]. Xu ve ark. 2014'de yayımladıkları kohortta bu oran %25,6 (N=449 içinde 115) olarak, ortalama tanı yaşı 48 (min-max: 17-78) olarak izlenmiştir [3]. Aynı zamanda tüm AML'ler içinde çoklu seride displazi ve üç seride displazi de değişik oranlarda raporlanmıştır.

Tablo 2.7. Literatürde AML Kohortlarında Çoklu Seride Displazi Ve Üç Seride Displazi Oranları\* \*\* \*\*\*

Yazar	Hasta Sayısı	Çoklu SD* %	Üç SD** %	AML Hikayesi
Brito-Bapapulle ve ark.	160	-	15	De novo
Guasgen ve ark.	336	-	12	De novo
Kariyama ve ark.	230	-	17	De novo
Ballen ve ark.	106	-	9	Tüm AML'ler
Kariyama ve ark.	545	-	17	De novo
Haferlach ve ark.	609	25	15	De novo
Arber ve ark.	300	38	-	Tüm AML'ler
Miyazaki ve ark.	559	-	28	De novo
Wandt ve ark.	1766	30	9	Tüm AML'ler
Xu ve ark.	449	20	-	Tüm AML'ler

\*Çoklu seride displazi

\*\*Üç seride displazi

\*\*\*Wandt, H., et al. (2008). "MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients." *Blood* **111**(4): 1855-1861.'den uyarlanmıştır

Tanıda aynı zamanda flow sitometri de yardımcı olabilir. MDS ilişkili AML blastlarında CD25 ekspresyonunun kontrollere göre daha sık olduğu gösterilmiştir [23].

DSÖ'nün bu tanılamayı yapma ihtiyacının kaynağı tüm bu değişikliklerin –tanı kriteri de denebilir- kötü prognoz ile ilişkisini gösteren verilerin bulunmasıdır. Fakat üç kriterin de aynı derecede kabul gördüğünü söylemek zor gözükmemektedir.

Bu tartışmada çoklu seride displazi kriteri öne çıkmaktadır. Önceki bölümlerde belirtildiği üzere çoklu seride displazi ile ilişkili AML antitesinin tanımlanmasını takip eden 90'lı yıllarda yapılan çalışmalar çoklu seride displaziye kötü prognozla ilişkilendirmişken [7, 8] son yıllarda yapılan bazı büyük çalışmalar bu ilişkiyi gösterememiş, prognostik vurguyu asıl olarak önceki MDS tanısı ve MDS ilişkili sitogenetik değişikliklere yapmıştır[24]. Fakat halen bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır. DSÖ Lösemi Sınıflaması'nın 2016 revizyonunda da bu kriter korunmuş ve 2009-2014 arasında yapılmış bazı çalışmalara atıf yapılarak, NPM1 ve bilallelik CEPBA mutasyonu yokluğunda, kötü prognoz ile ilişkili olduğunun altı çizilmiştir [25-

27]. Burada Weinberg ve ark. yaptığı çalışma diğerlerinden ayrılmaktadır. Bu çalışmada morfolojik displazi bulguları ayrı ayrı analize tabi tutulmuş ve yalnızca mikromegakaryositlerin ve hipogranüle miyelositlerin kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür[9]. Aynı zamanda Goasugen ve ark. yaptıkları çalışmada da diseritropoez veya dismegakaryopoezin değil, disgranülopoezin kötü prognozla ilişkili olduğunu öne sürmüştür [28].

Displazinin yaşla ilişkisi de tartışmalı konulardan birisidir. Klasik olarak MDS ilişkili AML'nin artan yaş ile ilişkili olduğu bilinir. Fakat Almanya ve Çin'den yayımlanmış 2 büyük AML kohortunda yaş ile çoklu seride displazi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir [3, 24].

## **2.2 Hematopatolojik, Sitomorfolojik ve Klinik Açından Displazi**

Displazi, İngilizce kötü anlamına gelen “dis” öneki ile Yunanca formasyon-oluşum anlamına gelen “plasis” kelimelerinin birleşmesi ile türetilmiş bir kelimedir. Patolojik olarak hücrelerde tek biçimlilik ve yapısal düzenleme kaybı olarak tanımlanmaktadır [29].

Klasik olarak kemik iliğinde displazi MDS'nin ayırıcı özelliği olarak bilinse de MDS ilişkili AML'deki yeri yadsınamaz (bkz. Bölüm 2.1.1). Kemik iliğinde displazinin tanımlanmasında özellikle kemik iliği aspirasyon yaymaları kullanılmaktadır. Hücre morfolojisinin belirlenmesinde genellikle Romanowsky tipi boyalarla (May-Grünwald Giemsa, Wright gibi) boyanmış yaymalar kullanılır, özellikle eritroid seri displazisini göstermede yeri olan, yüzük sideroblastların gösterilmesinde ise demiri boyayan Prusya Mavisini boyası kullanılmaktadır [30].

Kemik iliğinde displaziyi tanımlamakta kullanılacak minimal morfolojik kriterler 2008 DSÖ sınıflamasında ve sonrasında yayımlanmış pek çok çalışmada açıklığa kavuşmuştur [5, 28, 31, 32]. Della Porta ve ark. 2015'de yayımladıkları "Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of

myelodysplastic syndromes." isimli çalışma kemik iliğinde displazi tanımlarken kullanılabilir güncel bir temel oluşturmaktadır [31].

Tablo 2.8. Kemik İliğinde Seriyeye Göre Morfolojik Displazi Bulguları

<b>Displastik Seri</b>	<b>Bulgular</b>
Eritroid Seri	<p><i>Nükleer Bulgular</i></p> <p>Nükleer budding İnternükleer köprüleşme Karyoreksis Multinükleerlik Nükleer hipolobasyon Megaloblastik değişiklikler</p> <p><i>Sitoplazmik Bulgular</i></p> <p>Yüzük Sideroblastlar Vakuolizasyon PAS pozitifliği İnküzyonlar İnkomplet hemoglobinizasyon Saçaklı sitoplazma</p>
Granülositik Seri	<p>Anizositoz Nükleer hipolobasyon (psödo Pelger-Hüet anomalisi) İrregüler hiposegmentasyon Tuhaf nükleer şekiller Azalmış granüller veya agranülarite Psödo Chediak-Higashi granülleri Auer rodları</p>
Megakaryositik seri	<p>Mikromegakaryositler Nükleer hipolobasyon Küçük binükleer megakaryositler Dağılmış nükleuslar Degranülasyon</p>

\*Invernizzi, R., et al. (2015). "Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome." *Mediterr J Hematol Infect Dis* 7(1): e2015035.'dan uyarlanmıştır.

Kemik iliğinde displazinin belirlenmesi sırasında sayılacak hücrelerin sayısı açısından da çalışmalar arasında değişiklikler mevcuttur. AML hastalarında yapılan çalışmalarda Weinberg ve ark. çalışmasında 10 megakaryositik hücre ile 20'şer eritroid ve granülositik hücre minimum olarak belirlenmişken [9], Miesner ve ark. çalışmasında 6 megakaryosit ile 25'er eritroid ve granülostik hücre sayılmıştır [33]. MDS hastaları üzerinde yapılan Della Porta ve ark. çalışmalarında en az 500 hücre sayılmıştır (en az 100 eritroblast, 100 granülositik hücre ve 30 megakaryosit olacak şekilde) [31]. Türk Hematoloji Derneği'nin displazi belirlenmesi üzerinde spesifik önerisi bulunmamaktadır.

Invernizzi R. ve ark. hem displazi varlığı hem de şiddetini yansıtan bir “morfolojik skor” kullanmışlardır [32]. Displazi varlığını –şiddetini değil göstermede sensitivite ve spesifitesinin %90’ın üzerinde olduğunu rapor etmişlerdir. Skorun displazi şiddeti ve/veya bunun klinik ile ilişkisinin gücünü araştırmamışlardır.

Yine de bu çalışmaların MDS hastaları üzerinde yapıldığını unutmamak gerekmektedir.

Kemik iliğinde görülen displazinin, sitogenetik ve prognozla ilişkisini inceleyen ve çatışan sonuçlara ulaşan pek çok çalışma göze çarpmaktadır (bkz. Bölüm 2.1.1)

Çoklu seride (sitomorfolojik) displazinin kendiliğinden azalmış sağkalımla ilişkisinin olmayıp, önceki MDS hikayesi ve MDS-ilişkili sitogenetik değişikliklerle ilişkisi olduğu öne sürülmüştür [24, 33]. Tersini öne süren ve DSÖ Lösemi Sınıflaması’nın 2016 revizyonunda atıfta bulunulan çalışmalardan önceki bölümde bahsedilmişti.

Özellikle Wandt ve ark.’nın 2008’de yayımladıkları çalışma bu alanda ilklerden sayılabilir. 1766 AML hastası üzerinde yapılan çalışmada, çoklu seride displazi gösteren AML hastalarının, displazisi olmayan AML’lere göre sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmemiştir. Fakat tam remisyon (TR) oranlarındaki düşüşü çoklu seride displazi öngörebilmektedir [24].

Morfolojik displazinin lösemi ve MDS sınıflamasında öneminin devam etmesi, belirlenmesi aşamasında inter-observer varyasyon sorularını da akıllara getirmiştir. 2012 yılında Font, P. ve ark. tarafından MDS hastaları üzerinde yapılan çalışmada, 42 çoklu seride displazi vakasında iki gözlemci arasında %84 oranında anlaşma sağlanmışken, tek seride displazi vakalarında (n = 13) iki gözlemci arasında anlaşma %30’da kalmıştır. Yazarlar displazinin morfolojik kriterlerinin belirlenmesinin de bu anlaşmazlıkları çözmede yeterli olmayabileceğini öne sürmüştür [34]. DSÖ sınıflamasının 2016 güncellemesi bu sorunun çözümü için mikromegakaryosit görülmesi gibi

displazi açısından daha “patognomonik” belirteçlere dayanılmasını önermektedir [6].

## **2.3 Demir Metabolizması, Yüklenmesi ve Ölçümü**

### **2.3.1 Demir ve Metabolizması**

Demir gezegenimizde en bol bulunan metallerden biri olmakla beraber, çok önemli bir besin komponenti ve biyolojik yapıtaşdır. Bu özelliğini oksijen taşınması ve algılanması, elektron transportu, kataliz gibi pek çok biyokimyasal aktivitede rol oynadığı ve metalloproteinazlar, hemoglobin gibi proteinlerin yapısında bulunduğu için kazanmıştır [35]. Sadece insanlar veya memeliler için değil Dünya üzerinde bilinen tüm yaşam formları için vazgeçilmez bir elementtir.

Demir, insan vücudu gibi sucul ortamlarda ferröz [Fe(II)] veya ferrik [Fe(III)] formlarında bulunur ve çeşitli proteinler (enzimler) aracılığıyla bu formların birinden diğerine geçiş yapabilir. Bu oksidasyon-redüksiyon kapasitesi nedeniyle vücutta serbest olarak bulunan demirin istenmeyen biyokimyasal reaksiyonları katalizleme ve serbest radikaller oluşturarak hasar oluşturma tehlikesi bulunmaktadır. Bu nedenle organizmalar transferrin gibi ferrik demiri bağlayan aynı zamanda biyolojik süreçlere sunabilen proteinler geliştirmek zorunda kalmıştır[35].

Demir metabolizması memelilerde birbiri ile işbirliği içerisinde çalışan 2 sistemle regüle edilir. Bunlardan biri hepsidin ve ferroportin içerir ve sistemik nitelik taşır, diğeri ise intrasellüler demir düzenleyici proteinleri ve demir düzenleyici mRNA'ları içermektedir [36]. Bu mekanizmalardaki bozukluklar ile bu mekanizmaları by-pass edici şekilde vücuda demir sunumu demir metabolizma bozukluklarına ve demir yüklenmesine neden olur [35].

Demirin aktif bir ekskresyon mekanizması bulunmadığından (menstrasyon dönemindeki kadınlar hariç) vücuttaki toplam miktarının (3-5 gram) [37] regülasyonu, demir emilimi ve dolayısı ile enterositler üzerinden gerçekleşir. Aktif demir kaybı olmayan kişilerde günlük demir alımının 1-3 mg

olması, deskuame olan enterositler yolu ile kaybedilen demiri yerine koymak için yeterlidir[38].

Demirin enterosit üzerinden emilimi 4 basamakta gerçekleşir ki bunlar redüksiyon, absorpsiyon, depolama ve transfer olarak özetlenebilir. Heme'e bağlı olmayan besinsel ferrik demir öncelikle barsak lümeninde ferröz forma redükte olur (bu aşamadan sorumlu apikal proteinlerin hepsi bilinmemekle beraber membran-assosiyе ferriredüktaz DcytB rol oynar), sonra divalan metal transporter -1 (DMT-1) aracılığı ile hücre içine alınır. Burada intrasellüler kullanım için depolanmazsa ferroportin aracılığı ile sistemik dolaşıma katılır. Ferroportin, demiri Fe(III) formuna yeniden oksitleyen hephaestin ile birlikte çalışır böylece ferrik demir transferrine yüklenir [36, 38].

Demirin sistemik kontrolünü sağlayan hormon olan hepsidin bu noktada devreye girmektedir. Hepsidin hepatositlerden salgılanan bir hormondur ve enterosit bazal membranında ferroportinin degradasyonundan sorumludur. Demir depolarının dolu olduğu durumlarda sentezlenir ve enterosit içindeki demirin bu yolla sistemik dolaşıma geçmesine engel olur.

Heme'e bağlı demirin emilim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu kategoriye giren demir (ör. kırmızı etteki demir)'in emilimi diğer besinlerle etkileşimlerden etkilenmez [36].

Hepatositlerden hepsidin sekresyonu inflamasyon, demir durumu, eritropoetik aktivite ve oksijen arz-talep dengesi gibi kaynaklardan gelen sinyallerle regüle edilmektedir. Artmış eritropoezin hepsidin salınımını nasıl azalttığı bilinmemektedir [38]. Vücut demir durumu; iki şekilde hepsidin salınımını kontrol eder. Birincisi dolaşımdaki demiri temsil eden diferritransferrin, diğeri demir depolarını temsil eden BMP-6 (bone morphogenic protein – 6) üzerinden. Bunlar hepatosit yüzeyinde sırası ile transferrin reseptörü 1-2 ve BMP reseptörüne bağlanırlar. Transferrin reseptörlerinin intrasitoplazmik sinyal regülasyonu hemakromatozis proteini olarak da bilinen HFE ile yapılır. BMP reseptörünün ise neogenin ve hemojuvelin olarak bilinen iki koreseptörü vardır. Oksijen arz-talep durumu ise hipoksi induced faktör (HIF) üzerinden kontrol edilir. HIF, bir transkripsiyon faktörüdür ve hepsidinin



down-regülasyonundan sorumlu furin ve matriptaz – 2 isimli 2 proteini üretir. İnflamasyon ise interlökin – 6 (IL-6) üzerinden hepsidin sentezini artırır [38].

Bir diğer demir döngüsü ise retiküloendotelyal sistem makrofajları üzerinden yürümektedir. Bunlar ömrü sonlanmış eritrositleri fagosite eder ve demiri ferritin şeklinde depolar. Demiri ferritin şeklinde depolayan diğer hücre hepatositlerdir. Depolanmayan demir ise transferrine aktarılarak sistemik dolaşıma geçer. Bu süreç de yine hepsidin duyarlı olarak çalışmaktadır [35, 36, 38].

### **2.3.2 Demir Yüklenmesi, İlişkili Patogenetik Süreç ve Miyelodisplazinin Bu Süreçteki Yeri**

Yukarıda belirtilen fizyolojik süreçlerin herhangi birinde görülecek bozukluk sistemik demir yüklenmesine neden olacaktır. Sistemde regülatuar görevde olan proteinlerin (ve dolayısıyla genlerin) sayısının fazlalığı göz önünde bulundurulduğunda konjenital demir yüklenmesi sendromlarının sayısındaki fazlalığın nereden kaynaklandığını tahmin etmek zor olmaz [38].

Demir yüklenmesinin doku ve hücre düzeyinde hasar yaratma mekanizması; hücrenin antioksidan kapasitesinin üzerinde reaktif oksijen türevleri üretiminin katalizlenmesi şeklinde özetlenebilir [38]. Bu reaktif oksijen türevleri; lipid peroksidasyonu, protein-protein bağlanmalarına yol açan aminoasit oksidasyonu, protein fragmentasyonu ve DNA hasarına yol açmaktadır. Çoğu hastada hücresel demir yüklenmesinin sebebi transferrine yüklü demir değil transferrin bağımsız (dolaşımda serbest dolaşan) demirin hücre içine alınmasıdır. Tedavi yöntemleri; terapötik flebotomi ile demir şelasyonudur. Flebotomi ile indüklenen eritropoez ve demirin hemoglobin üretiminde kullanımı dokularda birikmiş olan demiri mobilize eder ve transferrin saturasyonunu düşürür. Bu da dolaşımdaki serbest demirin azalması ile sonuçlanır. Şelatörler ise vücuttan demiri uzaklaştırmakla kalmaz, dolaşımdaki ve hücre içindeki labil demiri de sıkı bağlar ile bağlayarak reaktif oksijen türevlerinin üretimini engeller [39].

Kronik ilik yetmezliklerinde görülen demir yüklenmesinin ana sebebi tekrarlayan eritrosit transfüzyon tedavisidir. Burada hastanın hayatını kurtarmak için verilen kan komponentinde bulunan demir, yukarıda bahsedilen hepsidin-ferroportin aksının dışında vücuda verildiğinden ve bu demirin vücuttan ekskresyonu da mümkün olmadığından demir yüklenmesine yol açması kaçınılmazdır [11]. Daha önce AML'deki demir birikiminde herediter hemokromatoz (HFE) geni polimorfizmlerinin yeri olabileceği fikri araştırılmış olsa da [40, 41] bu sonradan yapılan çalışmalar ile yanlışlanmıştır [42].

Fakat, yukarıda da bahsedildiği gibi, henüz eritrosit transfüzyon tedavisine başlamamış olan MDS hastalarında da demir yüklenmesi görüldüğü bilinmektedir. Bunu tetikleyen ise, inefektif eritropoezin barsaktan demir emilimi artırmasıdır [11]. Bunun altında yatan mekanizmanın, matür eritroblastlardan “**growth differentiation factor 15**” (**GDF15**) salınımı olduğu, bu molekülün de karaciğerde hepsidin üretimini baskıladığı düşünülmektedir. GDF15 transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) süper ailesinden bir proteindir ve konjenital diseritropoetik anemi, talasemi ve piruvat kinaz eksikliği gibi inefektif eritropoez ile giden hastalıklarda matür eritrositler tarafından üretildiği gösterilmiştir [11, 39, 43-45]. Cui ve ark.'nın 2014'de yayımladığı ve 107 transfüzyon almayan MDS hastası üzerinde yapılan çalışmada, MDS hastalarında kontrollere göre daha yüksek GDF15 düzeyleri ve daha düşük hepsidin-ferritin oranları izlenmiştir. Yazarlar GDF15 aracılı mekanizma ile bu hastalarda demir emiliminin arttığı ve demir yüklenmesine hepsidin yanıtının köreldiğini öne sürmüştür [11]. Fakat hepsidin-ferritin oranlarında düşüşe hepsidin seviyelerindeki düşüşün eşlik etmediğini belirtmek gerekir.

MDS ilişkili AML hastalarında yapılan benzer bir çalışmaya literatür taramasında rastlanmamıştır.

Miyelodisplazinin yol açtığı demir birikiminde ve buna bağlı hasarın oluşmasında M2 tip makrofajların ve bunlar tarafından eksperese edilen **HO1(heme oksijenaz – 1)**'in de rol aldığı da öne sürülmüştür [46]. Kemik iliğinde eritropoezden artan demirin geridönüşümünden makrofajlar sorumludur. Bir hemoglobin scavenger reseptörü olan CD163 de

makrofajların boyanmasında yararlanılan bir biyomarkerdir. CD163 aracılığı ile hücre içine alınan hemoglobinin heme komponentinden, HO1 tarafından demir serbestlenir ve ferritin küreciklerinde toplanır [47]. Bu kürecikler Prusya mavisini ile demir boyamasında hemosiderin olarak izlenir [30]. CD163 aynı zamanda HO1 ekspresyonu ve sentezini de uyarmaktadır [48]. Heme'in HO1 aracılı degradasyonunun anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-oksidan etkileri bulunmaktadır [49]. Bu etkileri nedeniyle makrofajların fizyolojik süreçte kemik iliğindeki progenitör hücrelerin korunmasında rolü olduğu bilinmektedir [50]. CD163, her ne kadar definitif olmasa da, M2 tip makrofajları daha tercihli boyamaktadır [51]. M2 tip anti-inflamatuar makrofajların pro-tümoral oldukları da öne sürülmüştür [51]. Bu iddia da fare modellerinde tümoral HO1'in ana kaynağının M2 tip makrofajlar oldukları ve HO1 aracılı immunsupresyon yolu ile tümör büyümesini artırdığını öne süren çalışmalara dayandırılmıştır [52]. Nybakken ve ark. 2016'da 129 hasta üzerinde (67 MDS hastası ve benzer yaşta benign sitopenilere sahip 62 hasta) yaptığı çalışmada MDS hastalarında transfüzyon durumundan bağımsız olarak - Prusya mavisini ile değerlendirmede - kemik iliği demirinin arttığını, bununla paralel olarak CD163+ makrofajlar sayısının ve bunların içinde eksprese olan HO1 ve H-ferritin konsantrasyonunun da arttığını göstermişlerdir. Makrofajlar içinde eksprese olan HO1'in de IPSS skoru ve transfüzyon öyküsünden bağımsız olarak MDS hastalarında daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir [46].

Klinik olarak bakıldığında MDS hastalarının %80'inin tanı anında 10 mg/dL'nin altında hemoglobin konsantrasyonları ile başvurduğu ve bunların neredeyse tamamının izlemde transfüzyon bağımlı olduğu ve demir yüklenmesi ile karşımıza geldikleri Sanz ve ark tarafından 1989'da ortaya konmuştur [53]. Transfüzyon bağımlı MDS hastaları demir yüklenmesi ile ilişkili pek çok komorbiditeye maruz kalmakta ve buna bağlı olarak daha düşük sağkalım ile karşı karşıya kalmaktadırlar [54]. Bu komplikasyonlar arasında diabetes mellitus, hepatik yetmezlik ve kalp yetmezliği sayılabilir [55].

### 2.3.3 Serolojik Olarak Demir Düzeylerinin Ölçümü

İnsanda demir yüklenmesi, serolojik ve radyolojik yöntemlerle belirlenebilir. En sık kullanılan serolojik yöntemler ferritin düzeyi ile transferrin saturasyonunun (TS) belirlenmesidir. TS; [serum demiri ( $\mu\text{mol/L}$ )/ total serum demir bağlama kapasitesi ( $\mu\text{mol/L}$ )] x 100 formülü ile hesaplanabilir. TS'unun erkeklerde %50, kadınlarda %45'in üzerinde bulunduğu durumlar demir yüklenmesi ile uyumlu kabul edilmektedir. Ferritinin ise kadınlarda 200 ng/mL, erkeklerde 300 ng/mL üzerindeki değerleri demir yüklenmesi ile uyumludur, ama serum ferritin değerinin demir yüklenmesi haricinde aşağıda bahsedilecek pek çok durumdan etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır [38].

Serum transferrini, yukarıda da bahsedildiği gibi, insanda serumda demiri taşıyan ana proteindir. Glikoprotein yapısındadır ve "transferrin ailesi" diye adlandırılan ve evrimsel olarak birbiri ile bağlantılı bir grup protein içinde yer alır [56]. Bu ailenin üyesi olan proteinler pek çok omurgalı ve omurgasız canlı tarafından eksprese edilir ve yumurta beyazı, serum, süt, gözyaşı ve lökositler gibi pek çok vücut sıvısı ve dokuda bulunurlar [57]. İnsan serum transferrini primer olarak hepatositler tarafından üretilmektedir ama beyin ve testis dokularından da az miktarda sentezlendiği bildirilmiştir. 79,57kDa ağırlığında monomerik bir glikoproteindir. 3. kromozomun q21-25 bölgesinde yerleşmiştir [58]. Bir transferrin molekülü ferrik formda iki demir iyonu taşıyabilir [59]. Demir eksikliği ve hipoksi (HF-1 aracılığı ile, bkz. Bölüm 2.3.1) karaciğerden transferrin sentezini artırır. Transferrin aynı zamanda bir negatif akut faz proteindir. Yani inflamasyon durumunda sentezi azalmaktadır [56].

Transferrin saturasyonu, serumda bulunan transferrinin yüzde kaçının demir iyonu ile satüre olduğu anlamına gelmektedir ve hesabı için, yukarıda da değinildiği gibi, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesinin (TIBC) ölçümü gerekmektedir. Serum demiri, seruma asidifiye edici ajan konulması yoluyla demirin proteinlerden salınması ve sonrasında kromojenik ajan ile boyanarak kolorimetrik ölçüm yapılması ilkesi ile ölçülmektedir [60]. Total serum demir bağlama kapasitesi ise direkt ve indirekt olmak üzere 2 yolla ölçülebilmektedir. Direkt yöntemde serum ayrıştırıldıktan sonra seruma tüm

transferrini satüre edecek ferrik demir verilir, sonrasında arta kalan demir magnezyum karbonat gibi bir adsorban ajan ile uzaklaştırılır. Transferrini satüre eden demir de önceden anlatıldığı gibi ölçülür [61]. İndirekt metotta ise unsatüre demir bağlama kapasitesi (UIBC) serum demiri toplanarak total demir bağlama kapasitesi bulunur. Bunun için önceden belirlenmiş bir miktar demir seruma verilerek inkube edilir. Artan demir kromojenik yöntemle ölçülür. Bu değere toplam verilen demirden çıkarılırsa UIBC elde edilir. Total serum demir bağlama kapasitesi; serum demiri + UIBC formülü ile hesaplanabilir [56].

Transferrin saturasyonu ölçümleri, transferrin sentezindeki diurnal ritm ve demir tüketiminin akut olarak serum demirini yükseltme riskinden dolayı sabah açlığında yapılmalıdır [56]. İnfeksiyon, inflamasyon, kronik hastalık gibi durumlar transferrin sentezini azaltarak TS değerini değiştirebilir. Malign hastalıklar ve malnutrisyon da TS değerlerini düşürür [62].

Ferritin, mitokondrial formu tanımlanmış da olsa, genel olarak bir sitozolik protein kabul edilmektedir. 24 subunitten oluşan bir proteindir. Bu 24 subunit H ve L olarak isimlendirilen 2 yapıdan meydana gelmektedir. H subuniti kalpten izole edilen ferritinde ağırlıklı bulunur ve L'ye göre daha ağırdır. L subunit ise karaciğerden izole edilen ferritinde ağırlıklı olarak bulunmuştur [63]. Transferrin proteini 2 adet demir iyonu bağlarken ferritinin 4500 demir iyonu bağladığı bilinmektedir [63]. Serum ferritin konsantrasyonunun vücuttaki demir depolarını yansıttığı kabul edilir. Hücre içi demir depolanması için kullanılan bir protein olan ferritinin serumda neden görece yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bilinmemektedir. Vücutta demir depolayan retiküloendotelial sistem hücrelerinde hücre içi demir depolanması amacıyla ferritin sentezi sırasında, demirin protein yapısına katılması sonucu hücre içi demir konsantrasyonunun düşmesinin bu sırada demirden fakir bir ferritin formunun hücre dışına salınımına yol açtığı De Domenico ve ark. yaptıkları çalışmada öne sürülmüştür fakat 2012'de çalışma yayımlandığı dergiden geri çekilmiştir [64, 65]. Serum ferritini demirden fakir olmakla beraber demir transportunda rol aldığı çeşitli araştırmalarda öne sürülmüştür [66, 67]. Aynı zamanda inflamasyonda, kanser patogeneğinde, bağışıklıkta, anjiogenezde rol alan bir sinyal proteini olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur [63]. Akkiz demir

yüklenmesi durumlarında (MDS ve AML'de olduğu gibi) özellikle organ spesifik tutulum ve hasarı göstermede faydalı olduğu kabul edilmektedir [38].



### 3. Gereç ve Yöntem

#### 3.1 Hastalar ve Çalışma Planı

Aralık 2001-Nisan 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nde AML tanısı alan ve takip edilen hastaların kayıtları incelendi.

18 yaşından büyük olmak ve AML tanısı alma anında serum demir testleri gönderilmiş olması dahil etme kriteri olarak kabul edildi.

Önceden MDS/MPN tanısı olması, bilinen karaciğer hastalığı veya nefrotik sendrom tanısı olması, son 3 ay içinde demir kullanımı olması, tanı öncesi 10 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu almış olması, tanıda alınan kemik iliği yayma örneğinin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunmuyor olması dışarıda bırakma kriteri olarak kabul edilmiştir. Görüldüğü gibi dışarıda bırakma kriterlerinde temel olarak serolojik demir birikiminin sekonder etyolojileri göz önüne alınmıştır.

Akut promiyelositik lösemi (APL) hastaları (n = 7) demografi, klinik ve prognozla ilgili analizlerde ayrı bir grup olarak ele alınmışlardır. Bu grubun tanımlayıcı istatistikleri, displazi durumlarından bağımsız olarak ayrıca verilmiştir. Tanıdaki serum demir testleri ile yapılan analizlerde, bu gruptan olup aspiratları incelenerek displazileri olmadığı görülen 6 hasta MDS ilişkili AML olmayan gruba dâhil edilmiştir.

Bu kriterler gözetilerek 93 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastaların demografik bilgileri, tanı öncesi transfüzyon sayıları, intensif kemoterapi tedavisi alıp almadıkları, almadıysa ne tip tedavi aldıkları, intensif tedavi yanıtları, sitogenetik tetkik sonuçları, klinik gidişat ve parametreleri dosyalarından incelendi. 2009 öncesi Merkezimizde sitogenetik tetkik yapılamadığından ilgili hastaların verileri ilgili bölümün akademik kurulunun onayı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından sağlandı. 20 metafaz ve üzerinde metafaz sayılan

karyotiplendirmeler anlamlı kabul edildi. Eğer FISH yöntemi ile MDS ilişkili bir sitogenetik anomali gösterilmiş ise bu da anlamlı olarak kabul edildi.

Hastaların mevcut durumları incelendi. Remisyon, relaps ve eksitus tarihleri kayıt edildi. İntensif tedavi almayan hastaların hangi tedavileri ile izlendiği kayıt edildi.

Kohort oluşturulduktan sonra ilgili hastaların tanı anındaki kemik iliği aspirasyon yaymaları (MGG boyaması ve eğer mevcutsa Prusya Mavisi boyaması) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarılarak Prof. Dr. Yahya Büyükaşık ve Dr. Boran Yavuz tarafından incelendi. Her yayma partikül içeriği ile yayma ve boyanma tekniği açısından yeterli olup olmadığı, her seriden kaç hücre sayıldığı, bunların kaçının displastik olduğu kayıt edildi. Dismegakaryopoez morfolojik olarak mikromegakaryositler, dağılmış nükleuslu megakaryositler ve hipolobe nükleuslu megakaryositler ile; disgranülopoez; pelgeroid formlar, hipogranülarite ve aberran nükleer formlar ile; diseritropoez megaloblastik çekirdekler, mültinükleerite ve karyorrheksis ile karakterize olunmuştur. Diseritropoez için, aynı zamanda, Prusya mavisi ile boyanmış aspiratları bulunan hastaları için  $\geq\%15$  yüzük sideroblast sayılan ve sayılmayan hastalar da kayıt altına alındı. En az  $\%50$  displazi sayılan her hematopoetik seri için bir “**displazi şiddeti skoru**” çıkarıldı. Bu skor çıkarılırken eritroid seri için multinükleerite ve nükleer budding; granülositik seri için pelgeroid formların görülmesi; megakaryositer seri için mikromegakaryositlerin izlenmesi gibi displazi açısından daha “patognomonik” kabul edilen morfolojik anomalilerin görülme sıklığı göz önünde bulunduruldu. Skor 1 ila 3 arasında buçuklu değerler de olabilecek şekilde (5 kademe) atandı. MDS ilişkili AML açısından anlamlı displazi saptanmayan serilerin ( $<\%50$ ) displazi şiddet skoru 0 olarak kabul edildi. Her vaka için üç seriden aldığı displazi şiddet skorları toplanarak toplam displazi şiddet skoru oluşturuldu. Morfolojik inceleme sırasında hastaların orijinal patoloji raporları incelenmemiş, patoloji tarafından önceden konan tanıları göz önünde bulundurulmamış, ana inceleyicilere bildirilmemiştir.

Displazi açısından sınırda sayım yapılan vakalar (en az bir seride  $\%40$  - $\%60$  arasında displazi saptanan toplam 13 adet vaka) Hacettepe Üniversitesi



Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ayşegül Üner ve Hematoloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Seda Aydın tarafından incelenerek hakemlik yapıldı.

Bir hematopoetik serinin değerlendirilebilme kriteri olarak en az 10 hücrenin sayılması gerekliliği gözetildi.

En az 10 hücre sayılabilen en az 2 seride >%50 displazi belirlenen hastalar MDS ilişkili AML tanısı ile uyumlu bulundu. Eğer displazi oranı sınırdaki ise (%40-60) bu tanının kabul edilebilmesi için hakem ekibinin onayı gerekli görüldü.

En az iki seride 10 hücre sayıldığı halde %50 displazi görülmeyen vakalarda ise morfolojik displazinin kesin yokluğundan bahsedilmiştir. Geriye kalan vakalar (displazi anlamında) morfolojik olarak yetersiz değerlendirme kabul edilmiştir.

MDS ilişkili AML tanısı ile uyumlu morfolojik displazi vakaları ile karyotiplendirmesinde 20 metafaz ve üzeri sayılarak MDS ilişkili sitogenetik anomalilerin gösterildiği hastaların birleşim kümesi MDS ilişkili AML kabul edilmiştir.

“MDS ilişkili AML olmayan” tanısı için ise hem displazi yokluğu hem de MDS ilişkili olmayan belirli sitogenetik sonuç varlığı aranmıştır.

Transferrin saturasyonu değerleri [serum demiri ( $\mu\text{mol/L}$ )/ total serum demir bağlama kapasitesi ( $\mu\text{mol/L}$ )] x 100 formülü ile hesaplanmıştır.

### **3.2 Tedavi Protokolü**

60 yaş altı hastaların tamamı idarubisin [ $12 \text{ mg/m}^2$ ] 3 gün, sitozin arabinosid [ $100 \text{ mg/m}^2$ ] 7 gün şeklinde remisyon indüksiyon tedavisi almıştır. 60 yaş üstü hastalar da performans ve komorbidite durumlarına göre değerlendirilip, klinik olarak uygun görülürse yukarıda belirtilen standart remisyon indüksiyonu, eğer klinik durumları elvermiyorsa mitoksantron [ $12 \text{ mg/m}^2$ ] 3 gün, sitozin arabinosid [ $100 \text{ mg/m}^2$ ] 7 gün şeklinde remisyon indüksiyon tedavisi almışlardır.

Remisyona giren hastalarda 2 ila 4 kür yüksek doz sitozin arabinosid [2 x 3 g/m<sup>2</sup>] 3 gün şeklinde konsolidasyon tedavisi verilmiştir. Kemik iliği nakli için vericisi olanlarda 2 kür konsolidasyon sonrası nakil öncelikli olarak düşünülmüş, vericisi olmayanlarda konsolidasyon 4. küre tamamlanmıştır.

Nakil olamayan hastalar konsolidasyon tedavisi sonrası uzatılmış idame tedavisi protokolleri ile izlenmişlerdir. 60 yaş altı hastalar sitozin arabinosid [2 x 50 mg/m<sup>2</sup>, 5 gün] ve aydan aya dönüşümlü olarak 1. ay daunorubisin [22,5 mg/m<sup>2</sup>, 3. ve 4. günler], 2. ve 4. ay 6-Tioguanin [50 mg/m<sup>2</sup>, 1-5. günler], 3. ay siklofosfamid [500 mg/m<sup>2</sup>, 3. gün] içeren TAD tedavisini 2 yıl boyunca veya relaps olana dek almış, 60 yaş üstü, performansı düşük komorbiditesi yüksek hastalar ise relaps olana dek 2 ayda bir 21 gün boyunca sitozin arabinosid [2x10 mg/m<sup>2</sup>] tedavisi ile izlenmişlerdir.

### **3.3 Laboratuvar Yöntemleri**

#### **3.3.1 Serum Demir Ölçümleri**

Serum demir ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Klinik Patoloji Laboratuvarı tarafından yapılmaktadır. Serum demir konsantrasyonu, serum demir bağlama kapasitesi ölçümleri 2012 yılına kadar Roche Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, İsviçre), 2012 sonrası Beckman Coulter AU5800 cihazlar ile (Beckman Coulter Inc, Brea, CA, ABD) yapılmıştır. Serum demir konsantrasyonu ölçümünde TPT2 ile asidifikasyon yöntemi kullanılmakta, serum demir bağlama kapasitesi ise yukarıda da bahsedilen “indirekt yöntem” (bkz. Bölüm 2.3.3) kullanılmaktadır. [56]

Serum ferritin ölçümü, 2012 Abbott Architect (Abbott Diagnostics, Lako Forest, IL, ABD), 2012 sonrasında Beckman Coulter DXI 800 Immunoassay System (Beckman Coulter Inc, Brea, CA, ABD) cihazlarında, immunoenzimatik sandviç yöntemi ile çalışılmıştır.

### 3.3.2 Karyotipleme Çalışmaları

Karyotipleme çalışmaları, 2009 öncesi hastalar için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı ve 2009 sonrası hastalar için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji Anabilim Dalı'na bağlı Sitogenetik Laboratuvarı tarafından; besi yerine ekilmiş 24. saatte çıkarım yapılmış kemik iliği örneklerinin Giemsa bant tekniği (GTG) ile karyotip incelemesi sonucu edinilen sonuçlara dayanmaktadır. Sitogenetik risk sınıflandırması Avrupa Lösemi Ağı (ELN)'nin AML Tanı ve Tedavi Önerileri'ne [18] sadık kalınarak yapıldı.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (IBM Inc. Armonk, NY, ABD) versiyon 17 ve 23 yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, minimum-maksimum ve çeyreklerarası aralık (IQR); nominal ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Tanı yaşı, tanıda serum demiri ve transferrin saturasyonu gibi değişkenlerin normal dağıldığı belirlendiğinden bu parametrelerin MDS ilişkili AML olan ve olmayanlar arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız gruplar Student T testi, ferritin gibi normal dağılmayan parametrelerin karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Displazi durumu belirsiz olan vakaların da değerlendirmeye alındığı analizlerde ise normal dağılan ve dağılmayan parametreler için sırası ile tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Anlamlı fark görüldüğünde post-hoc analizler yapıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. İki

grubun sağkalımları karşılaştırılırken istatistiksel anlamlı fark log-rank testi ile test edildi. İki grubun sağkalımları karşılaştırılırken nakil yapılanlar nakil tarihinde sansürlendi. Transferrin saturasyonu ile MDS ilişkili AML tanısının korelasyonu Spearman testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.5 Etik Kurul Onayı**

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.09.2017 tarih ve GO 17/794-28 karar no ile etik açıdan uygun görülmüştür.



## 4. Bulgular

### 4.1 Genel Bulgular ve Hasta Karakteristikleri

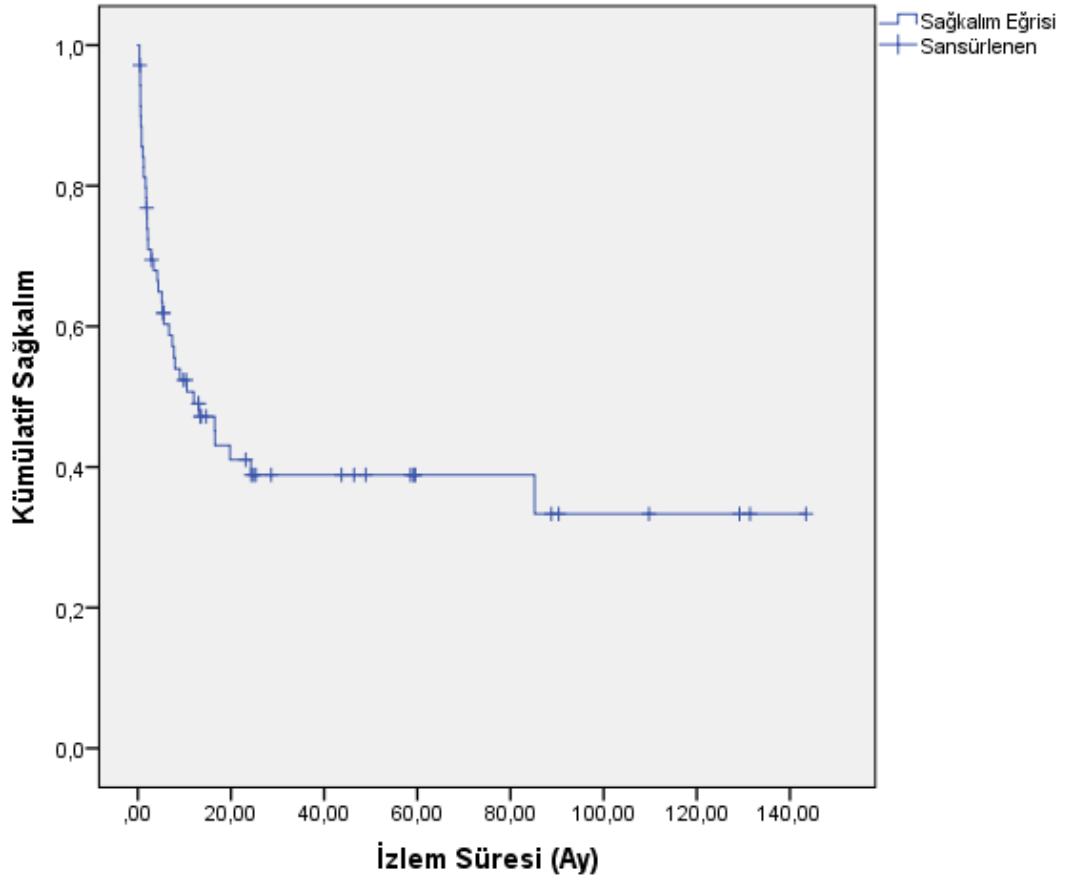
Çalışmaya alınan 93 AML hastasından 43'ü (%46) kadın, 50'si erkektir. Ortanca tanı yaşı 54 (18- 82) izlenmiştir.

APL hastaları dışında kalan 86 hasta içinde; 70 hasta (%81) intensif kemoterapi tedavisine uygun bulunarak tedavi edilmiştir. Bunların içinden 46 hasta (%65) tam remisyona (TR) kriterlerini sağlamıştır. Bunların 36'sı ilk kür ile remisyona girerken 10'u 2 ila 3 kür kemoterapi sonrası remisyona girmiştir. 18 hasta (%25) remisyona induksiyon tedavisi ile eksitus olurken, 6 hasta (% 8) da induksiyon sonrası refrakter hastalıkla izlenmiştir.

İntensif kemoterapi almayan 17 hastanın 4'ü 5-azasitidin veya desitabin; 7'si hidroksiüre ve diğer farmakolojik tedavileri almıştır. 6'sı ise sadece destek tedavi ile izlenmiştir.

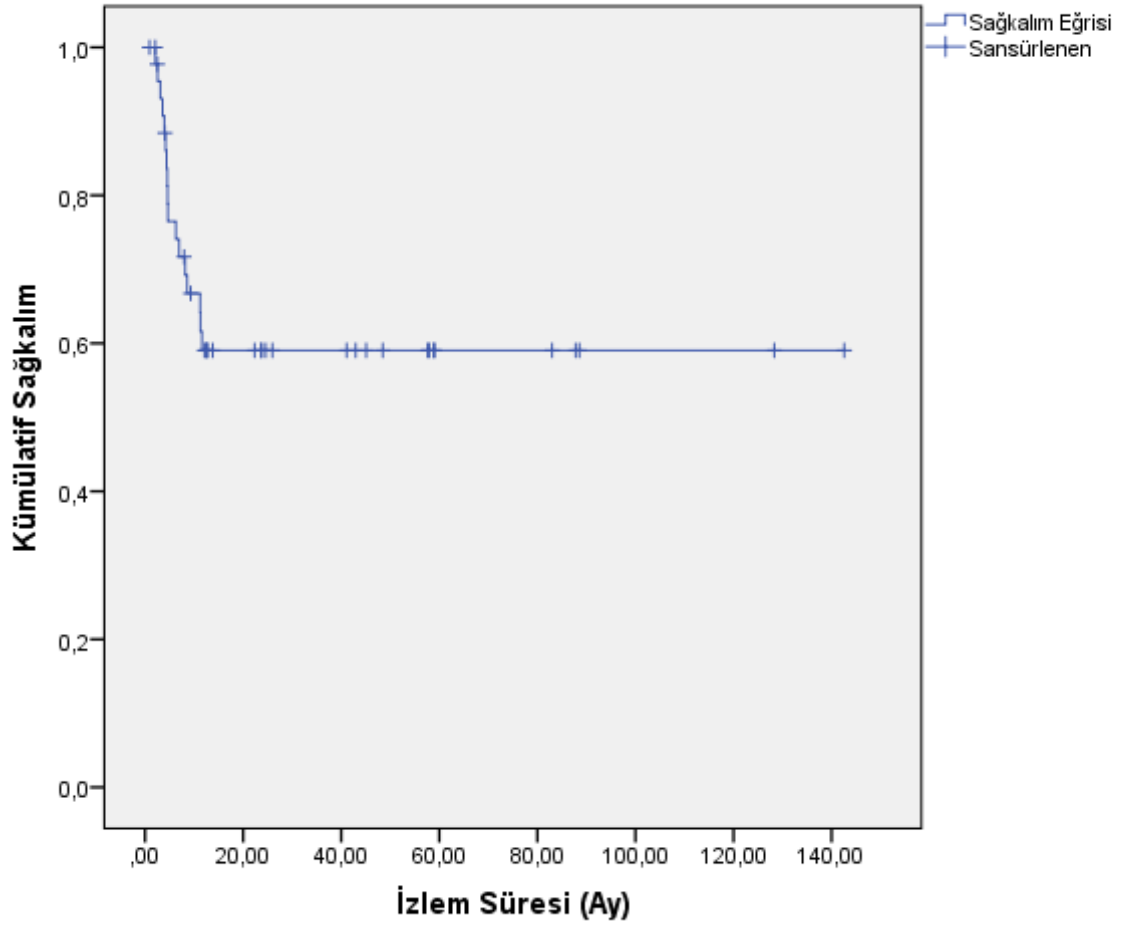
İntensif kemoterapi alan hastaların ortanca yaşı 53 (18 –82), almayanların 72 (50 –82) izlenmiş, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür ( $p<0,001$ ).

APL dışı grupta, intensif kemoterapi alan 70 hastanın ortanca izlem süresi 7,4 ay (0,16- 143) olmuş, bu izlem süresinde ortanca total sağkalım (OS) 11,9 ay (min. 0,36- max. 143) olarak izlenmiştir. 3 yıllık sağkalım %44 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. APL dışı, İntensif Kemoterapi Alan 70 Hastanın Total Sağkalımı

Remisyon indüksiyon tedavisi sonucu remisyon sağlanan 46 hastanın izlem süresi ortanca 18,4 ay (0,9 – 142,5) olup ortalama sağkalımları 86,6 ay (66,1 – 107,2, %95 CI) olarak izlenmiştir. Remisyona giren 46 hastanın 14'ünde (%30), takip esnasında relaps izlenmiştir. 3 yıllık hastaliksız sağkalım %63 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.2. APL dışı, Remisyona Giren 46 Hastanın Hastaliksız Sağkalımı

12 hastaya (%26) konsolidasyon tedavisinde Allojenik Kök Hücre Nakli uygulanmıştır.

75 APL dışı hastanın sitogenetik incelemesi yapılmış olup, bunların 31 (%41) tanesinde hücre kültüründe üreme olmamıştır. 25 hastada (%33) sitogenetik anomali izlenmiştir. 10 hastada (%13) kompleks aberran karyotip izlenmiştir. 14 hasta (%16, sitogenetik anomali görülenler içinde %56) kötü sitogenetik risk sınıfına girerken, 3 hasta (%4) iyi sitogenetik risk sınıfında izlenmiştir. Bu gruptaki hastaların 17'sinde (%20) MDS ilişkili karyotip gözlenmiştir.

Hastalar tanı öncesi ortanca 1 (0 –7, IQR: 3) ünite eritrosit transfüzyonu almışlardır.

Hastaların tanı sırasında görülen serum demir testlerinin tanımlayıcı istatistikleri tabloda verilmiştir.

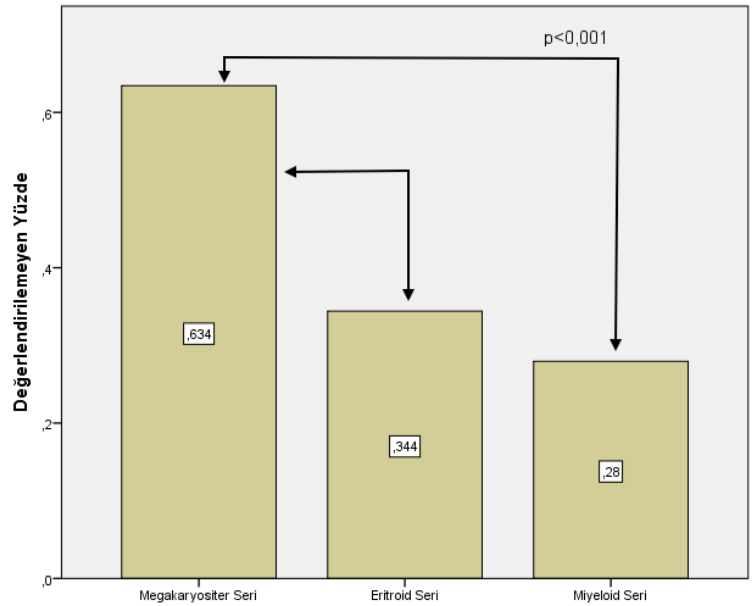
Tablo 4.1. Tanı Sırasında Görülen Serum Demir Testlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri (Tüm Hastalar)

Serum Demiri ( $\mu\text{g/dL}$ )	Ortalama: 121,5	SD: $\pm 61,4$
Total Demir Bağlama Kapasitesi ( $\mu\text{g/dL}$ )	Ortalama: 234,6	SD: $\pm 59,6$
Ferritin ( $\text{ng/mL}$ )	Ortanca: 554	Min. 5 – Max. 6126
Transferrin Saturasyonu (%)	Ortalama: 53,4	SD: $\pm 26,1$

#### 4.2 Histomorfolojik İnceleme Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastalar incelendiğinde hastaların 16'sının (%17) kemik iliği aspirasyon yaymalarının inceleme için teknik açıdan yetersiz (partikül yokluğu, boyanma uygunluğu, vb.) olduğu görüldü. Bu hastaların

tamamı biyopsi örnekleri ile tanı aldı. Ocak 2015 ve sonrasında alınan kemik iliği örnekleri ile diğerleri karşılaştırıldığında teknik yeterlilik açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,562$ ).



Şekil 4.3 - Optimal Değerlendirilemeyen Serilerin Yüzdeleri

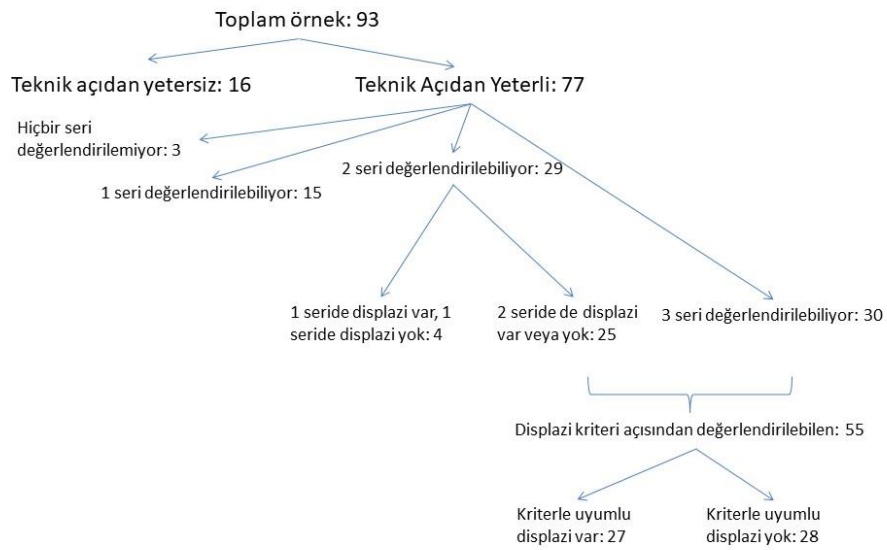
Miyeloid ve eritroid seriler hastaların sırası ile 67 (%72) ve 61 (%65)'inde optimal ( $\geq 10$  hücre) değerlendirilebilmişken, megakaryositer seri



hastaların yalnızca 34'ünde (%36) optimal değerlendirilebilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ).

Seriler ikili değerlendirildiğinde de sonuç değişmedi. Megakaryositer seri ve miyeloid serinin beraber değerlendirilebildiği yalnızca 33 hasta (%35), megakaryositer ve eritroid serilerin beraber değerlendirilebildiği 31 hasta (%33) izlenmişken, miyeloid ve eritroid seri 53 hastada (%57) değerlendirilebilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ).

Her üç serinin optimal değerlendirilebildiği hasta sayısı ise 30 (%32) olmuştur. Teknik açıdan yetersiz olduklarından incelenemeyen örnekler hariç tutulduğunda optimal değerlendirilebilen (her 3 seri için) örnek oranı 30/77 (%38,9) idi. Sadece iki seri optimal değerlendirilebildiği halde MDS ilişkili AML ile uyumlu displazi varlığı konusunda kesin kanaate varılabilen 25 hasta vardı. Dolayısıyla displazi varlığı toplam 55 hastada değerlendirilebildi. Değerlendirme sonucunda kesin olarak MDS ilişkili AML ile uyumlu displazisi var denebilen 27 (%29), yok denebilen 28 (%30) hasta olmuştur. Toplam 38 hasta (%41) ise displazi açısından belirsiz kalmıştır. Bunların 16'sı teknik açıdan yetersiz, 22'si ise yeterli öncül hücre sayılamayan örneklerdi. Hastaların dağılımı aşağıdaki şekilde izlenebilir.



Şekil 4.4. Histomorfolojik inceleme açısından tüm hastaların dağılımı

Kemik iliği aspiratı teknik olarak yeterli olduğu halde bir veya birden çok serinin değerlendirilemediği vakaların tamamında sebep yüksek düzeyde blast infiltrasyonu olarak izlenmiştir.

APL dışı grupta optimal histomorfolojik değerlendirme sonucu çoklu seride displazisi olan ve olmayan şeklinde tanımlanan hastaların demografik klinik ve biyolojik verilerinin karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Tablo 4.2. MDS ilişkili AML İle Uyumlu Displazi Varlığının Ve Yokluğunun Ortaya Konduğu Hastaların Demografik, Klinik Ve Biyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	ÇSD var (n=27)	ÇSD yok (n=22)	p
Cinsiyet (Kadın); sayı (yüzde)	13 (%48)	9 (%41)	0,612
Tanı Yaşı; ortanca (min. – max.)	54 (24-80)	53,5 (20-82)	0,546
İntensif KT alma; sayı (yüzde)	24 (%89)	18 (%82)	0,683
Remisyon'a girme; sayı (%)	18 (%75)	14 (%78)	1
Relaps olma; sayı (%)	7 (%39)*	4 (%28)*	0,712
Kötü sitogenetik prognoz; sayı (%)	7 (%27)	2 (%9)	0,159
Kemik İliği Nakli; sayı (%)	4 (%15)	3 (%13)	1

\* Remisyona girenler içinde

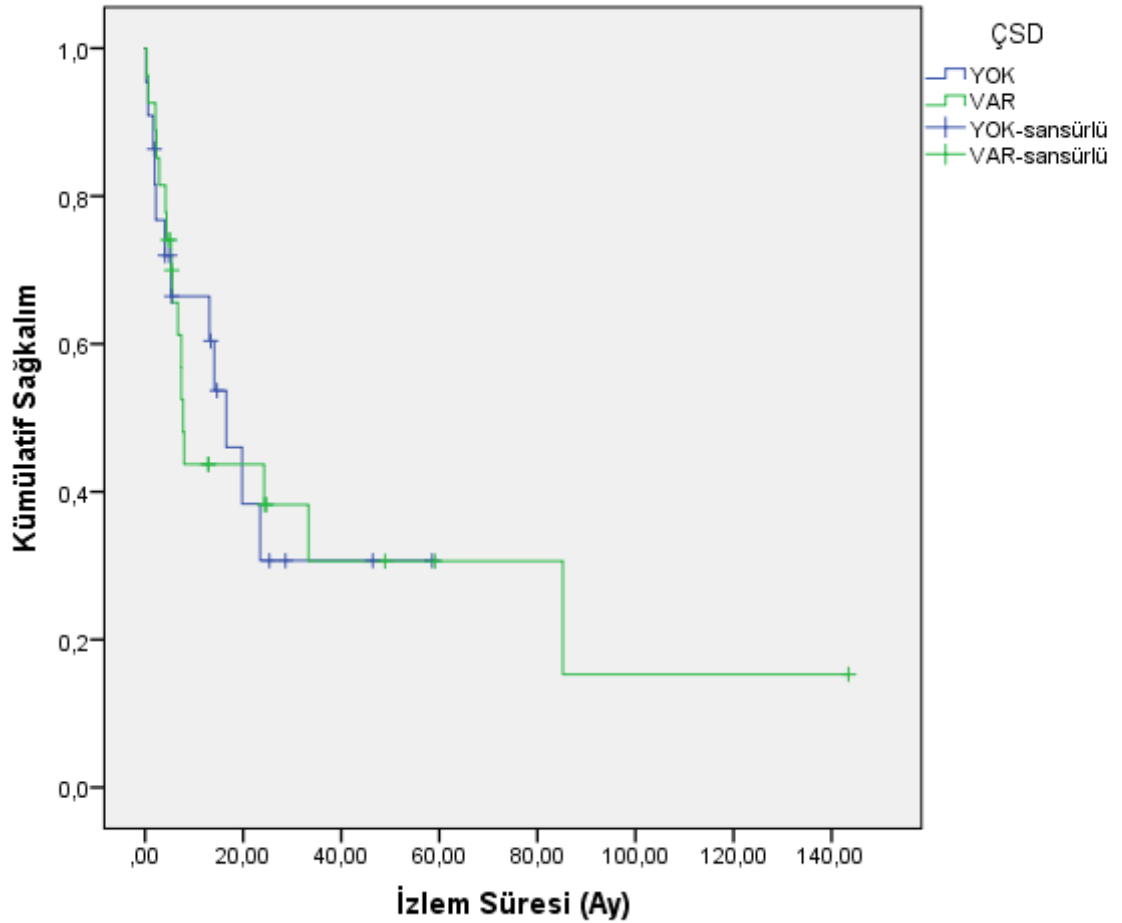
ÇSD'si olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, intensif KT alma, indüksiyon tedavisi sonrası remisyon'a girme ve kemik iliği nakil oranları açısından anlamlı fark yoktur.

Ortanca tanı yaşı ÇSD grubunda 54 (24 – 80), ÇSD olmayan grupta 53,5 (20 – 82) izlenmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,612)

ÇSD grubunda 7 hasta (%39) takipte relaps ile başvurmuşken bu sayı ÇSD olmayan grupta 4 (%20) olarak izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,712)

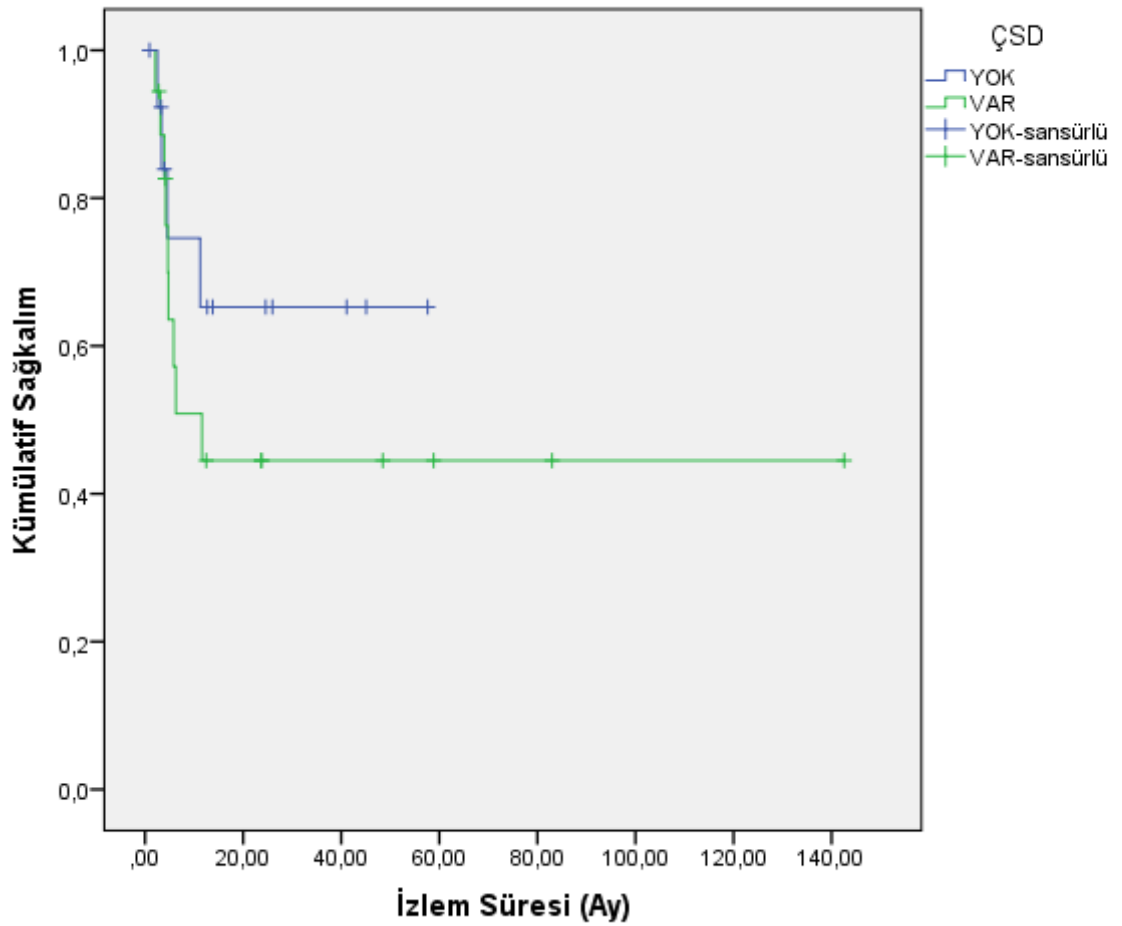
Kötü sitogenetik prognoz ÇSD grubunda 7 hastada (%27) izlenirken, ÇSD olmayan grupta yalnızca 2 hastada (%9) izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. ( $p=0,159$ )

Total sağkalım için kemik iliği nakil tarihleri sansürlenerek yapılan analizde ortalama izlem süresi 7,4 ay (0,2 –143) izlenmiştir. ÇSD olan grubun ortalama sağkalımı 7,7 ay (0,36 –143) olurken, ÇSD olmayan grubun 16,5 ay (0,2 –58,5) olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. ( $p=0,999$ )



Şekil 4.5. APL dışı, ÇSD Olan Ve ÇSD Olmayan Hastaların Total Sağkalım Karşılaştırması

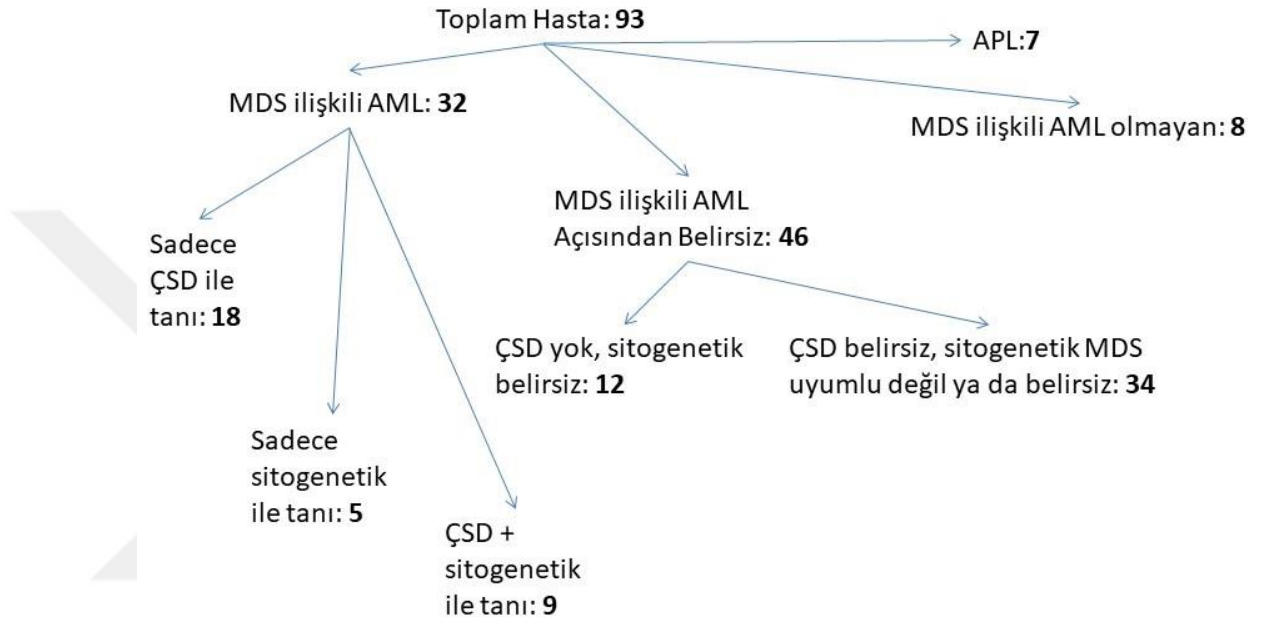
Hastaliksız sağkalım için nakil tarihleri sansürlenerek yapılan analizde ortalca izlem süresi 8,7 ay (0,9 –142,5) olmuştur. ÇSD grubunda ortalca hastaliksız sağkalım 11,5 ay (2,1 –142,5) izlenirken ÇSD olmayan grupta hastaların 4'ünde (%28) olay izlendiğinden ortalca sağkalım hesaplanamamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. ( $p=0,357$ )



Şekil 4.6: APL dışı, ÇSD Olan Ve Olmayan Hastaların Hastaliksız Karşılaştırılması

### 4.3 MDS ilişkili AML hastaları ile Diğer AML Hastalarının Demografik, Biyolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların tanı grupları ve altgrupları şekildeki gibidir.



Şekil 4.7. Tanı Grupları Ve Bunların Oluşumları

MDS ilişkili AML hastaları ile diğer grupların demografik biyolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Cinsiyet açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir.

MDS ilişkili AML grubunun ortalama tanı yaşı 56,5 (min. 24-max. 82), MDS ilişkili AML olmayan grubun 37,5 (min. 20 – max. 81) izlenmiş olup MDS ilişkili AML hastalarının ortalama tanı yaşı daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. (p=0,205).

İntensif kemoterapi alma açısından da gruplar arasında fark yoktur.

Kesin MDS ilişkili AML olmayan grupta relaps izlenmemiştir. MDS ilişkili AML grubunda 7 hastanın (%38) izlemde relaps ile başvurduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. (p=0,092).

Kemik iliği nakil oranları da gruplar arasında farklı değildir. (p=0,746)

Tablo 4.3. MDS ilişkili AML Hastaları İle Diğer Hastalarının Demografik, Biyolojik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

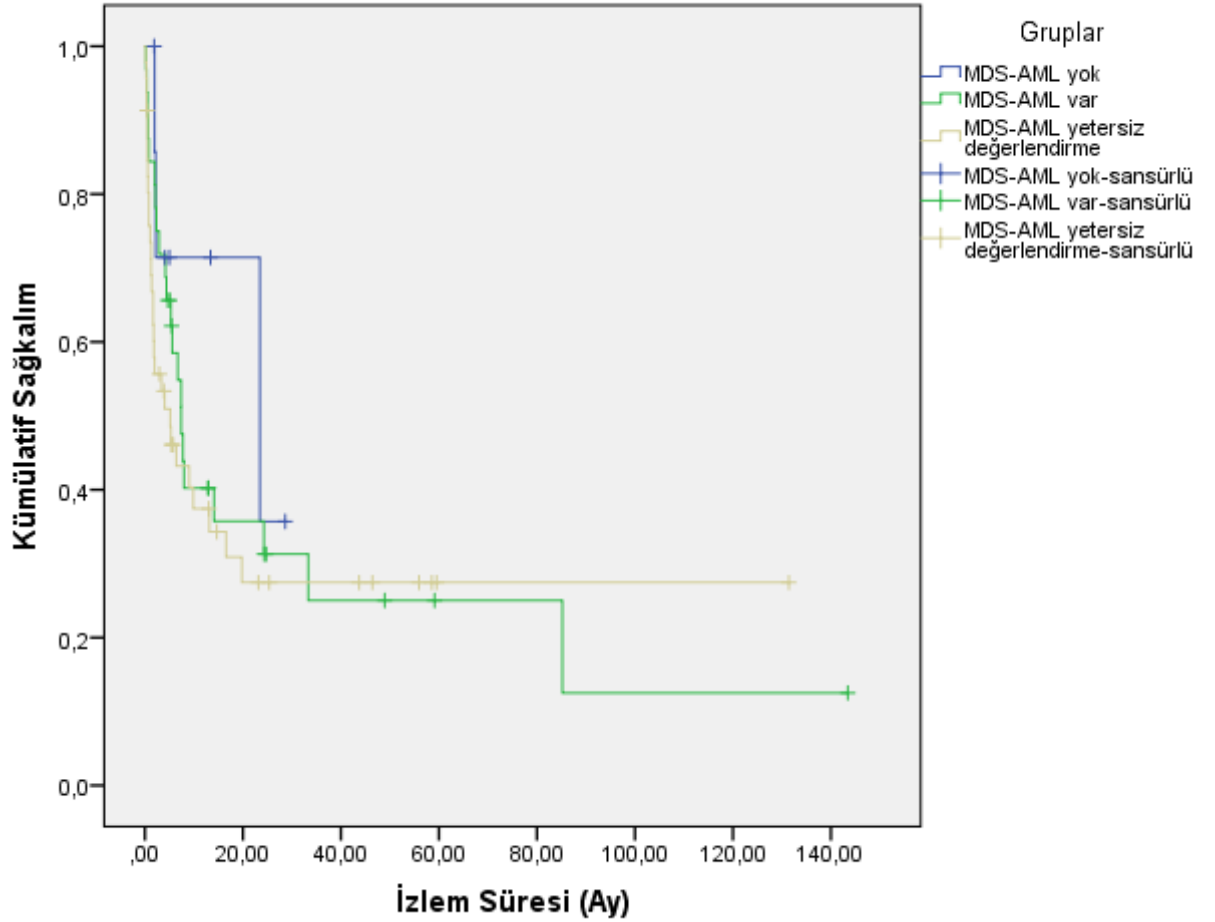
	Diğer AML					p**
	MDS ilişkili AML (n=32)	MDS ilişkili AML olmayan (n=8)	p*	MDS ilişkili AML Açısından Yetersiz Değerlendirilen (n=46)	APL (n=7)	
Cinsiyet (Kadın); sayı (yüzde)	14 (%44)	3 (%37)	1	22 (%47)	4 (%57)	0,872
Tanı Yaşı; ortanca (min. – max.)	56,5 (24-82)	37,5 (20-81)	0,205	54 (18 - 82)	40 (28 – 54)	0,062
İntensif KT alma; sayı (yüzde)	26 (%81)	7 (%88)	1	37 (%80)	7 (%100)	0,612
Remisyon'a girme; sayı (%)	18 (%69)	5 (%71)	0,899	23 (%62)	7 (%100)	0,266
Relaps olma; sayı (%)	7 (%38)	0	0,272	7 (%30)	1 (%14)	0,29
Sitogenetik Anomali Görülme; sayı (%)	14 (%43)	3 (%37)	1	7 (%15)	7 (%100)	<0,001
Kötü sitogenetik prognoz; sayı (%)	12 (%37)	0	0,018	2 (%4)	N/A	0,002
Kemik İliği Nakli; sayı (%)	4 (%12)	2 (%25)	0,58	5 (%10)	1 (%14)	0,746

\* MDS ilişkili AML hastaları ile kesinlikle MDS ilişkili AML olmayan grubun karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

\*\* Tüm grupların karşılaştırılmasından elde edilen p değeri

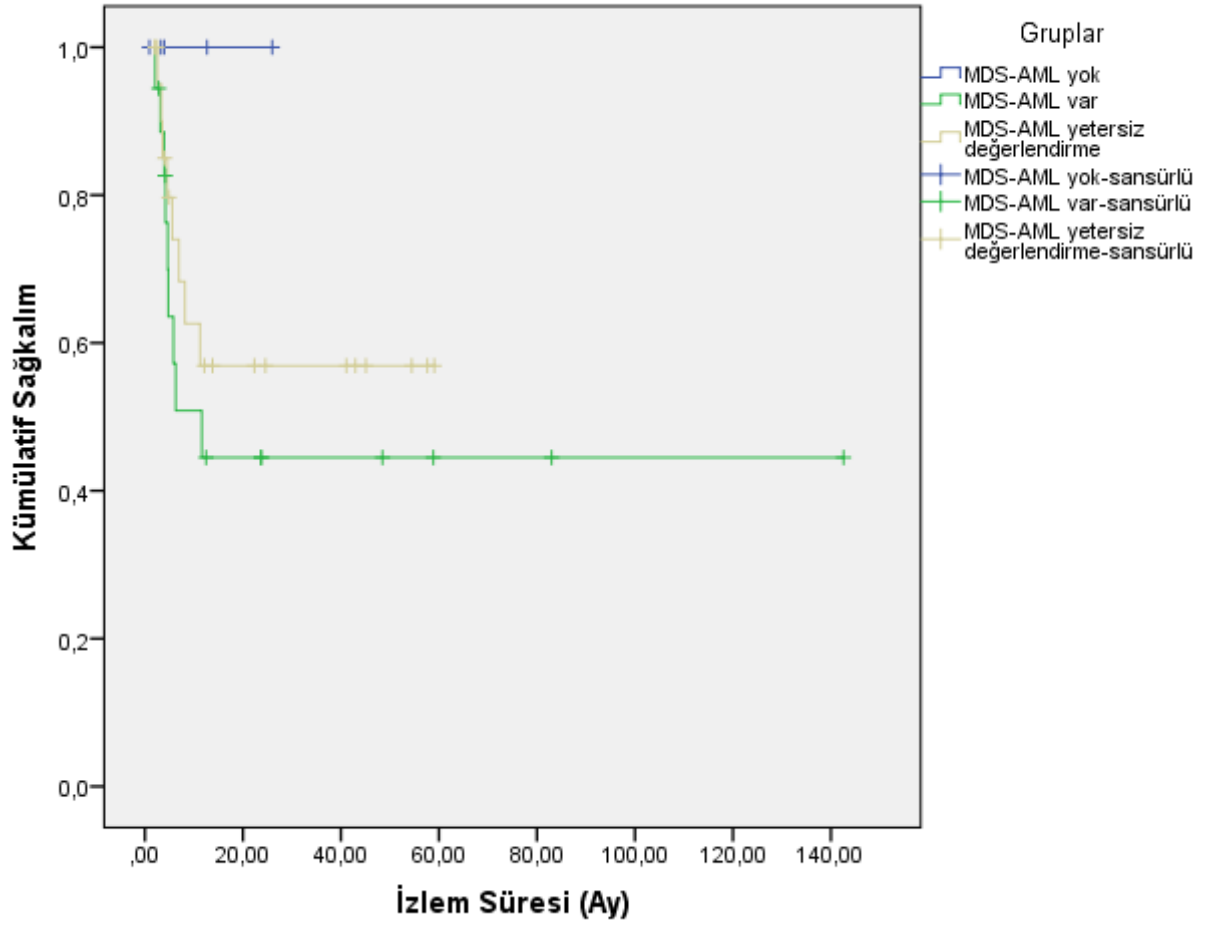
Kemik iliği transplantasyon tarihleri sansürlenerek yapılan analizde ortanca takip süresi 5,12 ay (0,16 –143) izlenmiştir. Gruplar ortanca total sağkalımları; MDS ilişkili AML'de 7,4 ay (0,19 –143), MDS ilişkili AML olmayan

grupta 23,5 ay (1,9 –28,6), MDS ilişkili AML açısından yetersiz değerlendirme grubunda 5,1 ay (min. 0,16 – max. 131) olmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir. ( $p=0,435$ )



Şekil 4.8. Gruplar Arasında Total Sağkalım Karşılaştırması

Gruplar arasında hastaliksız sağkalım açısından yapılan analizde ortalama izlem süresi 6,6 ay (0,89 –142,5) olmuştur. Tüm gruplarda yeterli olay olmadığından ortalama sağkalım hesaplanamamış olmakla birlikte, MDS ilişkili AML grubunda ilk yıl sonunda hastaliksız izlemde kalan 6 hasta (%33) , MDS ilişkili AML açısından yetersiz değerlendirme grubunda 9 hasta (%23) olmuştur. MDS ilişkili AML olmayan grupta ise remisyonda izlem sırasında relaps veya ölüm izlenmemiştir. Aradaki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. ( $p=0,327$ )



Şekil 4.9. Gruplar Arasında Hastaliksız Sağkalım Karşılaştırması

#### 4.4 MDS ilişkili AML Hastalarının Alt Gruplaması

MDS ilişkili AML hastaları incelendiğinde 18'inin (%55) sadece çoklu seride displazi ile 5'inin (%15) sadece MDS ilişkili sitogenetik ile, 9'unun (%10) hem çoklu seride displazi hem de MDS ilişkili sitogenetik nedeniyle bu tanıyı aldığı görülmektedir. Bunların demografik, biyolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması ile ilgili tablo aşağıda verilmiştir.

Hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark yoktur. ( $p=0,488$ )

Sadece ÇSD ile tanı alan grupta ortalama tanı yaşı 53,5 (24-80), ÇSD + sitogenetik ile tanı alan grupta 58 (44-66) izlenmiştir. Sadece sitogenetik ile tanı alan grubun ortalama tanı yaşı ise 68 (57-82) görülmüştür. Sadece sitogenetik ile tanı alan grubun ortalama yaşı diğerlerine göre yüksektir, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır ( $p=0,062$ )



İntensif KT alan hasta sayısı sadece ÇSD grubu için 15 (%83), ÇSD + sitogenetik grubu için 9 (%100) iken sadece sitogenetikten tanı alan hasta grubunda 2 (%40)'de kalmıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. (p=0,021)

Sadece sitogenetikten tanı alan hastalar arasında remisyona giren olmamıştır. Sadece ÇSD grubunda 10 hasta (%67), ÇSD + sitogenetik grubunda ise 8 (%89) hasta remisyona girmiştir. Aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. (p=0,058)

Sadece ÇSD grubunda 2 hasta, ÇSD + sitogenetik grubundan 5 hasta takipte relaps olmuştur. Sadece sitogenetik grubunda remiyon olmadığından relaps açısından değerlendirme dışı kalmıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. (p=0,088)

Kemik iliği nakil oranları arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

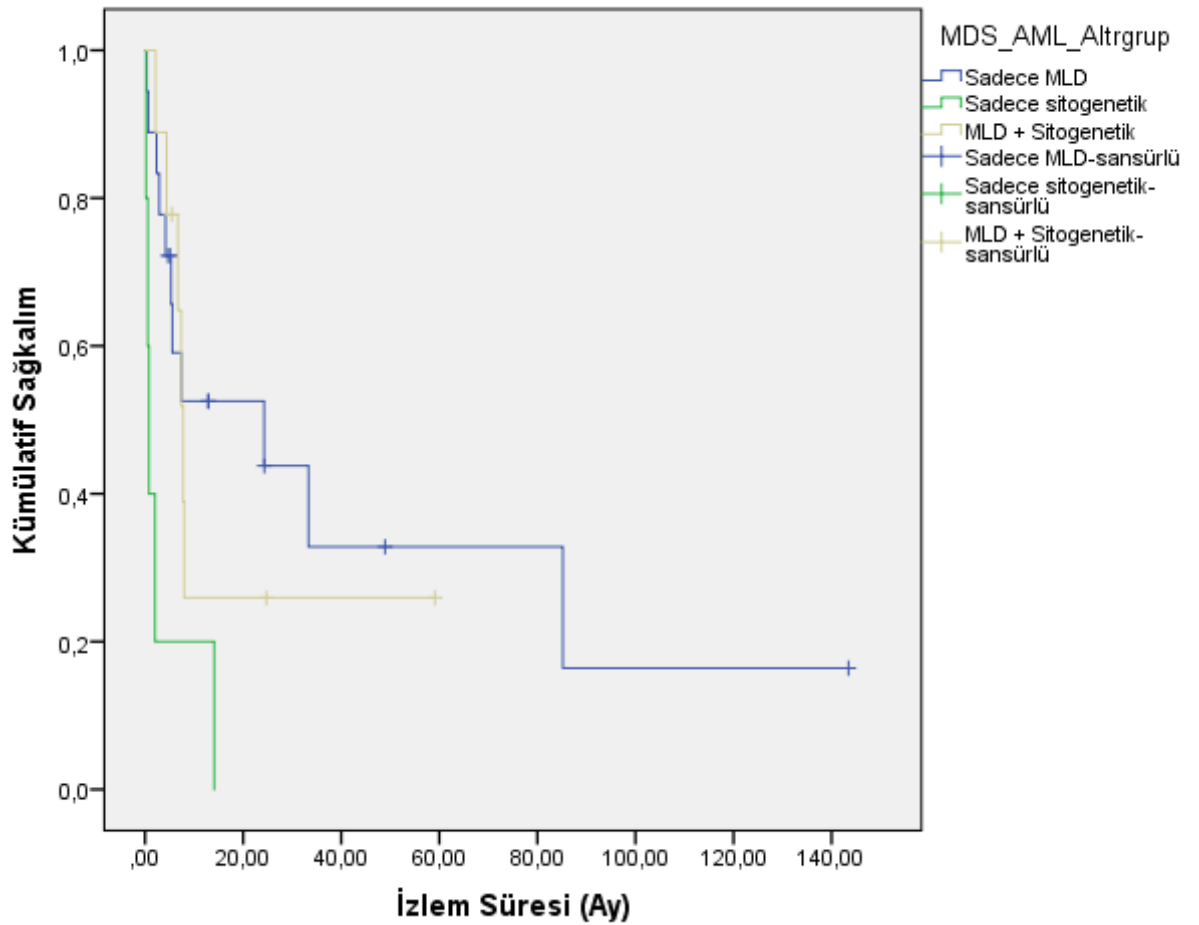
Tablo 4.4. MDS ilişkili AML Hastalarının Demografik, Biyolojik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Sadece ÇSD* (n=18)	Sadece Sitogenetik (n=5)	ÇSD + Sitogenetik (n=9)	p
Cinsiyet (Kadın); sayı (yüzde)	9 (%50)	1 (%20)	4 (%44)	0,488
Tanı Yaşı; ortanca (min. – max.)	53,5 (24-80)	68 (57-82)	58 (44-66)	0,062
İntensif KT alma; sayı (yüzde)	15 (%83)	2 (%40)	9 (%100)	0,021
Remisyona girme; sayı (%)	10 (%67)	0	8 (%89)	0,058
Relaps olma; sayı (%)	2 (%20)**	N/A*	5 (%62,5)**	0,088
Kötü sitogenetik prognoz; sayı (%)	0	5 (%100)	7 (%78)	<0,001
Kemik İliği Nakli; sayı (%)	3 (%16)	0	1 (%11)	0,602

\*Sadece sitogenetik ile tanı alan hastalar grubunda remisyona giren hasta olmadığından relaps değerlendirmesi yapılmamıştır

\*\*Yüzdeler tüm grup içinde değil, grup içinde remisyona giren hastaların arasındaki oranı göstermektedir

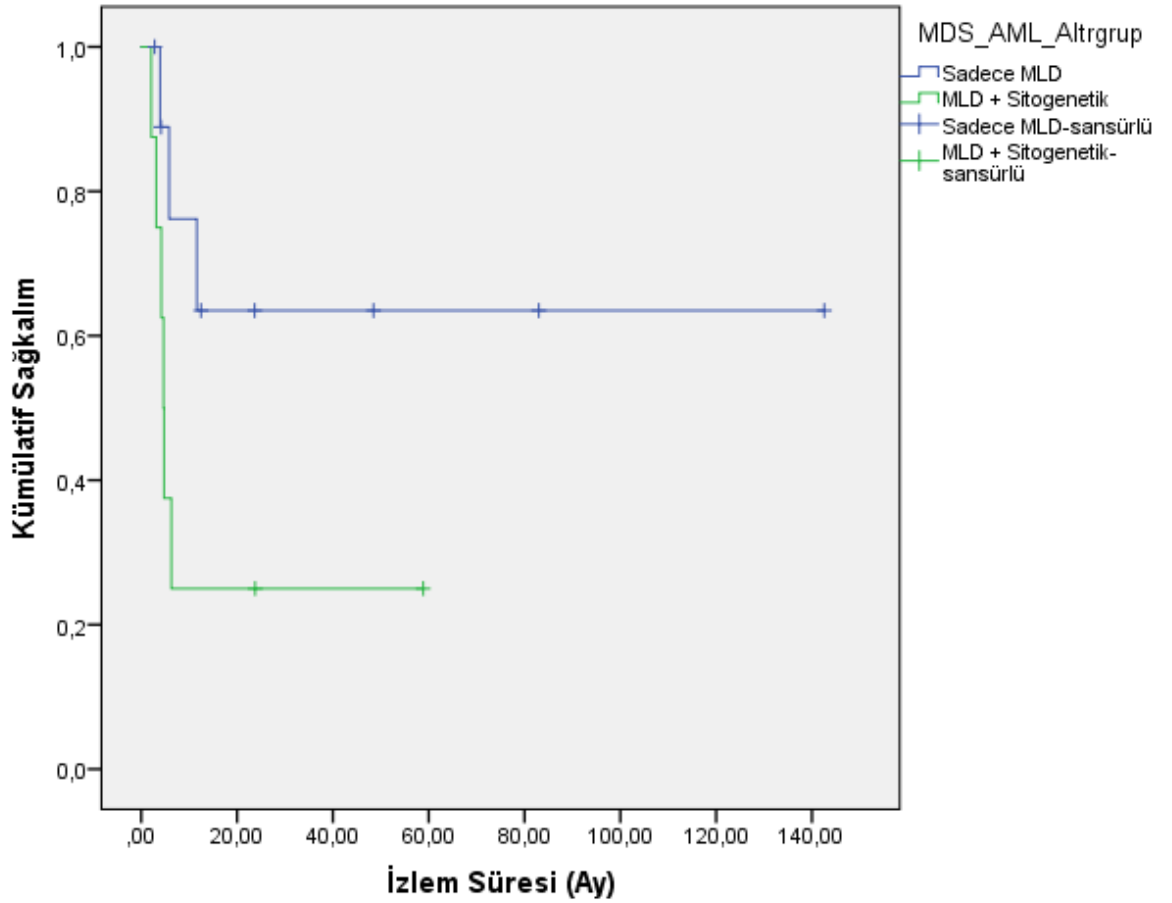
MDS ilişkili AML hastalarının ortanca izlem süresi 6,1 ay (0,2 –143) olarak izlenmiştir. Bu izlem süresinde sadece ÇSD ile tanı alan grubun ortanca total sağkalımı 24,2 ay (0,9 –143), sadece sitogenetik ile tanı alan grubun 0,78 ay (0,2 –14), ÇSD + sitogenetik ile tanı alan grubun 7,78 (2,1 –59) izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,01$ ). Bu farkın sadece sitogenetik ile tanı alan gruptan kaynaklandığı post-hoc analiz ile görülmüştür.



Şekil 4.10. MDS ilişkili AML Hastalarının Total Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Hastaliksız sağkalım analizinde sadece sitogenetik ile tanı alan grup (grupta remisyona giren hasta olmadığından) dışlanmıştır. Sadece ÇSD grubundan remisyona giren 10 hasta ile ÇSD + sitogenetik grubundan remisyona giren 8 hasta ile yapılan analizde ortanca izlem süresi 6 ay (2 – 142,5) olmuştur.

ÇSD + sitogenetik grubunun ortanca sağkalımı 4,6 ay (2,1 –58,8) izlenirken, sadece ÇSD ile tanı alan grupta ortanca sağkalım hesaplanamamıştır. Bu grubun ortalama sağkalımı 93 ay (48,3 – 138 ay, %95 CI) izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. (p= 0,072)



Şekil 4.11. MDS ilişkili AML Hastalarının Hastalısız Sağkalım Karşılaştırması

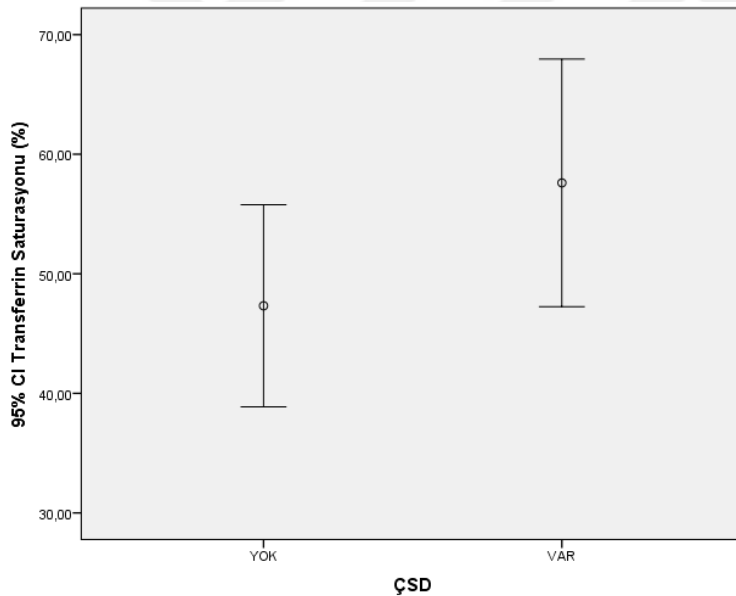
Sitogenetik risk grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir.

#### 4.5 MDS ilişkili AML Hastaları ile MDS ilişkili AML Olmayan AML Hastalarının Tanıdaki Serum Demir Testlerinin Karşılaştırılması

Tanı öncesi transfüzyon alma açısından MDS ilişkili AML olan ve olmayan gruplar arasında fark görülmemiştir. MDS ilişkili AML grubunda ortanca 1,5 ünite eritrosit transfüzyonu alma hikayesi mevcutken MDS ilişkili AML olmayan

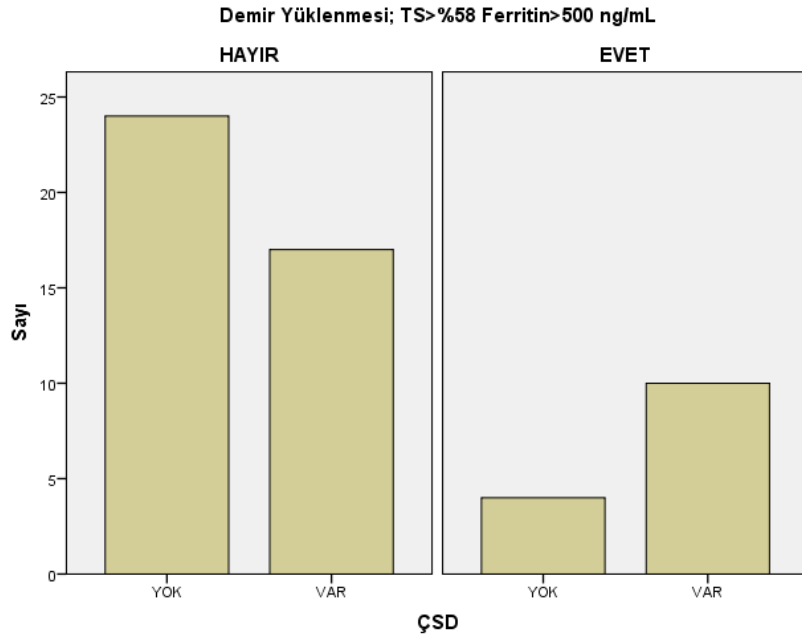
grupta ortanca 2 ünite eritrosit transfüzyonu alma hikayesi vardır ( $p=0,642$ ). ÇSD'si olan hastalar tanı öncesi ortanca 1 (0 – 5), olmayan hastalar ortanca 2 (0 – 5) ünite eritrosit süspansiyonu almış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,507$ ).

Morfolojik displazi olan ( $n=27$ ) ve olmayan ( $n=28$ ) hastalar demir yüklenmesi açısından karşılaştırıldığında; ÇSD olan hastaların ortalama TS değeri %57,6 (SD  $\pm 26,1$ ), ÇSD olmayan hastaların %47,3 (SD  $\pm 21,8$ ) olarak izlenmiş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir ( $p=0,119$ ). Ferritin değerleri ile yapılan incelemede, ÇSD olan hastaların tanıdaki ortanca ferritin değeri 517 ng/mL (min. 5 – max. 3992) ÇSD olmayan hastaların ise 425 ng/mL (14 – 2000) izlenmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ( $p=0,643$ )



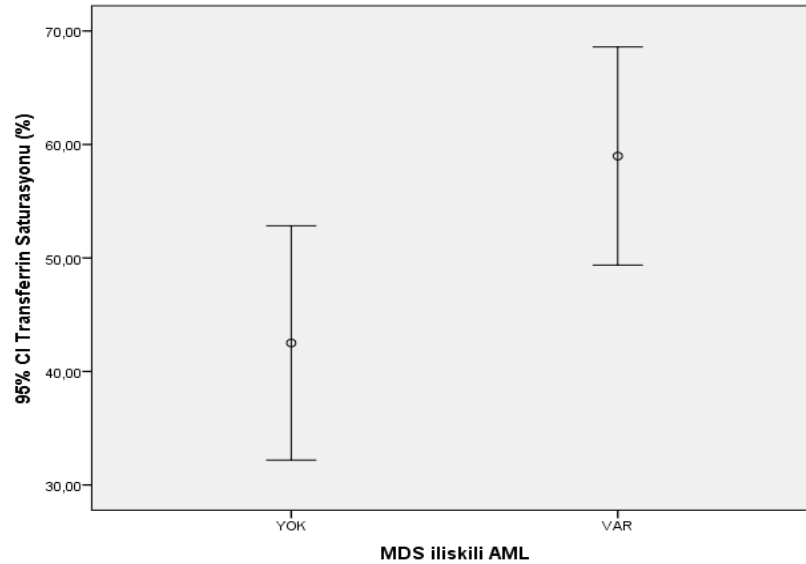
Şekil 4.12. ÇSD Olan Ve Olmayan Gruplarda TS Karşılaştırması

Demir yüklenmesi  $TS \geq \%58$  ve ferritin  $\geq 500$  ng/mL olarak tanımlandığında ÇSD olan hastaların 10'unda (%37) tanı anında demir yüklenmesi izlenirken, ÇSD olmayan hastaların ise 4'ünde (%13) tanı anında demir yüklenmesi görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. ( $p=0,053$ )



Şekil 4.13. Demir Yükleme Olan Ve Olmayan Hastaların ÇSD Açısından Karşılaştırılması

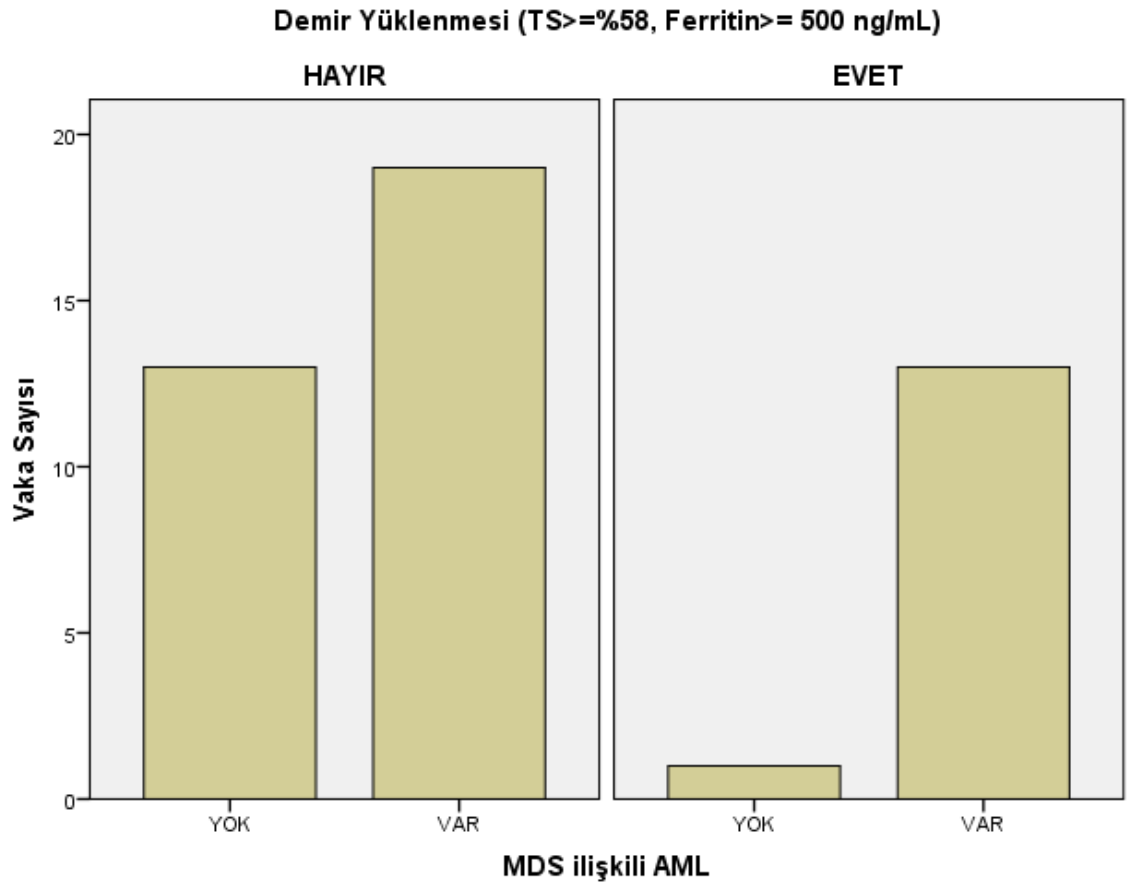
MDS ilişkili AML hastalarının (n=32) tanıda ortalama serum transferrin saturasyonu %58,9 (SD  $\pm$ 26,6), MDS ilişkili AML olmayan hastaların (n=14) ise %42,4 (SD  $\pm$ 17,9) izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,019).



Şekil 4.14. MDS ilişkili AML Hastaları İle MDS ilişkili AML Olmayan Hastaların Tanıda Transferrin Saturasyonu (%)

MDS ilişkili AML hastalarının tanıda ortalanca serum ferritin değeri 538 ng/mL (5 – 3992, IQR: 697), MDS ilişkili AML olmayan hastaların ise 295 ng/mL (14 – 1810, IQR: 576) izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,159)

Demir yüklenmesi transferrin saturasyonu  $\geq$ %58, ferritin  $\geq$  500 ng/mL olarak tanımlandığında, MDS ilişkili AML hastalarının 13'ünde (%40) tanı anında demir yüklenmesi mevcutken, MDS ilişkili AML olmayan hastaların 1'inde (%7,1) tanı anında demir yüklenmesi mevcuttur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,032)

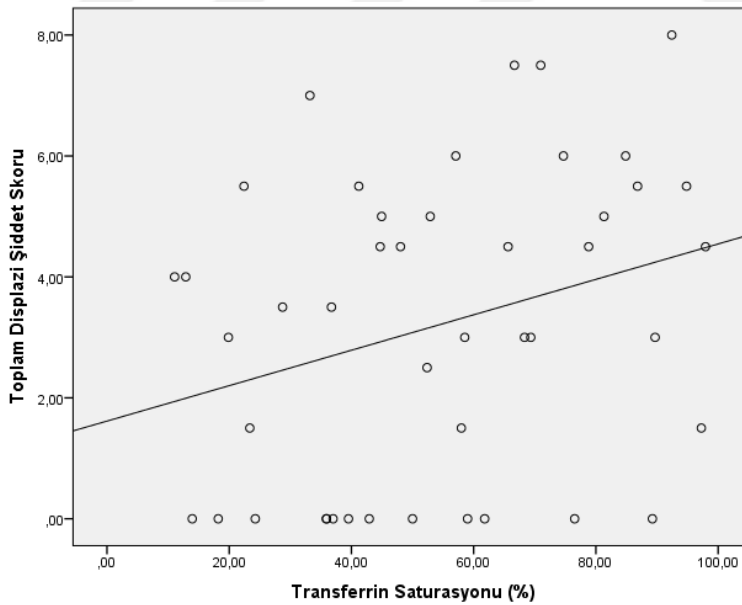


Şekil 4.15. Demir Yüklenmesi TS $\geq$ %58 Ve Ferritin  $\geq$  500 ng/ml Olarak Tanımlandığında MDS İlişkili AML Olan Ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Demir yüklenmesi aynı şekilde tanımlandığında, MDS ilişkili AML tanısı açısından sensitivitesi %40,6 (%23,7 – 59,3 %95 CI), spesifitesi ise %92,8 (%66,1 – 99,8, %95 CI) olarak hesaplanmaktadır. Pozitif prediktif değeri %92,8 (%65,2 – 98,9, %95 CI), negatif prediktif değeri ise %40,6 (%33,1 – 48,5, %95 CI) şeklinde izlenmiştir.

Demir yüklenmesi aynı şekilde tanımlandığında, tanı anında demir yüklenmesi olan ve olmayan (APL dışı) hastaların, nakil tarihler sansürlenerek yapılan analizde, ortanca izlem süresi 7,4 ay (0,16- 143) olmuş, total ve hastalısız sağkalımları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (sırası ile  $p=0,781$ ,  $p=0,386$ ). Cinsiyet, tanı yaşı, intensif KT alma, remisyon indüksiyon tedavisi sonucu, relaps ve nakil açılarında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

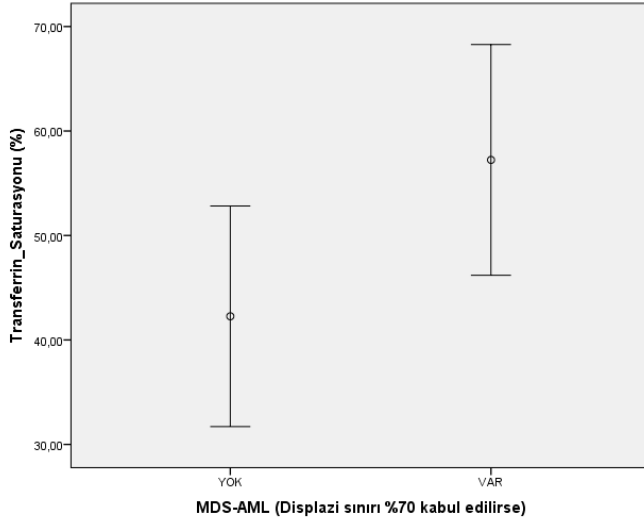
Yalnızca MDS ilişkili AML olan ve olmayan hastaların dahil edildiği analizde, Toplam Displazi Şiddet Skoru ile transferrin saturasyonu arasında pozitif yönde zayıf-orta kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. ( $r=0,317$ ,  $p=0,032$ )



Şekil 4.16. Toplam Displazi Şiddet Skoru Ve Transferrin Saturasyonu (%) İlişkisi

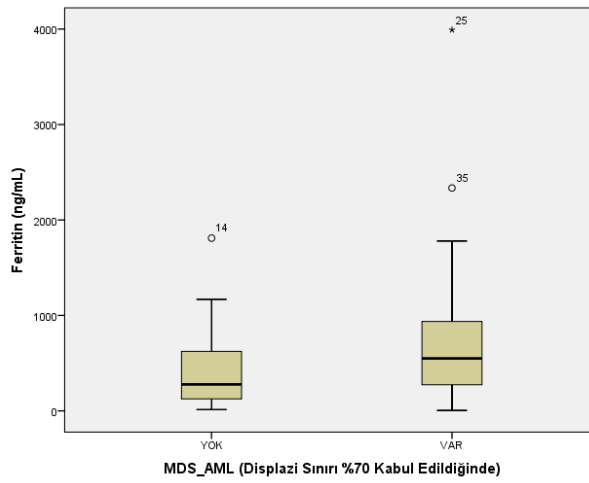
MDS ilişkili AML için her hematopoetik seride görülmesi istenen displazi sınırı %70'e çekilerek hastaların yeniden sınıflanması sonrası yapılan analizde

MDS ilişkili AML hastalarının ortalama transferrin saturasyonu %57,2 (SD  $\pm$ 26,1), MDS ilişkili AML olmayan grubun ortalama transferrin saturasyonu %42,8 (SD  $\pm$ 22,3) olmuştur. Aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. (p=0,068)



Şekil 4.17. Displazi Sınırı %70 Kabul Edildiğinde MDS İlişkili AML Olan Ve Olmayan Gruplar Arasında TS (%) Karşılaştırılması

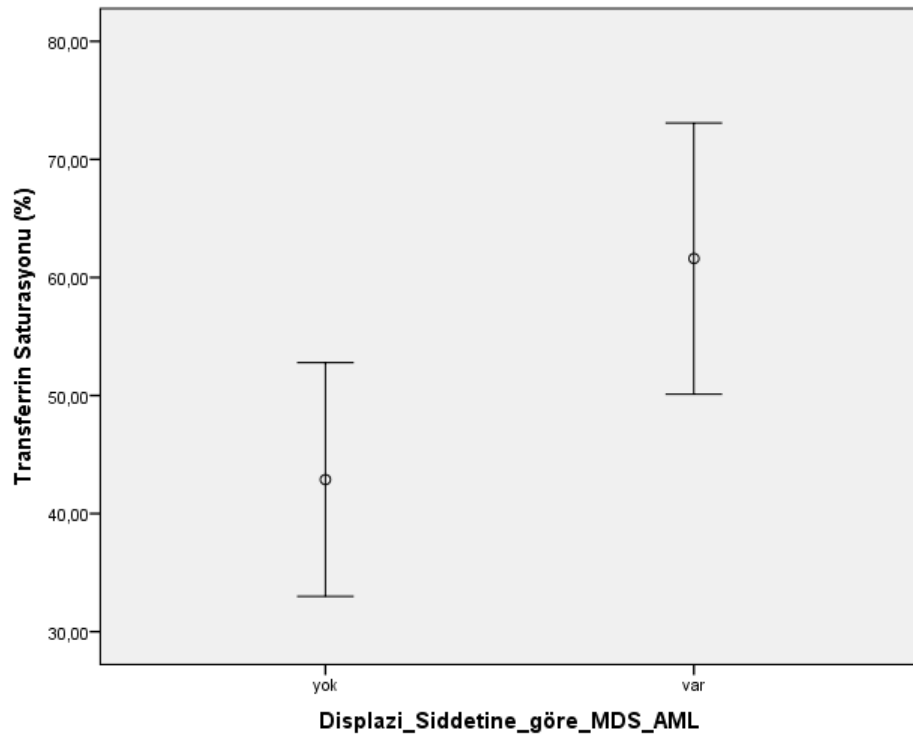
Aynı şekilde ferritin için yapılan analizde MDS ilişkili AML hastalarının ortanca ferritin değeri 549,5 ng/mL (5 – 3992, IQR: 695) ; MDS ilişkili AML olmayan hastaların ortanca ferritin değeri 478,2 ng/mL (14 – 1810, IQR: 529) izlenmiş olup aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. (p= 0,07)



Şekil 4.18. Displazi sınırı %70 kabul edildiğinde mds ilişkili aml olan ve olmayan gruplar arasında ferritin değer (ng/mL) karşılaştırması



Displazi şiddet skoru 1,5 ve altında olan hematopoetik serilerin displazisiz kabul edilmesi ve hastaların buna göre yeniden sınıflandırılması yoluyla yapılan analizde MDS ilişkili AML hastalarında ortalama TS %61 (SD  $\pm 27,1$ ), MDS ilişkili AML olmayan hastalarda %42,8 (SD  $\pm 19,9$ ) olarak izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. ( $p=0,018$ ) Aynı gruplar arasında yapılan ferritin değeri karşılaştırmasında MDS ilişkili AML hastalarının ortanca ferritini 560 ng/mL (min. 5 – max. 3992) MDS ilişkili AML olmayan hastaların ortanca ferritini 295 ng/mL (14 –2000) izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p=0,274$ )



Şekil 4.19. Displazi Şiddet Skoru 1,5 Ve Altında Olan Seriler Displazisiz Kabul Edildiğinde MDS İlişkili AML Olan Ve Olmayan Hastaların Tanıdaki TS (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

## 5. Tartışma

Çalışmamızda Ocak 2002 – Eylül 2017 ayları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Birimi'nde tanı alan ve tanı anında serolojik demir testleri istenerek diğer çalışma kriterlerini sağlayan AML hastaları değerlendirilmiştir.

Bu değerlendirmeye kısıtlayan iki majör faktör, AML hastalarında kemik iliğindeki blastik infiltrasyon nedeniyle displazi kriteri açısından değerlendirilebilen hastaların oranının 55/97 (%56,7) olması ve sitogenetik verilerin görece az hasta için bulunabilir [APL dışı hastaların (n=86) 75 tanesinde sitogenetik çalışma yapılmış olup bunların da 31'inde hücre kültüründe üreme olmamıştır] olması olmuştur. Bu iki faktör aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

### 5.1 MDS ilişkili AML Tanısı ve Tanı Anındaki Demir Parametreleri

Çalışmamızda MDS ilişkili AML hastalarının tanı anındaki ortalama transferrin saturasyonu değerlerinin MDS ilişkili AML olmadığı ortaya konulmuş hastalara göre daha yüksek olduğu (ortalama %58,9 vs. %42,4) ve demir yüklenmesi  $TS > \%58$  ve ferritin  $> 500$  ng/mL olarak tanımlandığında tanı anında demir yüklenmesi ile prezente olma oranlarının daha yüksek olduğunu ortaya konmuştur (Bkz. Bölüm 4.4; Grafik 4.4.1. ve 4.4.2.). İki grup arasında transferrin saturasyonu ilişkisinin; displazi şiddet skoru 1,5 altında olan seriler (histomorfolojik olarak displazisi zayıf olan seriler) displazisiz kabul edilerek hastaların yeniden sınıflaması sonrasında da korunduğu (%61 vs. %42,8 – bkz. Bölüm 4.4., Grafik 4.4.6.) görülmüştür. Displazi sınırı %70 kabul edilerek yapılan yeniden sınıflama sonrası da farkın korunduğu görülse de (% 57,2 vs. %42,8) bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. Öncesinde MDS ve/veya MPN hikayesi olan hastaların çalışmaya alınmamış olması ve hastaların tamamının tanı öncesinde (her ne kadar retrospektif kayıtların bu sayı açısından yeterliliği tartışılabilir olsa da) 10 üniteden az eritrosit süspansiyonu transfüzyonu almış olması bu durumun transfüzyon ile ilişkisiz

olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda eldeki verilerle karşılaştırılan iki grup arasında tanı öncesinde alınan eritrosit süspansiyon sayıları açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Fakat bir handikap olarak sitogenetik verileri elde olan hastaların sayıca rölatif olarak azlığı burada göze çarpmaktadır. Bu durum MDS ilişkili AML denilen ve özellikle de denilemeyen hastaların sayısını azaltmıştır.

MDS hastalarında transfüzyon tedavisi öncesi de demir yüklenmesinin bulunduğu klinisyenler tarafından gözlene gelen bir olgu olmakla beraber tıbbi literatürde de 2000'li yıllardan itibaren yerini almış olan bir fenomendir [10, 11]. Cortelezzi ve ark.'nın 2000 yılında yayımladıkları çalışmada transfüze olmamış MDS hastalarında da demir yüklenmesinin bulunduğu, transferrine bağlı olmayan demirin (NTBI) MDS hastalarında daha yüksek olduğu, düşük NTBI seviyelerinin, yüksek riskli MDS ve daha yüksek lösemik transformasyon ile ilişkili olduğunu göstermiş ve bu ilişkinin altında blast hücrelerinin yüksek demir tüketimi olduğunu öne sürmüşlerdir [10]. Cui ve ark. 2006'da yayımladıkları çalışmada da transfüzyon tedavisine başlamamış MDS hastalarında demir yüklenmesinin olduğu ve bunun altında matür eritroblastlardan “**growth differentiation factor 15**” (**GDF15**) salınımının yattığını öne sürmüşlerdir (bkz. Bölüm 2.3.2).

MDS ve MDS ilişkili AML; histomorfolojik kemik iliği displazisi ve benzer sitogenetik anomali profilini paylaşan iki hastalıktır [6]. Bu iki hastalığın benzer mitokondriyal DNA ekspresyon anomalisi profillerine sahip olduğu da Schildgen ve ark. 2011'de yayımladıkları çalışmada ortaya konmuştur [68]. Hal böyle iken benzer mekanizmalar üzerinden – MDS'de olduğu gibi – MDS ilişkili AML'de de transfüzyon tedavisi öncesi demir yüklenmesi görülmesi akla yatkın gelmektedir. Tabii ki bu iddianın daha sağlam bir klinik ve patofizyolojik temele oturtulması için daha geniş kapsamlı prospektif klinik çalışmalar ve in vitro çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Meseleye salt histomorfolojik olarak çoklu seride displazi (ÇSD) açısından bakıldığında da çoklu seride displazisi olan AML hastalarında olmayanlara göre transferrin saturasyonu tanıda daha yüksek görülmüştür

(%57,6 vs. %47,3) fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gene ÇSD'si olan hastalarda ÇSD'si olmayanlara göre tanı anında demir yüklenmesi de daha sık izlenmiştir (%37 vs. %13) ve bu fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. Bu durum displazi görünümünün altında genetik veya fonksiyonel değişikliklerin yatabileceğini düşündürmektedir.

MDS ilişkili AML olgularının demir yüklenmesine yatkınlığı çalışmamızda gösterilmiş olsa da bu fenomenin klinik yansımaları daha muğlak bir alana tekabül etmektedir. Demir yüklenmesinin MDS hastalarında daha düşük sağkalımla ilişkili olduğu pek çok çalışmada daha önce raporlanmış bir olgu olmakla beraber bu sonucu yayımlayan çalışmaların çoğu transfüzyon ilişkili demir yüklenmesi ile ilgilenmiştir [54, 55]. AML hastalarında yapılan çalışmalarda daha çok kemik iliği nakli öncesi demir birikimi ile ilgilenilmiş olup, bunun nakil sonuçları ile ters yönde ilişkisi olduğu gösterilmiştir [68-71]. Fakat AML hastalarında tanı anındaki demir yüklenmesi ile klinik prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. MDS ilişkili AML tanısının ya da salt çoklu seride displazinin daha kötü bir prognoza işaret edip etmediği daha sonra tartışılacaktır.

Çalışmamızda da bu demir yüklenmesi olan ve olmayan grup arasında demografik ve total ve hastalısız sağkalım dahil diğer klinik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş olmakla beraber bu konuyu aydınlatmak için daha büyük serilerde yapılacak değerlendirmelere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ilginç bulgularından biri de Total Displazi Şiddet Skoru ile transferrin saturasyonu değerleri arasında olduğunu gösterdiğimiz pozitif yönde zayıf-orta kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyondur. Daha önce de bahsedildiği gibi Total Displazi Şiddet Skoru displazinin "patognomonik" bulgularının ne kadar sık izlendiğine dayanarak 3 üzerinden verilen bir skordur. Her seriye verilen displazi şiddet skorları toplanarak Total Displazi Şiddet Skorunu oluşturmaktadır. Bu bulgu MDS ilişkili AML'de tanı anında görülen artmış demir yüklenmesinin (MDS için) literatürde öne sürüldüğü gibi ineffectif eritropoezden (yani dolayısı ile matür eritroblastlardan

GDF15 salınımından) kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Tabii altta yatan mekanizmayı kesin olarak belirleyebilmek ve korelasyonu doğrulamak için daha ileri in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **5.2 MDS ilişkili AML ve Çoklu Seride Displazi Tanıları ve Bunların Klinik Yansımaları**

Çalışmamızda MDS ilişkili AML hastaları ile diğer AML hastaları arasında cinsiyet açısından fark görülmemiştir. Bu konu ile ilgili diğer çalışmalarla uyumlu bir bulgudur.

MDS ilişkili AML hastalarının tanı yaşı, MDS ilişkili AML olmayan hastalara göre yüksek görülmüştür (ortanca 56,5 vs. 37,5) (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 4.2.1.). Çoklu seride displazi görülen hastalar ile çoklu seride displazi görülmeyen hastalar arasında tanı yaşı açısından fark yoktur (54 vs. 53,5). Her iki karşılaştırma için aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da önemli bir bulgudur. Daha önce de bahsedildiği gibi, literatürde bu konu üzerine yayımlanmış çalışmalarda konu ilgili görüş birliği yoktur. MDS ilişkili AML klasik olarak yaşlılarda daha sık görülen bir antite olarak kabul edilmektedir. Leith ve ark. 1997'de yayımladıkları çalışma (863 hasta) [72], Appelbaum ve ark. 2006'da yayımladıkları çalışma (968 hasta, 5 Güneybatı Onkoloji Grubu çalışmasının retrospektif analizi) [73], ;Weinberg ve ark. 2009'da yayımladıkları çalışma (100 hasta) MDS ilişkili AML hastalarının tanı anında daha yaşlı olduğunu öne sürse de, Wandt ve ark. 2008'de yayımladıkları çalışma (1766 hasta)[24] ve Xu ve ark. 2014'de yayımladıkları çalışma (449 hasta) yaş açısından MDS AML tanısı alan ve almayan hastalar arasında fark bulmamıştır. Wandt ve ark. çalışmasında çoklu seride displazinin de yaş ile bağlantısının bulunmadığı öne sürülmüştür [24]. Çalışmamızdaki bulgular ÇSD ve MDS ilişkili AML tanıları açısından gruplar arasında tanı yaşı farklılığını istatistiksel olarak göstermeme açısından ikinci gruptaki literatürle paralel görünmektedir. Çalışmamızda önceden MDS veya MDS/MPN tanısı olan hastaların dışlanmış olması da yaş farkının azalmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda MDS ilişkili AML olan ve olmayan gruplar arasında (%81 vs. %88) ve ÇSD olan ve olmayan gruplar arasında (%89 vs. %82) intensif kemoterapi alma açısından fark görülmemiştir. İntensif kemoterapi alma oranları APL dışı grupta %81 (n=70) izlenmiş, literatür ile uyumlu görülmüştür.

Bizim araştırmamızda MDS ilişkili AML hastaları ile MDS ilişkili AML olmayan hastalar arasında (%69 vs. %71) remisyon (TR) açısından fark görülmemiştir. Bu bulgu literatür ile çatışmaktadır [3, 24]. Çalışmamızda ÇSD olan ve olmayan (%75 vs. %78) gruplar arasında da TR oranları arasında fark izlenmemiştir. Bu açıdan bakıldığında literatürde bu konuda bir biriyle çatışan sonuçlar söz konusudur. Xu'nun kohortunda da benzer sonular bildirilmiştir [3].

Tersine, MDS ilişkili AML olan grupta relaps oranı %38 iken, MDS ilişkili AML olmayan grupta relaps izlenmemiştir. ÇSD olan grupta relaps %39 oranında izlenmiş, ÇSD olmayan grupta ise %28 oranında izlenmiştir. Bu farkların hiçbiri istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmamıştır. Sitogenetik anomali görülme oranları da MDS ilişkili AML olan ve olmayan grup arasında farklılık göstermemektedir (%43 vs. %37). Kötü sitogenetik prognoz MDS ilişkili AML grubunda %37 oranında izlenirken MDS ilişkili AML olmayan grupta izlenmemiştir. Bu fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır. Benzer olarak kötü sitogenetik prognoz ÇSD grubunda %27 oranında izlenirken bu oranın ÇSD olmayan grupta %9 oranında kalması (fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamışsa da yaklaşmıştır) önemli bir diğer bulgudur. Miesner ve ark. 2010'da yayımladıkları çalışma ile benzer doğrultuda, ÇSD kötü sitogenetik prognoza işaret eder gibi görünmektedir [33]. Bunun bir üst basamağa yani klinik prognoza etkisi ise tartışmalıdır ve daha sonra değinilecektir.

Burada önemli bir bulgu MDS ilişkili AML hastalarının alt grup analizinden elde edilmiştir. Çalışmamızda, sadece MDS ilişkili sitogenetik nedeni ile MDS ilişkili AML tanısı alan hastalar (n=5), sadece ÇSD (n=18) veya hem ÇSD hem de MDS ilişkili sitogenetik ile (n=9) tanı alan hastalara göre daha düşük oranda intensif kemoterapi alabilmiştir (%40 vs. %83 ve %100). Sadece sitogenetik ile tanı alan gruptan remisyona giren hasta olmamıştır. Tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Sadece sitogenetik ile tanı

alan hastaların ortanca tanı yaşları diğer gruplara göre daha yüksek görülmüş olsa da (68 vs. 53,5 ve 58) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu açıdan kohortumuzda sitogenetik verileri elde olan hastaların görece azlığı, dolayısı ile sadece sitogenetik ile tanı alan MDS ilişkili AML hastaların azlığı bir handikap olarak göze çarpmaktadır.

Yukarıdaki 2 paragrafta belirtilen bulgular literatür ile uyumludur. Wandt ve ark. çalışmasında yalnızca ÇSD displazi varlığı remisyon oranları ve olaysız sağkalım (EFS) süreleri açısından farklılık oluşturmazken, kötü sitogenetik sınıf her ikisi açısından da risk faktörüdür. Xu ark. çalışmasında da sadece sitogenetik ile tanı alan ve hem ÇSD hem sitogenetik ile tanı alan hastaların, diğer AML hastaları ve sadece ÇSD ile tanı alan hastalarla karşılaştırıldıklarında remisyon oranları daha düşük ve relaps oranları daha yüksek bulunmuştur. Xu'nun çalışmasından özellikle belirtilmesi gereken bir rakam da sadece sitogenetik ile tanı alan hastaların (n=21) remisyon oranının %33 olarak izlenmiş olması bunun da diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olmasıdır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yani yalnız histomorfolojik olarak çoklu seride displazi görülmesinin MDS ilişkili AML tanısında bir kriter olması tartışmaya açık bir konu gibi görünmektedir. Bu konu sonraki bölümde ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

APL dışı intensif KT alan hastaların total sağkalımı ortanca 11,9 ay olarak izlenmiştir. Gene aynı grupta remisyona giren 46 hastanın ortanca hastalısız sağkalımları yeterli sayıda olay yaşanmadığından hesaplanamamıştır. Bu bulgular literatür ile uyumlu gözükmektedir [3].

Çalışmamızda MDS ilişkili AML olan ile olmayan hastalar arasında (ortanca 7,4 ay vs. 23,5 ay) ve ÇSD olan ile olmayan hastalar arasında (ortanca 7,7 ay vs. 16,5 ay) total sağkalımlar MDS ilişkili AML ve ÇSD aleyhine farklı izlenmekle beraber bu farklar istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

Bir diğer ilginç bulgu MDS ilişkili AML olmayan grupta remisyonda izlenen hastaların hiçbirinde (n=5) takipte ölüm veya relaps izlenmemiş olmasıdır. Diğer gruplarla yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlılığa

ulaşılamamış olsa da, bu durum hasta sayısının daha yüksek olması durumunda anlamlı bir fark görülüp görülemeyeceği konusunda spekülasyon yapmayı çekici kılmaktadır.

Benzer olarak bir diğer ilginç bulgu da, ÇSD olan ve olmayan grup arasında yapılan hastaliksız sağkalım karşılaştırmasında (ÇSD grubunda 11,5 ay vs. ÇSD olmayan grupta yeterli olay olmadığından hesaplanamamıştır) istatistiksel anlam izlenmemiş olsa da fark dikkat çekicidir (Bkz. Şekil 4.6.). Bu durum yukarıda da bahsedildiği gibi (Bkz. Bölüm 2.1.1) literatürde üzerinde uzlaşma olan bir konu değildir. Displazinin kötü prognozla ilişkili olduğu yönünde [7, 8] ve olmadığı yönünde [3, 24] çalışmalar olmakla beraber son yıllarda daha çok displazinin tek başına AML hastalarında prognostik önemi olmadığı görüşü ağır basmaktadır. Eldeki verilerle bizim çalışmamız da bu görüşü destekler niteliktedir.

Sadece sitogenetik ile tanı alan MDS ilişkili AML hastalarının, ÇSD ile tanı alan ve ÇSD + sitogenetik ile tanı alan hastalara göre total sağkalımı anlamlı derecede düşüktür (0,78 ay vs. 24,2 ay ve 7,7 ay). Bu bulgu da literatür ile paralellik göstermektedir [3]. Ancak çalışmamızda sadece sitogenetikle tanı alan hastaların sayısının az olması önemli bir handikaptır.

MDS ilişkili AML hastalarının altgrup analizlerindeki bu sapma, yani sadece sitogenetik tetkik ile tanı alan hasta grubunun remisyon ve sağkalım açısından diğer gruplara göre dramatik şekilde dezavantajlı görülmesi, literatürde tek bir çalışmada (Xu ve ark. kohortu) görülmüş olmakla beraber üzerinde durulan bir konu olmamıştır. Burada yapılabilecek yorumlardan birisi bu hastalarda kemik iliğindeki daha ileri düzeyde blast infiltrasyonundan dolayı hastalarda ÇSD'nin görülememiş olması ve bu nedenle hem sadece sitogenetik tetkik sonucu ile tanı almaları hem de hastalığın infiltratif karakterindeki agresiflik nedeni ile prognostik açıdan daha kötü bir grubu temsil etmeleridir. Fakat bu gruptaki hastaların (istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmasa da) daha yaşlı olduklarının bilinmesi bu açıdan soru işareti oluşturmaktadır, çünkü AML'de yaş ilerledikçe blastik infiltrasyon ve



proliferasyon profillerinde azalma olduğu bilinmektedir [73]. Bu konu kesinlikle araştırmaya açıktır.

### **5.3 AML Hastalarında Histomorfolojik Displazi İncelemesi ve Displazinin MDS ilişkili AML Tansındaki Yeri**

MDS ilişkili AML tanısında, kemik iliğinde 2 veya üzeri hematopoetik seride sayılan hücrelerin en az %50'sinde displazi görülmesi kriterlerden biridir [6]. Bu durum çoklu seride displazi (kısaca ÇSD) olarak anılmaktadır. ÇSD değişik AML kohortlarında %20-%38 arasında bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 2.1, Tablo 2.7.). Bizim çalışmamızda bu oran %29 [teknik olarak değerlendirilebilen örnekler arasında 27/77 (%35), displazinin varlık/yokluğunun kesin olarak ortaya konabildiği örnekler arasında 27/55 (%49)] olarak izlenmektedir, bu bulgu literatürle uyumludur.

Literatürde pek bahsedilmeyen bir konu hastaların ne kadarının displazi açısından belirsiz kaldığıdır. Miesner ve ark. 2010'da yayımladıkları çalışmada, çalışmadaki 408 hastadan 53'ünün (%13) ya sadece tek bir serinin incelenebilir olması, ya da iki serinin incelenebilmesi ama bu serilerden birinin displastik, diğerinin non-displastik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldığı rapor edilmiştir [33]. Bizim serimizde ise 38 hasta (%41) displazi açısından belirsiz kalmıştır. Bunların 16'sının (%17) aspirasyon yaymasının teknik yetersizliğinden dolayı incelenemediğini bir kenara not edersek 22 hastanın (%23) kemik iliğindeki blast infiltrasyonundan dolayı displazi açısından değerlendirilemediğini görmekteyiz. Miesner ve ark. kohortunda hiçbir yaymada teknik yetersizlik olmadığını düşünsek bile (bu açıklama makalede yer bulmamıştır) %13'e karşılık %23'lük bir karşılaştırma söz konusudur. Konu üzerinde yayımlanmış diğer kohortlarda bu ayrıntıya yer verilmemiştir.

Serilere ayrı ayrı baktığımızda en çok değerlendirilemeyen serinin %63 ile megakaryositer seri olduğunu görmekteyiz. Eritroid seri %34, miyeloid seri ise %28 hastada değerlendirilememiştir. Eğer biz de Miesner çalışmasında

olduğu gibi 6 megakaryosit sınırını kullanmış olsaydık bu oran %59 olacaktı. Literatürde AML hastalarında displaziyi inceleyen araştırmalarda bu oranlar verilmemiştir.

MDS serilerinde her hastada 500 hücre sayılması kriter kabul edilebilmekte iken [31], AML hastalarında displazi değerlendirmesi 6-10 megakaryositer hücre ile 20-25'er eritroid ve miyeloid hücre sayılarak yapılabilmektedir [9, 31]. Bu öneriler zorunluluktan kaynaklanıyor olsa bile tezat oluşturmaktadır. Görülüyor ki, AML hastalarında, hücre sayıları bu denli düşürülmesine rağmen (ve hiçbir teknik yetersizlik olmaması koşulu kabul edildiğinde bile) %13-23 hastada histomorfolojik olarak displaziyi değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bunun sebebi de AML'nin kemik iliğinin blastik infiltrasyonu ile seyreden bir hastalık olmasıdır. Çoklu seride displazinin AML'de hasta prognozu üzerine etkisi de, önceki bölümde tartişıldığı gibi (Bkz. Bölüm 5.2) üzerinde konsensüs olmayan bir konudur.

O halde çoklu seride displazinin MDS ilişkili AML tanısında tek başına kriter olması tartişmaya açılmalıdır.

## 6. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmanın şu sınırlılıkları vardır: Yeterli sitogenetik verisi olmayan çok hasta olduğundan sadece bu kritere göre MDS ilişkili AML tanısı alan hastalar düşük oranda temsil edilmiştir. Bir diğer sınırlılık, hastaların tanı öncesinde aldıkları eritrosit süspansiyonu sayılarının dosyalardaki hikayelerinden alınmış olmasıdır. Aynı zamanda, mensturasyon gören bir kadın olmak veya kanama geçirmiş olmak gibi serum demir test sonuçlarını etkileyebilecek bazı faktörler göz önünde bulundurulamamıştır.

Bu handikaplar da göz önünde tutularak çalışmamızın önemli sonuçları şöyle özetlenebilir:

- AML hastalarının (aspiratla ilgili hiçbir teknik yetersizlik olmasa bile) %23'ü, AML'de beklenen blastik infiltrasyon nedeniyle displazi açısından yeterli düzeyde değerlendirilememektedir.
- MDS ilişkili AML hastalarının diğer AML hastalarına göre tanı anında transferrin saturasyonları daha yüksektir.
- MDS ilişkili AML hastalarının tanı anında demir yüklenmesi ile başvurma oranları diğer AML hastalarına göre daha yüksektir.
- MDS ilişkili AML hastalarında displazi şiddeti arttıkça transferrin saturasyonu düzeyleri artmaktadır.
- Çoklu seride displazisi olan hastaların hastalıksız sağkalımları olmayanlara göre daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak farklı değildir.
- Sadece MDS ilişkili sitogenetik ile tanı alan MDS ilişkili AML hastalarının TR oranları ve total sağkalımları diğer MDS ilişkili AML hastalarına göre anlamlı derecede daha kötüdür.

Hematoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran ve ön tanı olarak AML düşünülen hastalarda tanı sırasında serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri istenmelidir. Bu tetkikler neticesinde MDS ilişkili AML tanısı açısından şüphe uyanabilir. Çalışmamızda TS >%58, ferritin >500

ng/mL şeklinde tanımlanan demir yüklenmesinin sensitivitesi yüksek olmasa da MDS ilişkili AML için spesifitesi %90'ın üzerindedir.

MDS ilişkili AML tanısı alan hastalarda daha yüksek transferrin saturasyonu değerleri daha yüksek şiddetli morfolojik displazi ile korele olabileceğinden, hastanın kemik iliği aspiratı incelemesi sırasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik iliğindeki blast infiltrasyonu nedeniyle displazi durumu değerlendirilemeyen ama sitogenetik inceleme sonucu MDS ilişkili AML tanısı alan hastaların diğer MDS ilişkili AML hastalarına göre daha hastalık seyrinin (TR ve total sağkalım açısından) daha kötü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yalnız çoklu seride displazi bulunmasının (2 veya daha fazla seri) MDS ilişkili AML tanısında tek başına kriter sayılıp sayılmaması konusu uluslararası hematoloji camiasında tartışmaya açılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. *Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML)*. 2017 [cited 2017 21.11.2017]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
2. Brito-Babapulle, F., D. Catovsky, and D.A. Galton, *Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia*. Br J Haematol, 1987. **66**(4): p. 445-50.
3. Xu, X.Q., et al., *Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients*. Am J Hematol, 2014. **89**(9): p. 874-81.
4. Jaffe ES, H.N., Stein H, et al., *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, 2001.
5. Swerdlow S, C.E., Lee Harris N, et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed*. 2008, Lyon, France: IARC Press.
6. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
7. Estienne, M.H., et al., *Prognostic value of dysmyelopoietic features in de novo acute myeloid leukaemia: a report on 132 patients*. Clin Lab Haematol, 1990. **12**(1): p. 57-65.
8. Kahl, C., et al., *Prognostic significance of dysplastic features of hematopoiesis in patients with de novo acute myelogenous leukemia*. Ann Hematol, 1997. **75**(3): p. 91-4.
9. Weinberg, O.K., et al., *Reproducibility and prognostic significance of morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia*. Mod Pathol, 2015. **28**(7): p. 965-76.
10. Cortelezzi, A., et al., *Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis?* Hematol J, 2000. **1**(3): p. 153-8.
11. Cui, R., et al., *Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions*. Leuk Res, 2014. **38**(5): p. 545-50.
12. Cazzola, M. and L. Malcovati, *Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis*. N Engl J Med, 2005. **352**(6): p. 536-8.
13. Açıkgöz, Ş.A., *Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Demir Yüklenme Durumunun Klinik ve Prognostik Önemi*, in Hacettepe University, Department of Internal Medicine. 2015. p. 56.
14. Saultz, J.N. and R. Garzon, *Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review*. J Clin Med, 2016. **5**(3).
15. Öztürk, A., *Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2011, Ankara: Türk Hematoloji Derneği.
16. Dohner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(12): p. 1136-52.
17. Vardiman, J.W., N.L. Harris, and R.D. Brunning, *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002. **100**(7): p. 2292-302.
18. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(4): p. 424-447.

19. Taguchi, J., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation improves the outcome of de novo AML with trilineage dysplasia (AML-TLD)*. *Leukemia*, 2000. **14**(11): p. 1861-6.
20. Kuriyama, K., et al., *Poor response to intensive chemotherapy in de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia*. *Japan Adult Leukaemia Study Group (JALSG)*. *Br J Haematol*, 1994. **86**(4): p. 767-73.
21. Meckenstock, G., et al., *Dyshematopoiesis in de novo acute myeloid leukemia: cell biological features and prognostic significance*. *Leuk Lymphoma*, 1998. **29**(5-6): p. 523-31.
22. Miyazaki, Y., et al., *Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study*. *Br J Haematol*, 2003. **120**(1): p. 56-62.
23. Ayar, S.P., S. Ravula, and J.M. Polski, *Granulocyte, monocyte and blast immunophenotype abnormalities in acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*. *Ann Clin Lab Sci*, 2014. **44**(1): p. 3-9.
24. Wandt, H., et al., *MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients*. *Blood*, 2008. **111**(4): p. 1855-61.
25. Weinberg, O.K., et al., *Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system*. *Blood*, 2009. **113**(9): p. 1906-8.
26. Diaz-Beya, M., et al., *The prognostic value of multilineage dysplasia in de novo acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics is dependent on NPM1 mutational status*. *Blood*, 2010. **116**(26): p. 6147-8.
27. Rozman M, N.J., Arenillas L, et al, *Multilineage dysplasia is associated with a poorer prognosis in patients with de novo acute myeloid leukemia with intermediate-risk cytogenetics and wild-type NPM1*. *Ann Hematol*, 2014. **93**(10): p. 1695-1703.
28. Goasguen, J.E., et al., *Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival*. *Leukemia*, 1992. **6**(6): p. 520-5.
29. Kumar, V., *Robbins Basic Pathology*. 8th Edition ed. Vol. 1. 2007: Elsevier.
30. Koorts, A.M. and M. Viljoen, *Ferritin and ferritin isoforms I: Structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion*. *Arch Physiol Biochem*, 2007. **113**(1): p. 30-54.
31. Della Porta, M.G., et al., *Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes*. *Leukemia*, 2015. **29**(1): p. 66-75.
32. Invernizzi, R., F. Quaglia, and M.G. Porta, *Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015. **7**(1): p. e2015035.
33. Miesner, M., et al., *Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC)*. *Blood*, 2010. **116**(15): p. 2742-51.
34. Font, P., et al., *Inter-observer variance with the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) following the 2008 WHO classification*. *Ann Hematol*, 2013. **92**(1): p. 19-24.
35. Oliveira, F., S. Rocha, and R. Fernandes, *Iron metabolism: from health to disease*. *J Clin Lab Anal*, 2014. **28**(3): p. 210-8.

36. Hentze, M.W., et al., *Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism*. Cell, 2010. **142**(1): p. 24-38.
37. Pantopoulos, K., et al., *Mechanisms of mammalian iron homeostasis*. Biochemistry, 2012. **51**(29): p. 5705-24.
38. Fleming, R.E. and P. Ponka, *Iron overload in human disease*. N Engl J Med, 2012. **366**(4): p. 348-59.
39. Hershko, C., *Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1202**: p. 1-9.
40. Dorak, M.T., A.K. Burnett, and M. Worwood, *Hemochromatosis gene in leukemia and lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2002. **43**(3): p. 467-77.
41. Gimferrer, E., et al., *Prevalence of hemochromatosis related HFE gene mutations in patients with acute myeloid leukemia*. Leuk Res, 1999. **23**(6): p. 597-8.
42. Veneri, D., et al., *Iron overload in acute myeloid leukemia patients is not related to HFE and TFR2 gene mutations*. Haematologica, 2003. **88**(9): p. 1069-70.
43. Casanovas, G., et al., *Growth differentiation factor 15 in patients with congenital dyserythropoietic anaemia (CDA) type II*. J Mol Med (Berl), 2011. **89**(8): p. 811-6.
44. Finkenstedt, A., et al., *Regulation of iron metabolism through GDF15 and hepcidin in pyruvate kinase deficiency*. Br J Haematol, 2009. **144**(5): p. 789-93.
45. Tamary, H., et al., *Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I*. Blood, 2008. **112**(13): p. 5241-4.
46. Nybakken, G. and D. Grattinger, *Myelodysplastic syndrome macrophages have aberrant iron storage and heme oxygenase-1 expression*. Leuk Lymphoma, 2016. **57**(8): p. 1893-902.
47. Lawen, A. and D.J. Lane, *Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action*. Antioxid Redox Signal, 2013. **18**(18): p. 2473-507.
48. Schaer, C.A., et al., *Constitutive endocytosis of CD163 mediates hemoglobin-heme uptake and determines the noninflammatory and protective transcriptional response of macrophages to hemoglobin*. Circ Res, 2006. **99**(9): p. 943-50.
49. Biswas, C., et al., *Nuclear heme oxygenase-1 (HO-1) modulates subcellular distribution and activation of Nrf2, impacting metabolic and anti-oxidant defenses*. J Biol Chem, 2014. **289**(39): p. 26882-94.
50. Chow, A., et al., *Bone marrow CD169+ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche*. J Exp Med, 2011. **208**(2): p. 261-71.
51. Komohara, Y., M. Jinushi, and M. Takeya, *Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors*. Cancer Sci, 2014. **105**(1): p. 1-8.
52. Arnold, J.N., et al., *Tumoral immune suppression by macrophages expressing fibroblast activation protein-alpha and heme oxygenase-1*. Cancer Immunol Res, 2014. **2**(2): p. 121-6.
53. Sanz, G.F., et al., *Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients*. Blood, 1989. **74**(1): p. 395-408.
54. Malcovati, L., et al., *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7594-603.
55. Gattermann, N. and E.A. Rachmilewitz, *Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications*. Ann Hematol, 2011. **90**(1): p. 1-10.
56. Elsayed, M.E., M.U. Sharif, and A.G. Stack, *Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker*. Adv Clin Chem, 2016. **75**: p. 71-97.

57. de Jong, G., J.P. van Dijk, and H.G. van Eijk, *The biology of transferrin*. Clin Chim Acta, 1990. **190**(1-2): p. 1-46.
58. MacGillivray, R.T., et al., *The complete amino acid sequence of human serum transferrin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1982. **79**(8): p. 2504-8.
59. Cheng, Y., et al., *Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex*. Cell, 2004. **116**(4): p. 565-76.
60. Alexander, N.M., *Iron*, in *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*, H. Seiler, Editor. 1994, Taylor & Francis: New York, USA. p. 411-421.
61. Yamanishi, H., et al., *Fully automated measurement of total iron-binding capacity in serum*. Clin Chem, 1997. **43**(12): p. 2413-7.
62. Heinrich, P.C., J.V. Castell, and T. Andus, *Interleukin-6 and the acute phase response*. Biochem J, 1990. **265**(3): p. 621-36.
63. Wang, W., et al., *Serum ferritin: Past, present and future*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1800**(8): p. 760-9.
64. *Retraction notice to: Decoupling ferritin synthesis from free cytosolic iron results in ferritin secretion*. Cell Metab, 2012. **15**(6): p. 927.
65. De Domenico, I., et al., *Decoupling ferritin synthesis from free cytosolic iron results in ferritin secretion*. Cell Metab, 2011. **13**(1): p. 57-67.
66. Fargion, S., et al., *Specific binding sites for H-ferritin on human lymphocytes: modulation during cellular proliferation and potential implication in cell growth control*. Blood, 1991. **78**(4): p. 1056-61.
67. Leimberg MJ, P.E., Konijn AM, Fibach E, *Macrophages function as a ferritin iron source for cultured human erythroid precursors*. J Cell Biochem, 2008. **103**: p. 1211-1218.
68. Schildgen, V., M. Wulfert, and N. Gattermann, *Impaired mitochondrial gene transcription in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*. Exp Hematol, 2011. **39**(6): p. 666-675 e1.
69. Mahindra, A., et al., *Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2009. **44**(11): p. 767-8.
70. Platzbecker, U., et al., *Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS)*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(11): p. 1217-25.
71. Pullarkat, V., et al., *Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2008. **42**(12): p. 799-805.
72. Leith, C.P., et al., *Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study*. Blood, 1999. **94**(3): p. 1086-99.
73. Appelbaum, F.R., et al., *Age and acute myeloid leukemia*. Blood, 2006. **107**(9): p. 3481-5.





**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1317

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 27 EYLÜL 2017 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2017/21  
**Proje No** : GO 17/794 (Değerlendirme Tarihi: 27.09.2017)  
**Karar No** : GO 17/794-28

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Ayşegül Hasegeli ÜNER, Öğr. Gör. Mürüvvet Seda AYDIN ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Boran YAVUZ' un uzmanlık tezi olan, GO 17/794 kayıt numaralı, **"Tanıda Demir Yüklenmesi ile Uyumlu Serum Demir Testlerinin Myelodisplastik Sendrom İlişkili Akut Myeloid Lösemi Tanısı İçin Prediktif Değeri"** başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)     | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAĞLAM (Üye)   | İZİNLİ                                     |
| 4. Prof. Dr. Neçdeti SAĞLAM (Üye)       | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | İZİNLİ                                     |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)      | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)           |
| İZİNLİ                                  | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖK (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)    | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye)    |
|   | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |