



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

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ
HASTALARINDA DİSSEMİNE
İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON
VARLIĞININ SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tolga SÖZEN

ANTALYA 2025



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

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ
HASTALARINDA DİSSEMİNE
İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON
VARLIĞININ SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tolga SÖZEN

Tez danışmanı: Prof. Dr. Ozan SALİM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA 2025

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve kısaltmalar dizini	vi
Şekiller Dizini	ix
Tablolar dizini	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1.
1.1 Giriş	
1.2. Amaç	1.
2.GENEL BİLGİLER	
2.1 Akut Miyeloid Lösemi	2
2.1.1 Etiyoloji ve Patogenez	
2.1.2.Epidemiyoloji	2
2.1.3 Genetik Yatkınlık	2
2.1.4 Klinik	3
2.1.5 Tanı ve Sınıflandırma	3
2.1.6. Risk Faktörleri	5
2.1.6.1. Yaş	5
2.1.6.2. Performans Durumu ve Komorbiditeler	6
2.1.6.3. Sitogenetik ve Moleküler Genetik Bozukluklar	7
2.1.7. Tedavi	8
2.1.7.1. Fit Yetişkinlere Yönelik AML İndüksiyon Tedavileri	9
2.1.7.2. Fit Olmayan AML Hastalarına Sitotoksik Tedaviler	9
2.1.7.3. Akut Promiyelositik Lösemi Tedavisi	9
2.1.7.4. Remisyon Sonrası Tedaviler	10
2.2. Hemostaz	10
2.3. Dissemine İntravasküler Koagülasyon	12
2.3.1. Etyoloji ve patogenez	13
2.3.2. Klinik ve Laboratuvar	13
2.3.2.1 Akut DİK	13
2.3.2.2 Kronik DİK	14
2.3.3. Tedavi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışmanın Tasarımı	16
3.2. Etik Kurul Onayı	17
3.3. İstatistiksel Analiz	17
4.BULGULAR	18

5. TARTIşMA	27
6. ÖZET	30
7. ABSTRACT	31
8.KAYNAKLAR	32



Simgeler ve kısaltmalar Dizini

ALT : Alanin transaminaz
AML : Akut miyeloid lösemi
AML-M3 : Akut promiyelositik lösemi
APC : Aktive protein C
APL : Akut promiyelositik lösemi
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASXL1 : Additional sex combs like 1
AST : Aspartat aminotransferaz
AT : Antitrombin
AT-3 : Antitrombin III
ATRA : All-trans retinoik asit
BCOR : BCL6 corepressor
bZIP : Basic Leucine Zipper Domain
CBFB : Core-binding factor subunit beta
CBFB::MYH11 : Core-Binding Factor Beta / Myosin Heavy Chain 11 Füzyonu
CEBPA : CCAAT/enhancer binding protein alfa
CI : Comorbidity index
CRP : C-reaktif protein
DDX41 : DEAD-box helicase 41
DEK::NUP214 : DEK Proto-Oncogene / Nucleoporin 214 Füzyonu
DİK : Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA : Deoksiribonükleik asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
DVT : Derin ven trombozu
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA : Etilendiamintetraasetik asit
ELN : European Leukemia Net
ES : Eritrosit süspansiyonu
EVI1 : Ecotropic virus integration site 1 protein homolog
EZH2 : Enhancer of Zeste Homolog 2
FAB : French-American-British sınıflaması
FI : Fibrinojen
FII : Protrombin
FIII : Doku faktörü (Tromboplastin)
FIV : Kalsiyum (Ca^{2+})
FV : Labil faktör
FVII : Stabil faktör
FVIII : Anti-hemofilik faktör A
FIX : Anti-hemofilik faktör B (Christmas faktörü)
FX : Stuart-Prower faktörü
FXI : Plazma tromboplastin öncülü
FXII : Hageman faktörü
FXIII : Fibrin stabilize edici faktör

FDP : Fibrin yıkım ürünleri
FLT3 : FMS-like tirozin kinaz 3
FLT3-ITD : FMS-like Tyrosine Kinase 3 – Internal Tandem Duplication
GATA2 : GATA-binding factor 2
Gg : Glikoprotein
HMWK : Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
HOX : Homeobox gen ailesi
HR : Hazard ratio
IFN- α : İnterferon alfa
IL-1 : İnterlökin-1
IL-6 : İnterlökin-6
INR : International normalized ratio
Inv : İnversiyon
İSTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITD : Internal tandem duplication
Kİ : Kemik iliği
KLL : Kronik lenfositik lösemi
KML : Kronik miyeloid lösemi
KMT2A : Lysine methyltransferase 2A (MLL olarak da bilinir)
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH : Laktat dehidrogenaz
MECOM : MDS1 and EVI1 complex locus
MDS : Miyelodisplastik sendrom
MKL1 : Megakaryoblastic leukemia 1
MLL : Mixed-lineage leukemia (eski adı KMT2A)
MLLT3 : Mixed-lineage leukemia translocated to 3
MPN : Miyeloproliferatif neoplazi
MPO : Myeloperoksidaz
MYH11 : Myosin heavy chain 11
NPM1 : Nucleophosmin 1 (Gen)
NUP214 : Nucleoporin 214
OR : Odds ratio
OS : Genel sağkalım (Overall Survival)
PAF : Trombosit aktive edici faktör
PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü
PK : Periferik kan
PML : Promyelositik lösemi
PML::RARA : Promyelositik lösemi / Retinoik asit reseptör alfa füzyonu
PT : Protrombin zamanı
RARA : Retinoic acid receptor alpha
RBM1 : RNA binding motif protein 1
RNA : Ribonükleik asit
r-TFPI : Rekombinant doku faktörü yolu inhibitörü
RUNX1 : Runt-related transcription factor 1

RUNX1::RUNX1T1 : RUNX1 / Transcription Corepressor 1 Füzyonu
SF3B1 : Splicing factor 3B subunit 1
SRSF2 : Serine/Arginine-Rich Splicing Factor 2
STAG2 : Cohesin subunit SA-2
T-PA : Doku plazminojen aktivatörü
TDP : Taze donmuş plazma
TF : Doku faktörü
TFPI : Doku faktörü yol inhibitörü
TIA : Geçici iskemik atak
Tm : Trombomodulin
TNF : Tümör nekroz faktör
TP53 : Tumor protein p53
TTP : Trombotik trombositopenik purpura
TxA2 : Tromboksan A2
uPA : Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
U2AF1 : U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1
VWF : Von Willebrand faktör
ZRSR2 : Zinc finger RNA-binding motif protein 2 (U2AF35 ilişkili)

Tablolar dizini

Tablo 2.1. AML DSÖ 2022 Sınıflaması	4.
Tablo 2.2 Yaşlara göre AML’de 5 Yıllık Sağkalım Oranları	5.
Tablo 2.3. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)	6.
Tablo 2.4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Durumu	7.
Tablo 2.5. ELN 2022 Kriterlerine Göre AML Risk Sınıflandırması	8
Tablo 2.6 Nadir DİK nedenleri	13.
Tablo 2.7. Akut ve Kronik DİK laboratuvar farklılıklar	15.
Tablo 2.8. DİK’te Transfüzyon Tedavileri	15
Tablo 4.1 Genel popülasyon özellikleri	18.
Tablo 4.2 Genel Popülasyon Sık komorbiditeleri	19.
Tablo 4.3. M3 AML ve Non-M3 AML Hastalarının Klinik Özellikleri	19.
Tablo 4.4. AML Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Değerleri	22.
Tablo 4.5. DİK Olmayan ve DİK Olan Hastaların Karşılaştırılması	22.
Tablo 4.6. DİK Varlığına Göre Laboratuvar Değerleri	23.
Tablo 4.7. DİK Varlığına Göre Komorbidite	24.
Tablo 4.8: Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Bulguları	28.

Grafik ve Şemalar Dizini

Şema 2.1. Normal Hemostaz	10
Şema 2.2 Koagülasyon Kaskadı	11
Şema 2.3 Fibrinoliz	12
Grafik 4.1 AML Alt Tipleri Parametresine İlişkin Sağkalım Eğrisi	21
Grafik 4.2. AML Alt Tiplerine Göre ISTH Skoru	21
Grafik 4.3. DİK Parametresine İlişkin Sağkalım Eğrisi	25
Grafik 4.4. M3 Dışı Alt Tipler Grubu Hastalarda DİK Varlığına Göre Sağkalım	26



1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Akut Miyeloid Lösemi (AML) kemik iliğinin blast olarak bilinen öncü hücrelerinin klonal olarak çoğalması ile karakterize, tedavi edilmediği durumda ilerleyerek ölüme sebebiyet verebilen bir hastalıktır. [1] Hücrelerin klonal çoğalması kan yapımını aksatmakta dolayısıyla çeşitli kan hücrelerinin sayısı ve fonksiyonlarında bozukluklara ve kemik iliği yetmezliği semptomlarını ortaya çıkarmaktadır. Etkilenen kan hücreleri ve fonksiyonları arasında başlıca trombosit, beyaz kan hücreleri (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil) ve eritrosit gelmektedir. [2,3] Tedavi olanağı mevcut olup ilk etapta hastanın performansı göz önünde bulundurularak indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapi rejimleri ya da kemik iliği nakli; Düşük performanslı hastalar için ise düşük yoğunluklu tedaviler ile yapılmaktadır. [4,5]

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK), koagülasyon faktörlerinin tüketimi sonucu damar içi yaygın tromboz ve yaygın kanama ile seyreden bir tablodur. [6] DİK gelişmesinde: gebelik, solid organ tümörleri, akut lösemiler, bakteriyemi, travma, yanık, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, zehirler ya da amfetamin gibi ilaçlar zemin hazırlar. [7-10] Bu gibi faktörler ile oluşan endotel hasarı sonucu subendotelyal prokoagülan bir madde olan doku faktörü (TF) açığa çıkar. TF fizyolojik olarak sekonder hemostazın bir elemanıdır, faktör VII'ye bağlanıp aktive eder. Bu süreç DİK söz konusu olduğunda aşırı miktarda meydana gelir. Yaygın fibrin depozitleri ve tromboz oluşur. İlerleyen süreçte faktör VII tükenerek ekstrinsik koagülasyon yolağı sekteye uğrar. Bozulan sekonder hemostaz sonucu vücut genelinde yaygın kanama süregelir. [6]

AML'de sağkalım üzerine risk faktörleri içinde yaş, performans skoru, genetik ve epigenetik bozukluklar, kemoradyoterapi maruziyeti ve geçmiş hematolojik hastalık öyküsü yer almaktadır. [11-15] Erken tanı yaşı, performans skorunun iyi olması, kemoradyoterapi almamış olmak, komorbid durumların ya da predispozan hematolojik hastaların olmayışı iyi prognostik faktörlerdir. Sitogenetik ve moleküler genetik bozukluklar Avrupa Lösemi Ağı 2022 kılavuzunda sınıflandırılmıştır. [12] Bunlar arasında kromozomal bölge translokasyonları (örneğin: PML::RARA; RUNX1::RUNX1T1; CBFB::MYH11; MLLT3::KMT2A; DEK::NUP214), kromozomal bölge füzyonları (örneğin GATA2,MECOM) ve gen mutasyonları (örneğin: FLT3-ITD, NPM1 ;TP53 ; in-frame bZIP CEPBA, ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2) yer almaktadır.

1.2. Amaç

Literatürde AML ve DİK birlikteliğinin sağkalım üzerine olumsuz etkileri üzerine çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde ise tüm AML hastalarının dahil edildiği, DİK ve sağkalım ilişkisi üzerine bildiğimiz kadarıyla literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu birlikteliğin olası etkileri kendi kohortumuz üzerinde değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Miyeloid Lösemi

2.1.1 Etiyoloji ve Patogenez

Akut miyeloid lösemi kemik iliğinin blast olarak adlandırılan öncü hücrelerinin klonal çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Kemik iliğinde biriken blastik hücreler hematopoez, trombositopoez gibi hücre yapım süreçlerini aksatır. Anemi, trombositopeni, lökopeni, immün yetmezlik gibi kemik iliği yetmezliği semptomları olarak ortaya çıkar. [16]

AML altta yatan nedene göre 2 başlıkta ele alınır. De novo AML, herediter veya edinilmiş genetik bozukluklara bağlı hastalık oluşmasıdır. Sekonder AML süre gelen MDS ,miyelofibroz, polisitemia vera, PNH vb. hematolojik maligniteler zemininde; ve yahut sitotoksik, radyasyon, benzen, dioksin, tütün gibi çevresel maruziyetler sonucu hastalık ortaya çıkmasıdır. [18-20] Obezitenin başta APL olmak üzere AML gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. [21,22]

2.1.2.Epidemiyoloji

AML yaşlı popülasyonun bir hastalığıdır ve vakaların yaklaşık %80'i bu yaş grubunda görülür [16] 2020'de AML insidansı Amerika Birleşik Devletlerde yılda her 100.000 yetişkinde 4 olarak bildirilmiştir. [11] Medyan tanı yaşı 65 olup hastalık insidansı yaş ile artar. Hastalık insidansı beyaz amerikalılarda hispanik ve Siyahi popülasyona göre daha sık olarak bildirilmiştir [17]. AML vakalarının tamamına yakını edinilmiş gen mutasyonları ile ilgilidir, altta yatan neden vakaların çoğunda belirlenememiştir. [12]

2.1.3 Genetik Yatkınlık

AML vakalarının çoğu sporadiktir. Kalıtsal nedenler nadirdir ve sıklıkla pediatrik vakaların etyolojisinde yer almaktadır. Bunlar içerisinde trizomi 21, fanconi anemisi, CEPBA, DDX41 ve RUNX1 herediter geçiş gösteren mutasyonları AML ile ilişkilendirilmiştir. [23]

2.1.4 Klinik

AML hastalığı tipik olarak pansitopeni ilişkili semptomlarla prezente olur. Kitle ya da tümör yükü kaynaklı tümör lizis gibi semptomlar da görülebilir. [24] Anemi, halsizlik gibi semptomlar AML tanısından aylar öncesinde belirebilir. Trombositopeni veya koagülopati sonucu kanama ya da ekimoz görülebilir. Lökosit sayı ve fonksiyon bozukluğu sonucu doğal ve edinsel immün yetersizlik gelişebilir. Buna bağlı enfeksiyon, ateş, sepsis sık görülen bulgulardandır. [3,11]

Myeloid sarkom organ tutulumları içerisinde kemik, periosteum, yumuşak doku, lenf nodları daha nadir olarak orbita bağırsak, mediastinum, epidural bölge uterus, overler etiketlendiği ayrıca bildirilmiştir. [25,26] Beyaz kürenin 100 000'i aşması halinde bilinç değişikliği, nefes darlığı, anjina gibi hiperviskozite bulguları görülebilir. [27] DİK, deri ya da diş eti tutulumu özellikle APL'de sık görülmekle birlikte diğer AML alt tiplerinde de izlenebilir. [28,29]

2.1.5 Tanı ve Sınıflandırma

AML tarihsel olarak French American British (FAB) kılavuzuna göre blast fenotipine göre sınıflandırılmaktaydı. Buna göre AML ışık mikroskopisinde myeloid hücre morfolojisine göre M0-M7 ye kadar 8 alt sınıfta tanımlanmıştır. Tanı ve sınıflandırma günümüzde yerini DSÖ 2022 ve ICC kılavuzlarına bırakmıştır. DSÖ ve ICC kılavuzları arasında farklılıklar olsa da tanı ikisine göre de konulabilir. [12,17] DSÖ ve ICC kılavuzlarına göre APL, FAB kılavuzunda M3 alt tipine uymaktadır. Çeşitli literatür de APL yerine M3 AML ifadesinin halen kullanıldığı izlenmektedir.

Ön tanı klinik yanında kemik iliğinden ya da periferik kandan blastların mikroskopik ya da flow sitometri ile incelenmesi ile konur. Bu blastların sitogenetik ve epigenetik incelenmesi ile kesin tanı konur. Myeloid sarkom materyalin incelenmesi ile de tanı konulabilir. FAB sınıflamasına göre tanı için %30 ve üzeri blast oranı gerekliydi.[30] DSÖ 5 kılavuzuna göre ise bazı gruplarda ise %10 üzeri; kalan gruplarda %20 ve üzeri blast tanı için yeterli kabul edilmektedir.[12]

RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, KMT2A değişiklikleri, DEK::NUP214 MECOM değişiklikleri, RARA değişiklikleri bulunması halinde <%20 blast olmasına rağmen AML olarak tanımlanmaktadır. AML'de tekrarlayan genetik anomaliler tablo 2.1.'de gösterilmiştir.[12]

FAB sınıflamasında M3 alt tipi olan APL de 15. kromozomdaki retinoik asit Reseptör α (RAR α) geni ile 17. kromozomdaki Promiyelositik lösemi (PML) geninin translokasyonu [t(15-17)(PML-RAR α)] sonucu promiyelositlerde diferansiasyon kaybı ve apoptoz görülmesi ile ilerlemektedir. Defekt uğrayan retinoik asit reseptörü yüksek doz All-trans retinoik asit ile indüklenerek diferasyonu sağlanabilir.

Tablo 2.1. AML DSÖ 2022 Sınıflaması (WHO 5. Baskı, 2022) [12]

1. Akut Myeloid Lösemiye Spesifik Tekrarlayan Genetik Anomaliler
(Kemik iliği veya periferik kanda $\geq 10\%$ blast gerektirir)

- APL ile t(15;17)(q24;q21.2) / PML::RARA veya diğer RARA değişiklikleri
- AML ile t(8;21)(q22;q22), RUNX1::RUNX1T1
- AML ile inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22), CBFB::MYH11
- AML ile t(9;11)(p21.2;q23.3); MLLT3::KMT2A veya diğer KMT2A değişiklikleri
- AML ile t(6;9)(p22.3;q34.1); DEK::NUP214
- AML ile inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM veya diğer MECOM değişiklikleri
- AML ile RBM15::MKL1 füzyonu
- AML ile NUP98 yeniden düzenlenmesi
- AML ile NPM1 mutasyonu
- AML ile CEBPA mutasyonu
- Nadir tanımlanmamış genetik bozukluklarla ilişkili AML

2. Myelodisplazi ilişkili AML

- Kemik iliği veya periferik kanda $10-19\%$ blast ile:
 - Öncesinde MDS veya MDS/MPN öyküsü
- Kemik iliği veya periferik kanda $\geq 20\%$ blast ile:
 - TP53 mutasyonu
 - ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 mutasyonlarından biri veya birkaçı

3. Başka Özelliklerle Sınıflandırılmayan AML (AML-NOS)

- Minimal diferansiyasyonlu AML
- Maturasyonsuz AML
- Maturasyonla AML
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik/monositik lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Myeloid sarkom

4. Terapi ilişkili AML

- Öncesinde sitotoksik tedavi (kemoterapi/radyoterapi) öyküsü bulunan hastalarda gelişen AML

5. Down Sendromu İlişkili Myeloid Proliferasyonlar

- Geçici anormal miyelopoez
- Down sendromu ile ilişkili myeloid lösemi

2.1.6. Risk Faktörleri

AML sağkalım üzerine; yaş, performans skoru, genetik ve epigenetik bozukluklar, geçmiş kemoterapi radyoterapi hematolojik hastalık öyküsü gibi faktörler etkilidir.

2.1.6.1. Yaş

AML' li hastalar içerisinde yaşlılar genç hastalara göre; düşük tam yanıt ve daha kısa hastalıksız sağkalım süreleriyle ilişkili bulunmuştur. Genç hasta grubu içinde bile artan yaş advers prognostik faktör olarak gösterilmiştir. 2001-2006 arasında 11,303 hasta içinde yapılan çalışmada genel 5 yıllık sağkalım %15 olarak gösterilmiştir. 15-24 yaş arasında bu oran %53 iken 70-79 yaş arasında %3 olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre sağkalım oranları tablo 2.2'de gösterilmiştir.[2]

Tablo 2.2 Yaşlara göre AML'de 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Yaş grupları	15-24 yaş	25-39 yaş	40-59 yaş	60-69 yaş	70-79 yaş	≥80 yaş
5 yıllık sağ kalım	%53	%49	%33	%13	%3	%0

2.1.6.2. Performans Durumu ve Komorbiditeler

Performans skoru ve Fitness skoru, hastada prognoz belirlenmesi, indüksiyon ve tamamlayıcı tedavilerin seçiminde önem arz etmektedir.

Hastaların performans durumu ECOG kriterlerine, Charlson Komorbidite İndeksine (ICC) göre değerlendirilebilir. [31,32] Tabloda ayrıntıları bahsedilmiştir. ECOG'a göre gündelik aktiviteler için yeterlilik kriter alınır. Günlük tüm aktivitesini ve işini yapabilen hastalar 0 puan, öz bakımını yapamayan günün büyük kısmını uyuyarak ya da yatağa bağımlı, geçiren hastalar 3- 4 puan alırlar. Yüksek ECOG skoru kötü prognozla ilişkilidir. [14] Charlson komorbidite indeksinde hastaların solunum, dolaşım, bilişsel, endokrin fonksiyonları eşlik eden hastalıklarına göre puanlandırılır. Charlson komorbidite indeksinin bir modifikasyonu ile AML hastalarının prognozu üzerine çalışmalarda 1 ve üzerinde puan alan hastaların kötü prognozla ilişkilendirildiği gösterilmiştir. [32-34]

Tablo 2.3. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)

Komorbid Durumlar	Puan
Miyokard infarktüsü	1
Kalp yetmezliği	1
Periferik vasküler hastalık	1
Serebrovasküler hastalık	1
Peptik ülser	1
Karaciğer hastalığı – Siroz (hafif)	1
Diabetes mellitus (hafif – orta)	1
Demans	1
Astım / KOAH (orta – ciddi)	1
Bağ doku hastalığı	1
Diabetes mellitus (ciddi ve end-organ hasarı ile)	2
Kronik böbrek hastalığı (orta – ciddi)	2
Solid organ tümörü (metastaz olmaksızın)	2
Karaciğer hastalığı – Siroz (orta – ciddi)	3
Solid organ tümörü (metastaz ile)	6

Tablo 2.4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Durumu (Kaynak: ECOG Performans Skalası)

Performans Skoru	Tanım
0	Tamamen aktif, günlük aktivitelerde herhangi bir kısıtlama yoktur.
1	Yoğun fiziksel aktiviteler kısıtlıdır ancak hafif işleri yapabilir. Kendi bakımını sürdürebilir.
2	Hafif işleri dahi yapamaz; ancak kişisel bakımını sürdürebilir. Günün %50'sinden fazlasında uyanıktır.
3	Kendi bakımının bir kısmını yapabilir; günün %50'sinden fazlasında yatak ya da sandalyeye bağımlıdır.
4	Kendi bakımını yapamaz; tamamen yatağa veya sandalyeye bağımlıdır.

[31]

Sekonder AML nin De novo AML ye kıyasla tam yanıt oranı ve genel sağkalım bakımından kötü olduğu ortaya konmuştur. [15, 35,36]

2.1.6.3. Sitogenetik ve Moleküler Genetik Bozukluklar

Akut miyeloid lösemi (AML), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Lösemi Ağı (European LeukemiaNet, ELN) 2022 kılavuzları doğrultusunda sınıflandırılmaktadır [37,38]. ELN 2022 rehberine göre AML; düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olmak üzere üç ana risk grubuna ayrılmıştır. Tablo 2.5'te ELN 2022 kriterleri sunulmuştur.

Tablo 2.5. ELN 2022 Kriterlerine Göre AML Risk Sınıflandırması ve Genomik Bozukluklar

Risk Kategorisi	Genomik Bozukluklar
Düşük Risk	- <i>t(8;21)(q22;q22); RUNX1::RUNX1T1</i> - <i>inv(16)(p13.1q22)</i> veya <i>t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ::MYH11</i> - Biallelik <i>CEBPA</i> mutasyonu - <i>NPM1</i> mutasyonu (<i>FLT3-ITD</i> negatif veya düşük allelik yük ile)
Orta Risk	- <i>NPM1</i> mutasyonu ile birlikte yüksek allelik yükte <i>FLT3-ITD</i> mutasyonu - <i>inv(3)(q21.3q26.2)</i> veya <i>t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1)</i> - <i>t(3q26.2;v); MECOM (EVI1) rearranged</i> - <i>t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3::KMT2A</i> - -5, <i>del(5q)</i>, -7, -17 veya <i>abn(17p)</i> - Yüksek ya da düşük risk grubuna dahil edilemeyen diğer sitogenetik anomaliler - Kompleks karyotip
Yüksek Risk	- <i>t(6;9)(p23;q34.1); DEK::NUP214</i> - <i>t(v;11q23.3); KMT2A rearranged</i> - <i>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR::ABL1</i> - <i>t(8;16)(p11.2;p13.3); KAT6A::CREBBP</i> - Monozomal karyotip - <i>TP53</i> mutasyonu - <i>NPM1</i> mutasyonu olmadan yüksek allelik yükte <i>FLT3-ITD</i> mutasyonu - <i>RUNX1, ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> gibi gen mutasyonlarının biri ya da birkaçı

2.1.7. Tedavi

AML tedavisinde fitness durumunun belirlenmesi, hastanın klinik durumunun stabilizasyonu ve komplikasyonların tedavisi önem arz etmektedir. Anemi, enfeksiyon kanama, trombositopeni, hiperürisemi, abh ve diğer komorbid durumların stabilizasyonu sağlanmalıdır. Bu süreçte periferik blast sayısını azaltmaya yönelik hidrokşiüre kullanılabilir. Literatürde AML tanısından tedavi başlangıcına kadar geçen süre ile remisyon oranları, erken ölüm, toplam sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. [4,5] Bu duruma APL istisna oluşturur. APL ya da DİK ile prezente olan hastalara kesin tanı beklenmeksizin ATRA uygulamasının erken mortaliteyi iyileştirdiği gösterilmiştir.[39] İndüksiyon tedavisi sonrası

tam yanıt elde edilirse kemik iliğinde rezidü hastalık için konsolidasyon ve kemik iliği nakli gibi tamamlayıcı tedaviler uygulanır.

2.1.7.1. Fit Yetişkinlere Yönelik AML İndüksiyon Tedavileri

Tedavi uygun hastalarda iki basamakta gerçekleşir. Tıbben hazır hastalarda ilk etapta indüksiyon tedavileri planlanır. İndüksiyon tedavileriyle kemik iliği blast oranının %5 altına indirilmesi, kan sayımının normale dönmesi ve ekstramedüller infiltrasyonun olmaması ile karakterize tam yanıt durumu amaçlanır.

Standart İndüksiyon rejimleri sitarabin arabinozid yanında; dounorubisin, idarubisin, gibi antrasiklinlerin uygulandığı 7+3 ve HIDAC indüksiyon kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. [14,40] Bunlar yanında tedaviye tanımlayıcı mutasyon varlığına göre hedefe yönelik ajanlar eklenebilir. Bu ajanlardan bazıları FLT 3 + hastalar için midostaurin, quazartinib; CD 33 + hastalar için Gemtuzumab ozogamicindir. [40-44]

2.1.7.2. Fit Olmayan AML Hastalarına Sitotoksik Tedaviler

Performansı düşük, fragil hastalarda amaç semptom kontrolü ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Tarihsel olarak hidroksiüre bu amaçla kullanılmaktayken son yıllarda azasitidin, desitabin gibi hipometile edici ajanlar ve venetoklaks gibi BCL-2 inhibitörlerinin keşfi ile sonuçlar iyileşmiştir. [48,49] Epigenetik risk durumlarına göre hastalara hedefe yönelik ajan eklenmesi son yıllarda gündemdedir. IDH-1 mutasyonlu hastalarda ivosidenib + azasidin tedavisinin sağkalımı iyileştirdiği bildiren faz 3 çalışması mevcuttur. [50]

2.1.7.3. Akut Promiyelositik Lösemi Tedavisi

APL İndüksiyon tedavisi için diğer altiplerden farklı olarak ATRA ATO rejimleri kullanılır. ATRA (yüksek doz All-trans retinoik asit) APL blast diferansiyasyonunda hasarlanan retinoik asit reseptörüne bağlanarak hücre diferansiyasyonunu indükleyerek etki eder.

2.1.7.4. Remisyon Sonrası Tedaviler

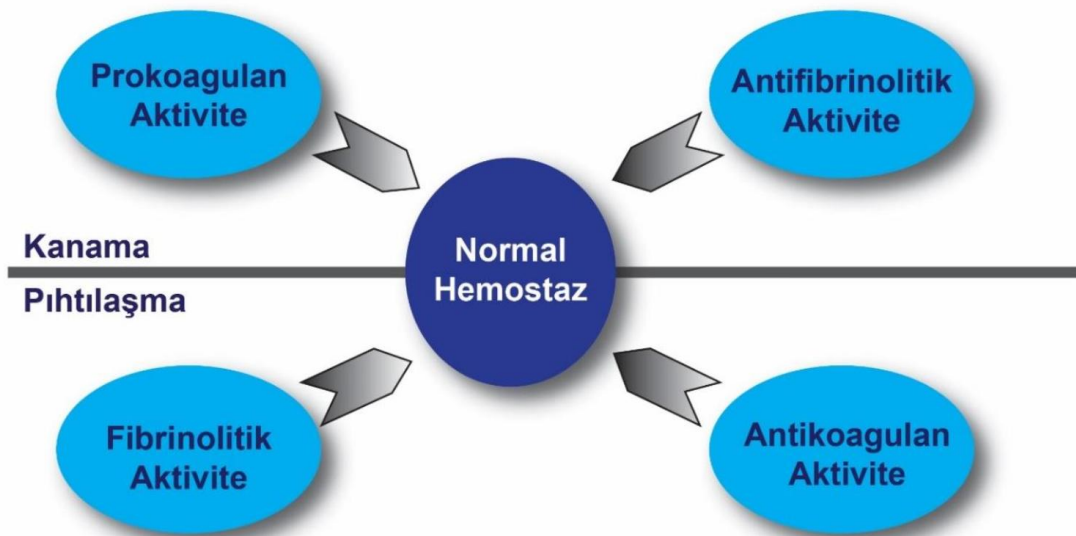
AML tedavisinde indüksiyon sonrası %60-80' inde tam yanıtı ulaşılmaktadır. Tamamlayıcı tedaviler olmaksızın hastaların neredeyse tamamı 4-8 ay içinde relaps ettiği görülmektedir. Konsolidasyon kemoterapisi remisyon sonrası rezidü hastalığı ortadan kaldırmak için sitotoksik tedavilere devam edilmesidir. Ototolog kök hücre nakli ve allojenik kök hücre nakli diğer tamamlayıcı tedavilerdir. Tedavi seçimi indüksiyon tedavilerinde olduğu gibi tanı anındaki risk sınıflamasına göre yapılır.

Düşük risk grubu hastalar için konsolidasyon tedavisi önerilir. Tedavi için optimal doz, siklus sayısı belli olmamakla birlikte yüksek doz Sitarabin (HİDAC) tedavisi en az toksisite ve en iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. [51] Orta risk grubu hastalarda tedavi yaşa ve performans durumuna göre tayin edilir. 40 yaş altı iyi performanslı hastalara allojenik kemik iliği nakli önerilen performans duruma göre HİDAC ya da otolog kemik iliği nakli önerilebilir. Kötü risk grubu hastalar için ise miyeloablasyon ve allojenik kemik iliği nakli tedavileri önerilmektedir. [52,53]

2.2. Hemostaz

Vücudun kan kaybını aynı zamanda damar içi pıhtı oluşumunu engelleyen fizyolojik bir mekanizmadır. Sağlıklı kişilerde kanın pıhtılaşması ve akışkanlığı arasındaki dengeyi korur. Endotel hasarı oluşunca onarıma yönelik koagülasyon yanıtı oluşur. Çeşitli nedenlerle istenmeyen koagülasyon oluşursa denge bozulabilir.[54]

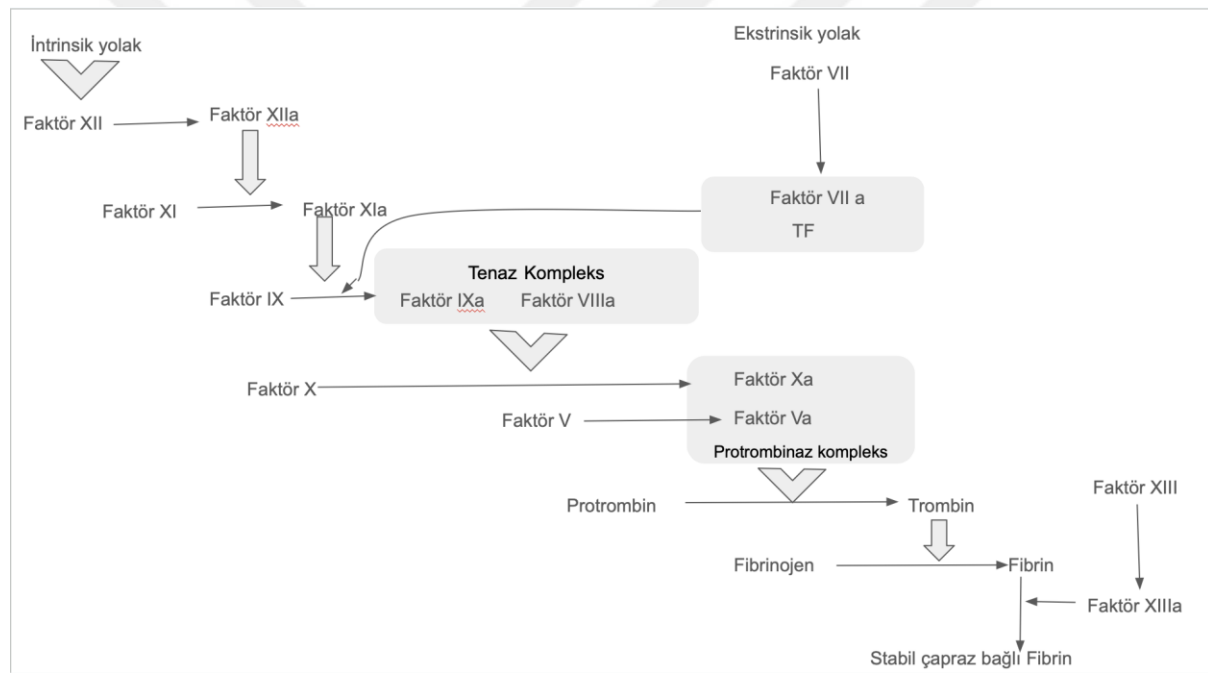
Şema 2.1. Normal Hemostaz



Hemostaz; vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkaçının oluşumu ve koagülasyon olmak üzere 3 aşamada gelişir. Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması primer hemostaz, koagülasyon sistemi ise sekonder hemostaz olarak tanımlanmaktadır. [55,56] Damar hasarını takiben gelişen vazospazm, endotel kaynaklı endotelin aracılığıyla sağlanır. Hasarlı bölgede kan akımı yavaşlar, koagülasyon için gerekli hücreler ve faktörlerin bölgeye temasını artırır. Ayrıca doku hasarı faktör XII'yi aktive ederek de pıhtılaşma sistemini başlatır. [54,55]

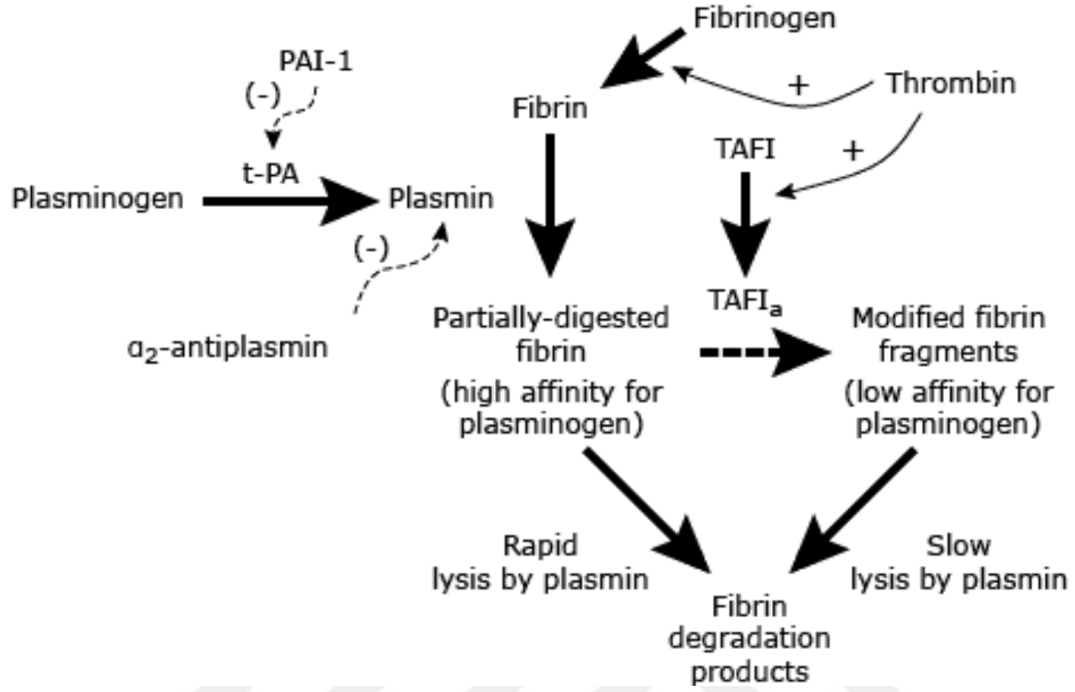
Endotel hücreleri, dolaşımdaki prokoagülan maddeler olan kolajen, fibronektin, vitronektin, trombosit aktive edici faktör (PAF), von Willebrand faktör (vWF) ve fibrinojen ile doğrudan teması önleyen bariyer görevi görür.[65] Endotel bütünlüğünün bozulması sonucu bu maddeler açığa çıkar, trombosit agregasyonunu ve koagülasyon kaskadı uyarılır. Koagülasyon kaskadının ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere 2 yoldan başlatıldığı bildirilmektedir.[57]

Şema 2.2 Koagülasyon Kaskadı



Fibrinoliz, plazmin enzimi aracılığıyla ile fibrin liflerinin parçalanması sürecidir. Plazminojen dolaşımda bulunan plazminin inaktif formudur. Çeşitli faktörlerle aktive olarak plazmin meydana getirir. Plazminojenin aktivasyonu endotelden salınan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ile gerçekleşir. Bunların yanı sıra faktör XIa, XIIa, kinin ve kallikrein gibi diğer molüküller de plasminojenin plazmine dönüşümünde rol oynar. Fibrinoliz sisteminin detayları detayları tablo 2.3'te sunulmuştur. [58]

Şema 2.3 Fibrinoliz



2.3. Dissemine İntravasküler Koagülasyon

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK), koagülasyon faktörlerinin tüketimi sonucu damar içi yaygın tromboz ve yaygın kanama ile seyreden bir klinik tablodur. [59] Endotel hasarı sonucu subendotelyal prokoagülan bir madde olan doku faktörü (TF) açığa çıkar. İntravasküler fibrin ve depositleri ve tromboz oluşur. [60] APL gibi DİK nedenlerinde NETosis de etkilidir. NETosis, nötrofillerin planlı bir hücre ölümü ile olan immün bir süreçtir. Dolaşımda artan IL-1, TNF-a, serbest DNA, histon proteinleri NETosis'i aktive eder. [61] Bu süreç sonucunda koagülasyon kaskadı aşırı uyarılır ve koagülasyon faktörleri tükenir. Fibrin yıkım ürünleri birikimi sonucu trombosit agregasyonu bozulur. Antikoagülan ve antiagregan etki ortaya çıkar. [62]

2.3.1. Etiyoloji ve patogenez

Başlıca sepsis, APL gibi maligniteler, santral sinir sistemi travmaları, intravasküler hemoliz, obstetrik komplikasyonlar protein C eksikliği, gibi genetik nedenler DİK'e sebep olmaktadır. Ciddi sepsis vakalarının %30-50'sine; metastaz yapmış adenokarsinom ve lenfoproliferatif hastalıkların %20'sine; aort anevrizması ve solid tümörler gibi hastalıkların %1-5'ine DİK eşlik edebilmektedir. [7,8,63]

Patogenez prokoagülan maddelerin doku tipi (t-pa) ve ürokinaz tip plazminojen (u-pa) aktive etmesiyle başlar. [64] Patogenezi başlatan prokoagülan maddeler, etyolojiye göre farklılık göstermektedir. Bakteri membran bileşenleri lipopolisakkarit, lipoteikoidik asit, Stafilokok alfa-toksin, Plasmodium Falciparum DİK'e yol açtığı gösterilmiş etkenlerdir. [65] Tipik olarak gram negatif bakteriyemi sorumlu tutulmakla birlikte, gram pozitif bakteriyemide de benzer insidans gösterilmiştir. [60] Plasenta dekolmanında fetal sistemden salınan doku faktörü süreci başlattığı gösterilmiştir. [62] Akut promiyelositik lösemide DİK tanı anında beyaz küre sayısına bağlı artmış insidans görülür. Kanser prokoagülan yanında, annexin II mikrovezikülerin salınımı sürece katkı sağlar. [61,66] Daha nadir nedenler tabloda 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6 Nadir DİK nedenleri

Hipertermi	Visceral leishmaniasis
Amfetamin overdose	Katastrofik antifosfolipid sendromu
Aort anevrizması	Solid organ transplantı sonrası rejeksiyon
Yağ embolisi	Yılan zehri

2.3.2. Klinik ve Laboratuvar

DİK' te klinik etyolojiye göre şekillenir.

2.3.2.1 Akut DİK

Akut DİK, sistemik dolaşıma çok miktarda prokoagülan maddenin kısa bir zaman girmesiyle üretimin tüketimi kompanse edememe durumudur. Sepsis, travma, APL gibi tablolarda daha sık rastlanır.

2.3.2.2 Kronik DİK

Sistemik dolaşımın sürekli ya da aralıklı olarak düşük miktarda prokoagülan maddeye maruz kalması halinde kronik DİK ortaya çıkarır. Bu formda, koagülasyon faktörlerinin üretimi tüketimi kompanse edebilir. [67] Kronik DİK genellikle asemptomatik seyreder ya da müphem klinik bulgularla kendini gösterir. Pıhtılaşma testleri çoğunlukla normal sınırlardadır. Hafif düzeyde trombositopeni görülebilir. Tromboz kanamadan daha sık karşılaşılan bir durumdur. Kronik DİK' e pankreas, over, mide, beyin tümörlerinin ileri evrelerinde rastlanabilir. [68]

2.3.2.3 Klinik Bulgular

DİK gelişen bireylerde kanama, tromboemboli, şok, multiple organ disfonksiyonu gibi ciddi tablolar izlenebilir. Kanama tromboemboliden daha sık izlenir. Peteşi, ekimoz gibi minör ya da hemodinamik instabilite yaratan major kanamalar görülebilir. Kanama tipik olarak eski travma skarı ya da kateter bölgelerinden sızıntı şeklinde ortaya çıkar. Bunların yanında pulmoner hemoraji, gastrointestinal sistem kanaması, hemorajik inme ve cerrahi öyküsü olan hastaların üçüncü boşluklara kanama da görülebilir.

2.3.2.4 Laboratuvar Bulgular

DİK olgularında tipik olarak PT ve APTT' de uzama, d-dimer, kreatinin, transaminaz enzimlerinde artış; faktör düzeyleri, protein C, protein S, antitrombin III, fibrinojen trombosit seviyelerinde azalma ile izlenir.

Periferik yaymada mikroanjiyopatik hemoliz bulgularına rastlanabilir. Bunlar arasında fragmente eritrositler, şapka hücreleri, mikrosferositler yer almaktadır. [69-70] Tablo 2.7.'de Akut ve Kronik DİK laboratuvar olarak farklılıkları özetlenmiştir.

Tablo 2.7. Akut ve Kronik DİK laboratuvar farklılıklar

Parametre	Akut (dekompanse DİK)	Kronik (kompanse DİK)
Platelet Sayısı	Azalmış	Değişken
Protrombin Zamanı (PT)	Uzamış	Normal
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)	Uzamış	Normal
Trombin Zamanı	Uzamış	Normal ya da hafif uzamış
Plazma Fibrinojen	Azalmış	Normal ya da artmış
FAktör V	Azalmış	Normal
Faktör VIII	Azalmış	Normal
Fibrin Yıkım Ürünleri	Artmış	Artmış
D-dimer	Artmış	Artmış

2.3.3. Tedavi

Dissemine intravasküler koagülasyonda ana tedavi alta yatan nedene yönelik olmalıdır. [71] Ancak, kanama ve tromboz döngüsünün kırılabilmesi için hastalara destek tedavisi sağlanmalıdır. Transfüzyon tedavisinde yaşanan gecikmelerin, mortalite oranlarını %40–80’e kadar artırdığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. DİK’ te transfüzyon tedavisine ilişkin öneriler Tablo 2.8’de sunulmuştur. [72,73]

Tablo 2.8. DİK’ te Transfüzyon Tedavileri

Test sonuçları	Tedavi
Trombositler 50.000’den az	Trombosit konsantreleri (5-10 ünite) veya tek donörden elde edilen trombositler
Fibrinojen 100 mg/dl’den az	10 ünite kriyopresipitat veya fibrinojen solüsyonları
Hemotokrit %30’dan az	Eritrosit konsantreleri
PT/INR 2’den fazla ve anormal aPTT	2-4 ünite Taze donmuş plazma

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2014 - Ocak 2024 tarihleri arasında takip edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen hastaların verileri ile PubMed üzerinden yapılan literatür taraması doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

18 yaş üstü AML tanısı ile takip ve tedavi edilmiş toplam 242 hasta taranmıştır. Bu hastalardan; takibe girdiği anda henüz tedavi almamış, klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılabilen toplam 91 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 151 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler; elektronik hastane bilgi sistemi, hematoloji poliklinik ve servis kayıtlarından, hastane merkez laboratuvarı verileri, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı kayıtları kullanılarak toplanmıştır.

AML tanısı ile takip edilmiş hastaların yaş, cinsiyet, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, tanı anındaki lökosit ve trombosit sayıları, hemoglobin, kreatinin, antitrombin III, fibrinojen, D-dimer, LDH değerleri, tanıyı takip eden 1 ay içerisinde kanama ve tromboz varlığı, komorbiditeler, M3 alt tipi olup olmadıkları, poliklinik son ziyaret tarihleri ve ölüm tarihleri kayıt altına alınmıştır.

Yaş ve fitness durumuna göre yoğun (sitarabin + antrasiklin bazlı rejimler), yoğun olmayan (hipometile edici ajanlar + venetoklaks) ya da yalnızca destek tedavi olmak üzere tedaviler kaydedilmiştir. Kanama ve tromboemboli tanısı, hasta kayıtları, doppler ultrason, BT, MR görüntülerinin incelenmesi ile konulmuştur. Tanı anında laboratuvar değerlerine göre International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) DİK skoru hesaplanmış, DİK skoru ≥ 4 olan hastalar aşikâr DİK olarak tanımlanmıştır.

Hastalar, DİK saptanan (n=57) ve DİK saptanmayan (n=94) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. M3 AML hastaları, t(15;17) epigenetik analizlerine göre tanı almışlardır. Diğer sitogenetik ve moleküler analizlere göre tanı konan AML hastalar Non-M3 olarak sınıflandırılmıştır. Her iki AML grubu, genel sağkalım, komorbidite sayısı ve türü, laboratuvar değerleri, majör-minör kanama, tromboemboli, kemoterapi yoğunluğu ve başlangıç ECOG skorları açısından karşılaştırılmıştır.

Non-M3 hastalar, azasitidin + venetoklaks, tek başına azasitidin, HİDAC, standart 7+3 ya da doz azaltılmış 3+7 rejimleriyle tedavi edilmiştir. [74,75] M3 AML hastalar ise all-trans retinoik asit (ATRA) + arsenik trioksit (ATO) ya da antrasiklin içeren tedavi protokolleri ile tedavi edilmiştir. [76-78]

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmada 30/01/2025 tarihli 135 karar numaralı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı alınmıştır. (Ek-1)

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup analizlerinde, verinin normal dağılım sergilemediği veya en az bir grupta örneklem sayısı 30'un altında kaldığı durumlarda Mann Whitney U testi, verinin normal dağılım sergilediği durumlarda ise Independent-Sample T Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Exact Test ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. AML Alt tiplerinin ve DIV varlığının hastaların sağkalımı üzerindeki etkisinin belirlenmesi için Cox Regresyon Çözümlemesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Söz konusu iki değişkene ilişkin yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için Log-Rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 91 erkek (%60,3) 60 kadın (%39,7) hasta bulunmaktaydı. Medyan tanı yaşı 60(21-92) hesaplandı. Hastalardan 70'i (%46,4) yoğun KT, 81'i (%53,6) düşük yoğunluklu kemoterapi almıştır. DİK varlığına göre bakıldığında 57 (%37,7) hastada DİK gözlenmiş, 94 hastada (%62,3) DİK gözlenmemiştir. Hastaların %51,3'ünün ECOG değeri 2 ile 3 arasında iken, ECOG değeri 0 veya 1 olan hastaların oranı %48,7'dir. 30 günlük kanama görülen hastaların oranı %8,6'dır. Toplamda 13 hastada görülen kanamaların %23,1'i majör, %76,9'u ise minör boyuttadır. Hastaların %7,9'unda 30 gün içinde tromboembolik hadise izlenmiştir. Hastaların sağkalım süreleri 0,16 ile 123 ay arasında değişmektedir. Ortalama sağkalım süresi 20,4±24,11 aydır. Sağ kalan 45 hastanın takip sürelerine ilişkin istatistikî bilgiler ayrıca verilmiştir. Ortalaması 44,07±28,06 ay olarak hesaplanan takip süresi 13 ile 123 ay arasında değişen değerler almıştır. Çalışmada yer alan hastaların %70,2'si hayatını kaybetmiştir. Sağ kalan hastaların oranı %29,8'dir. En fazla 7 olarak ölçülen Komorbidite sayısı ortalaması 2,09±1,71'dir.

Tablo 4.1 Genel popülasyon özellikleri (n=151)

Değişken	Sonuç
Cinsiyet (Erkek), n (%)	91 (%60,3)
Yaş, median (yıl)(min-max)	60 (21-92)
Yoğun kemoterapi uygulanan, n (%)	70 (%46,4)
DİK varlığı, n (%)	57 (%37,7)
ECOG performans skoru (2-3), n (%)	77 (%51,3)
Medyan sağkalım süresi (ay)	13
Exitus, n (%)	106 (%70,2)

En sık görülen Komorbidite %37,1 ile Hipertansiyon olmuştur. Hipertansiyonu %19,2 ile Diabetes Mellitus, %17,2 ile Hiperlipidemi, %15,9 ile KOAH/Astım, %13,9 ile Depresyon/Psikoz ve %12,6 ile Koroner Arter Hastalığı takip etmektedir.

Tablo 4.2 Genel Popülasyon Sık komorbiditeleri

Değişkenler (n=151)	Ort±SS	Med(IQR)
Komorbidite Sayısı	2,09±1,71	2(1-3)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Komorbidite Türleri		
Hipertansiyon	56	37,1
Diabetes Mellitus	29	19,2
Hiperlipidemi	26	17,2
KOAH/Astım	24	15,9
Depresyon/Psikoz	21	13,9
Koroner Arter Hastalığı	19	12,6

Tablo 4.3. M3 AML ve Non-M3 AML Hastalarının Klinik Özellikleri

Değişken	M3 AML (n=23)	Non-M3 AML (n=128)	p değeri
Yaş (medyan, min-maks)	47 (35–54)	63,5 (49,5–70,5)	<0,001
Erkek cinsiyet, n (%)	10 (%43,5)	81 (%63,3)	0,120
ISTH-DİK skoru (medyan, min-maks)	5 (4–6)	2 (1–4)	<0,001
DİK varlığı, n (%)	20 (%87)	37 (%28,9)	<0,001
ECOG skoru (2–3), n (%)	7 (%31,8)	70 (%54,7)	0,080
Kanama varlığı, n (%)	6 (%26,1)	7 (%5,5)	0,005
Tromboembolik hadise, n (%)	3 (%13)	9 (%7)	0,395
Genel sağkalım (ay, medyan)	26 (13–50)	10,5 (2–24)	0,003

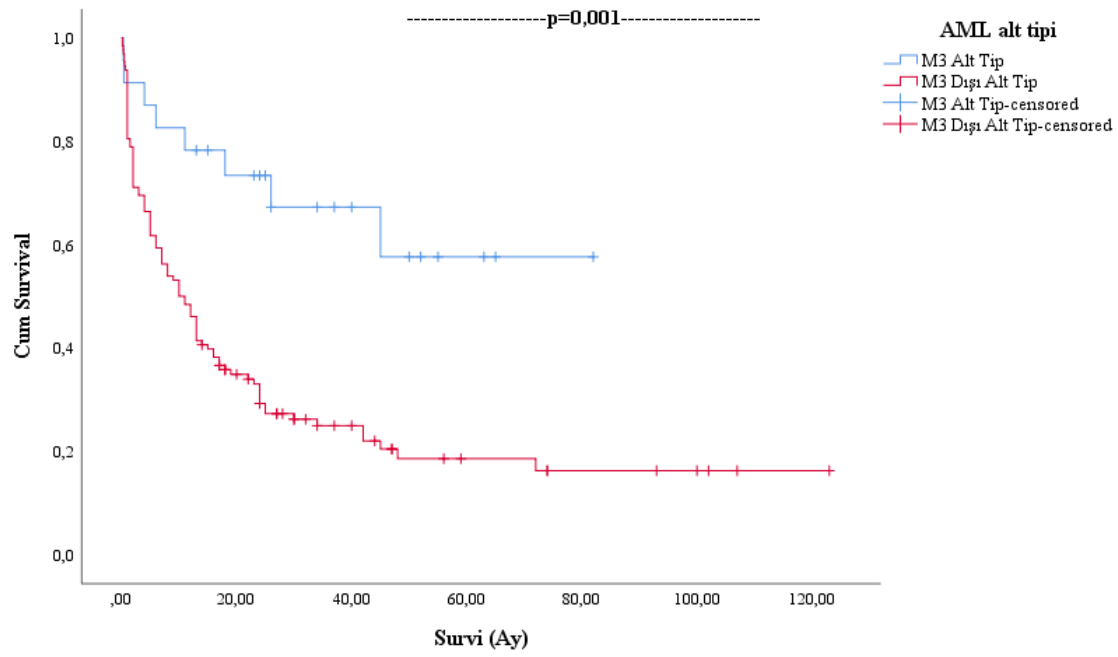
M3 hastaların medyan yaşı 47, Non-m3 hastaların medyan yaşı 63,5 anlamlı olarak M3 hastalar genç bulunmuştur. ($p<0,001$; Grafik 4.1) Cinsiyet dağılımları her iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,120$).

ECOG skoru 0 veya 1 olan hastaların oranı M3 alt tipinde %68,2; ECOG değeri 2 veya 3 olan hastaların oranı ise M3 dışı grupta %54,7 olarak ölçülse de; M3 ve M3 Dışı hastaların ECOG skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,080$)

M3 AML alt tipi hastalarında kanama görülme sıklığı (%26,1), M3 dışı alt tip hastalarına (%5,5) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,005$) Ancak, kanama boyutlarının görülme sıklığı iki grupta benzer oranlar almıştır ($p>0,999$) M3 AML’de %13 olarak belirlenen 30 günlük tromboembolik hadise, M3 dışı hastalarının %7’sinde görülmüştür, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,395$)

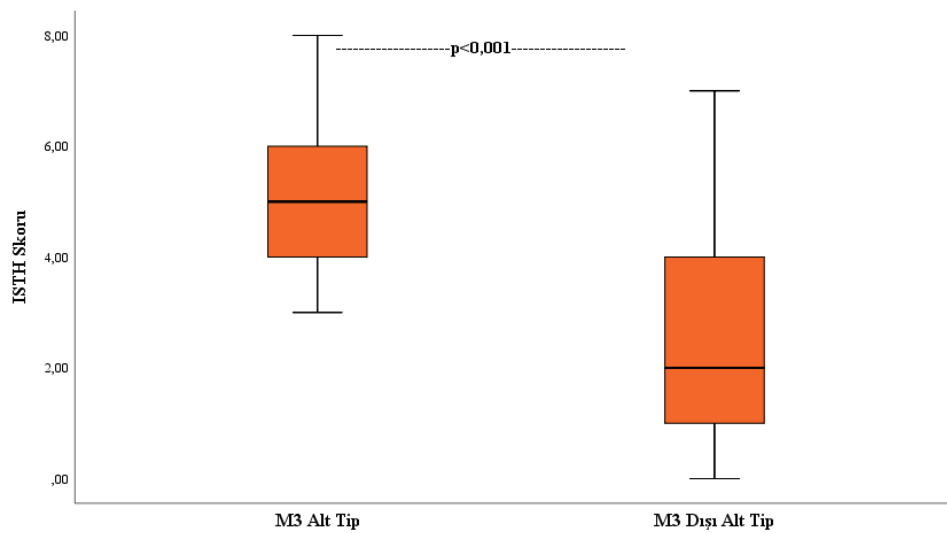
M3 AML grubunun sağkalım süresinin, M3 dışı AML grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,003$; Grafik 4.1) M3 dışı AML alt tipi grubunda yer alan hastaların hayatını kaybetme oranları (%76,6), M3 AML alt tipi hastalarına (%34,8) göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$) Komorbidite sayısı ve görülen komorbidite türlerinin aldığı oranlar AML alt tiplerinde istatistiki açıdan benzer değer almıştır ($p>0,05$)

Grafik 4.1 AML Alt Tipleri Parametresine İlişkin Sağkalım Eğrisi



M3 AML tipi hastalarda ISTH Skoru, M3 dışı AML tipi hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; Grafik 4.3). DİK varlığında, yine M3 AML tipi hastalarda diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek bir oran almıştır (%87)

Grafik 4.2. AML Alt Tiplerine Göre ISTH Skoru



Tablo 4.4. AML Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	M3(n=23)	M3 Dışı(n=128)	p ^u
PT (sec)	15,46(13,23-16,58)	13,3(12,25-14,97)	0,006
APTT (sec)	25(24-29,7)	25,69(23-30,1)	0,828
Fibrinojen (mg/dL)	112(79,43-242)	351,5(281-435)	<0,001
Antitrombin III	96(87,59-104)	82,24(71,99-95,94)	<0,001
D-dimer (mg/L)	14,37(4,55-24)	1,67(0,85-5,35)	<0,001
HB (g/dL)	8,6(7,2-11,1)	8,4(7,2-10)	0,326
WBC (mm ³)	4900(1490-21210)	8220(2360-36465)	0,146
PLT (mm ³)	39000(16000-73000)	48500(28500-104500)	0,077
CRP (mg/L)	11(6,28-28)	28,42(10-83,25)	0,030
LDH	354(224-482)	357,5(267,5-719,5)	0,123
ALT (mg/dL)	20(14-47)	18(13-26)	0,098
Kreatinin (mg/dL)	0,71(0,6-0,86)	0,87(0,7-1,09)	0,004

Laboratuvar değişkenleri arasında AML alt tiplerine göre anlamlı farklılıkların tespit edildiği parametreler: PT (p=0,006), Fibrinojen (p<0,001), Antitrombin (p<0,001), D-dimer (p<0,001), CRP (p=0,030) ve kreatinin (p=0,004) olmuştur. Fibrinojen ve kreatinin M3 dışı AML alt tipi grubunda yer alan hastalarda; PT, Antitrombin ve D-dimer ise M3 AML tipi hastalarda daha yüksek değerler almıştır (Grafik 4.4)

Tablo 4.5. DİK Olmayan ve DİK Olan Hastaların Karşılaştırılması

Değişken	DİK Yok (n=94)	DİK Var (n=57)	p değeri
Yaş (medyan, min–maks)	64 (51–71)	54 (42–66)	0,020
Erkek cinsiyet, n (%)	61 (%64,9)	30 (%52,6)	0,151
Yoğun kemoterapi, n (%)	49 (%52,1)	21 (%36,8)	0,097
ECOG skoru (2–3), n (%)	53 (%56,4)	24 (%42,9)	0,152
Kanama varlığı, n (%)	4 (%4,3)	9 (%15,8)	0,032
Tromboembolik hadise, n (%)	9 (%9,6)	3 (%5,3)	0,536
Genel sağkalım (ay, medyan)	12,5 (3–25)	13 (2–28)	0,937

DİK görülmeyen hastaların yaşlarının, DİK görülen hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p=0,020$; Grafik 4.5). Cinsiyet dağılımları ise DİK varlığına göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,151$)

DİK varlığına göre ECOG değeri kategorilerinin aldığı oranlar istatistiksel açıdan benzerdir ($p=0,152$) DİK görülen hastalarda %15,8 olarak ölçülen 30 günlük kanama görülme sıklığı, DİK görülmeyen hastalarda %4,3 olarak ölçülmüştür ve anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,032$). Görülen kanamanın ciddiyeti ise iki grup için benzer oranda hesaplanmıştır ($p>0,999$) 30 günlük tromboembolik hadise görülme sıklığı DİK varlığında %5,3 ve DİK yokluğunda %9,6 olarak ölçülmüştür, anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür ($p=0,536$)

DİK görülen hastalar ile DİK görülmeyen hastaların sağkalım süreleri ve takip süreleri istatistiksel açıdan benzerdir ($p>0,05$). DİK görülmeyen hastalarda %74,5 olan hayatını kaybetme oranı, DİK varlığında %63,2 olarak gerçekleşmiştir anlamlı kabul edilmemektedir ($p=0,197$). DİK varlığına göre anlamlı farklılıkların görülmediği diğer parametreler Komorbidite sayısı ($p=0,148$) ve Komorbidite türleri ($p>0,05$) olmuştur. DİK varlığına göre uygulanan KT yoğunluğunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,097$);).

PT ($p<0,001$), Fibrinojen ($p=0,005$), D-dimer ($p<0,001$), WBC ($p=0,043$), PLT ($p<0,001$) ve LDH ($p<0,001$) DİK varlığına göre anlamlı farklılıkların görüldüğü laboratuvar parametreleridir. DİK görülen hastalarda PT, D-Dimer, WBC ve LDH değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fibrinojen ve PLT ise DİK görülmeyen hastalarda daha yüksektir. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. DİK Varlığına Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	DİK Yok(n=94)	DİK Var(n=57)	p
PT (sec)	13,09(12,18-14,19)	14,9(13,21-16,58)	<0,001^u
APTT (sec)	25,27(23-29)	26,2(23-30,9)	0,133 ^u
Fibrinojen (mg/dL)	352(285-435)	280(127-425)	0,005^u
Antitrombin III	84,86±19,15	86,16±20,19	0,694 [†]
D-dimer (mg/L)	1,26(0,74-2,04)	8,96(4,57-15,04)	<0,001^u
HB (g/dL)	8,69±2,02	8,64±2,21	0,885 [†]
WBC (mm ³)	4710(2180-20890)	14010(2230-57070)	0,043^u
PLT (mm ³)	71500(34000-140000)	36000(16000-44000)	<0,001^u
CRP (mg/L)	19,23(8,35-60,47)	28,84(10,41-111)	0,062 ^u
LDH	317(253-408)	527(346-932)	<0,001^u
ALT (mg/dL)	17,5(13-24)	19,5(14-35)	0,100 ^u
Kreatinin (mg/dL)	0,87(0,69-1,07)	0,77(0,68-1,01)	0,336 ^u

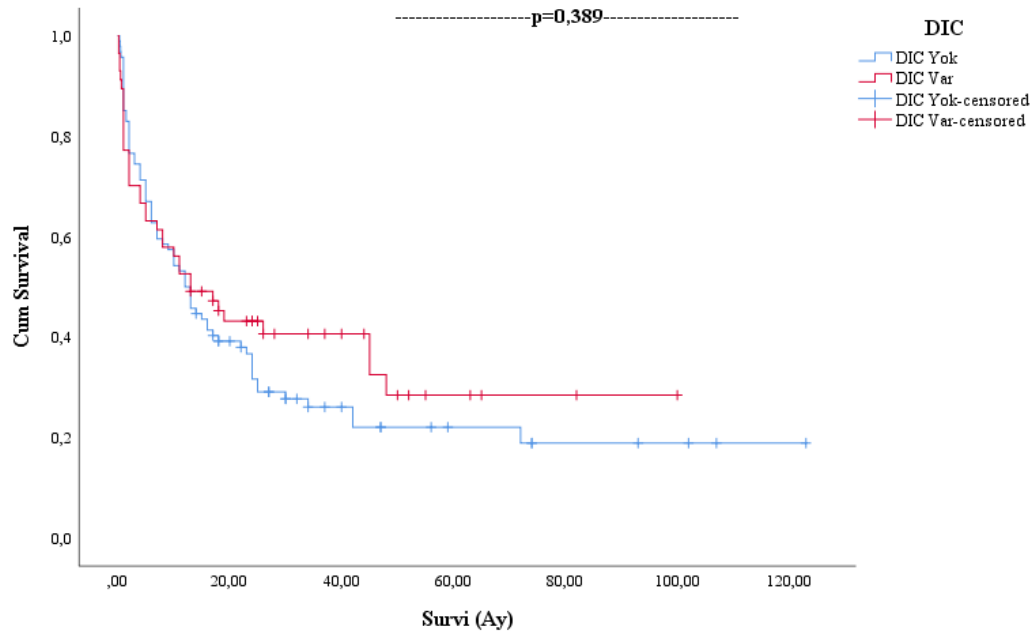
DİK varlığına göre Komorbidite sayısı ($p=0,148$) ve Komorbidite türleri ($p>0,05$) açısından anlamlı fark görülmemiştir. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. DİK Varlığına Göre Komorbidite

Değişkenler (n=151)	DİK Yok	DİK Var	p
Komorbidite Sayısı	2(1-3)	1(1-3)	0,148
Komorbidite Türleri			
Hipertansiyon	37(39,4)	19(33,3)	0,569
Diyabetes Mellitus	17(18,1)	12(21,1)	0,814
Hiperlipidemi	19(20,2)	7(12,3)	0,303
KOAH/Astım	19(20,2)	5(8,8)	0,102
Depresyon/Psikoz	11(11,7)	10(17,5)	0,445
Koroner Arter Hastalığı	14(14,9)	5(8,8)	0,397

Genel sağkalım süresi 37 aydır. M3 Alt Tipinde yer alan hastalarda sağkalım süresi (55 ay), M3 dışı Alt Tip grubundaki hastalarda ölçülen sağkalım süresine (30 ay) göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0,001$, Grafik 4.3). DİK varlığı ise sağkalım süresi üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır ($p=0,389$)

Grafik 4.3. Tüm Hastalarda DİK Parametresine İlişkin Sağkalım Eğrisi



Tablo 4.8’de AML Alt Tipi ve DİK Varlığı parametrelerinin mortaliteyi etkileyen birer prognostik faktör olup olmadığını belirlemek amacı ile yapılan tek değişkenli Cox Regresyon Analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda AML Alt Tipi parametresinin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu görülmüştür ($p=0,001$). M3 Dışı Alt Tiplerden birine sahip olan hastalarda hayatını kaybetme ihtimali 3,233 kat artmaktadır. DİK varlığı ise mortaliteyi anlamlı şekilde etkileyen bir faktör olarak görülmemiştir ($p=0,401$).

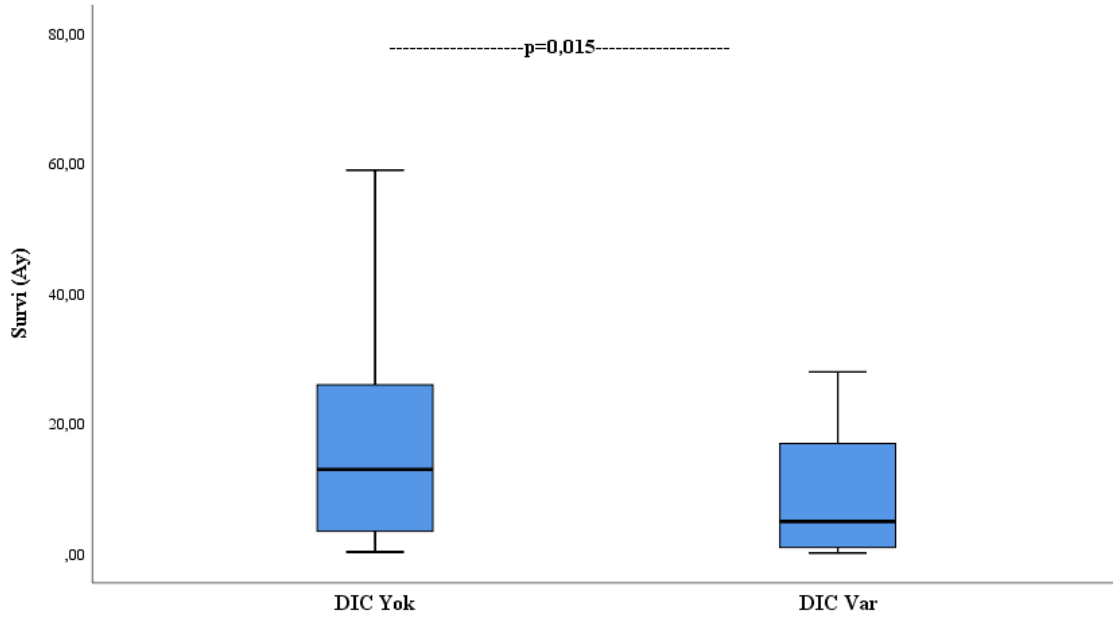
Tablo 4.8: Tüm Hastalarda Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Bulguları

Değişkenler	HR (%95 GA)	p^C
AML Alt Tipleri		0,001
M3 Alt Tipi	1	
M3 Dışı Alt Tipler	3,233(1,568-6,666)	
DİK		0,401
DİK Yok	1	
DİK Var	0,841(0,562-1,259)	

^cCox Regresyon Analizi

M3 dışı AML alt tipi hastaları arasında DİK görülenlerin sağkalım süresi, bu hasta grubunda DİK görülmeyenlerin sağkalım süresine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,015$; Grafik 4.4). Tedavi süresi ise M3 dışı AML hastalarında DİK varlığına göre istatistiki açıdan herhangi bir farklılık göstermemiştir ($p=0,347$).

Grafik 4.4. M3 Dışı Alt Tipler Grubu Hastalarda DİK Varlığına Göre Sağkalım



5. TARTIŞMA

Akut miyeloid lösemi 60 yıl öncesinde tedavi edilemeyen bir tabloyken günümüzde tedavi indüksiyon-konsolidasyon rejimleri ve kemik iliği nakli gibi yaklaşımlarla tedavi edilebilir ve kür sağlanabilir hale gelmiştir. Bununla birlikte, güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen AML prognozu kötü bir hastalıktır.[79] 60 yaş altı hastaların ancak %35-40; 60 yaş üstü hastaların %5-15'i 5 yıllık sağkalım elde edilebilmektedir.[80]

Sağkalım açısından hastalık gidişatını öngörmek önem arz etmektedir. Bu açıdan hastalık çeşitli sınıflandırmalarda alt tiplere ayrılmış ve prognostik faktörler belirlenmiştir. Yeni prognostik faktörlerin tanımlanması sağkalım açısından olumlu sonuçlara zemin hazırlayabilir.

AML hastalığı seyrinde çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlardan biri olan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) kür oranı düşük bir tablodur ve mortaliteyle ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Metastatik adenokanser ve akut promiyelositik lösemi vakalarının %62'lik kesiminde DİK görülebileceği bildirilmiştir.[81] Ancak AML seyrinde DİK'in mortalite üzerindeki etkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı tanı anında DİK varlığının genel sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

Paterno ve arkadaşlarının İtalya'da 2010-2022 yılları arasında retrospektif olarak yürüttüğü bir çalışmada 351 non-M3 hasta değerlendirilmiştir. Medyan takip süresi 72 ay olan hastalar arasında aşikar DİK saptanan grupta 30 ,60 ,90, 120 günlük sağkalım anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. ($p<0,001$) [82]

Zhong ve arkadaşlarının Çin' de 2013-2022 yılları arasında 503 AML Non-M3 hastayı içeren çok merkezli retrospektif çalışmasında; CDSS skorundaki her 1 puanlık artışın 60 günlük mortaliteyi %66 artırdığı, CDSS skor $\geq$ 6 olanlarda ise 60 günlük mortalitenin %186 oranında arttığı tespit edilmiştir. ($p<0,0001$) [83]

Patel ve arkadaşları 2016-2019 arasında ABD'de çalışmada 2583 M3 hasta değerlendirilmiş. 485'i DİK'li, 2098'i DİK olmayan gruplar arasında sağkalım, hastane kalış süresi ve maliyet bakımından karşılaştırılmıştır. DİK olan grupta tüm parametrelerde sonuçlar daha olumsuz bulunmuştur.[84]

Chu T ve Mitrovic'in çalışmalarında DİK skoru >6 olan hastaların erken mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [85,86]

Literatürde AML hastalarında DİK'in sağkalım üzerine etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda genellikle yalnızca M3 hastaları ya da yalnızca Non-M3 hastaları içermektedir. Tüm AML hastalarını kapsayan bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Çalışmamızda M3 hastalar (n=23; medyan tanı yaşı 47), Non-M3 hastalara göre (n=128; medyan tanı yaşı 63,5) daha genç yaşta rastlanmıştır. (p<0,001)

Bu da literatürle uyumludur. Cinsiyet açısından M3 hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,120). Literatürde erkeklerde daha sık görülmesine rağmen bu farkın saptanmamasının nedeni örneklem küçüklüğü olabilir.

M3 AML ve Non-M3 AML gruplar arasında, tanı anında hastaların performans skorları, tanı sonrası 30 günlük tromboembolik hadiseler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (p> 0,05) Anlamlı farkın saptanmamasında tanı için radyolojik görüntülemelere dayanılması, postmortem incelemelerinden faydalanılmamış olması bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

M3 AML hasta grubunun daha genç yaşta görülmesi nedeniyle daha az komorbidite eşlik etmesi beklenmektedir. Buna rağmen eşlik eden komorbidite sayısı ve türü bakımından M3 ve Non-M3 AML arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p>0,05)

M3 AML hastalarının ortalama sağkalım süresi 26 ay, Non-M3 AML hastaların ise sağkalım süresi 10,5 ay saptanmış; M3 AML de sağkalım süresi anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. (p<0,003) (HR: 3,233) DİK daha sık rastlanmasına rağmen AML M3 hastalarında genel sağkalım daha iyi beklenmektedir.[87]

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranları M3 AML için %50, Non-M3 AML için %18 olarak saptanmış; M3 AML hastalarının sağkalımı belirgin şekilde daha iyi bulunmuştur.[83] Bu fark, M3 AML' ye özgü tedaviler olan ATRA ve ATO'ya daha iyi yanıt alınması ve bu tedavilerin daha az toksik olması ile açıklanmıştır.[88]

Aşıkâr DİK saptanan hastaların medyan yaşı 54, DİK olmayanların medyan yaşı 64'tür (p=0,020) Literatürde yaşla birlikte DİK riskinin arttığı belirtilmiştir. [89]

Kalaivani ve arkadaşları çalışmasında 2021 yılında hastane yatışı olan 549 DİK tanılı hastada yaptığı analizde, hastaların medyan yaşı 59, güven aralığı 55,9-62,13 arasında saptanmıştır. Çalışmamızda DİK'in daha genç grupta görülmesinin, M3 AML hastaların aşıkâr DİK grubunda yoğunlaşmasıyla açıklanabilir. 23 M3 hastasının %87'sinde DİK saptanmıştır, bu hastalar aşıkâr DİK grubunun %35'ini oluşturmuştur.

DİK olan ve DİK olmayan gruplar; cinsiyet, tedavi yoğunluğu, ECOG skoru, tromboemboli komorbidite sayısı ve türü, ortalama takip süresi, genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. (p>0,05) Literatürde komorbidite indeksi yüksek hastalarda DİK riski artmıştır; çalışmamızda farkın saptanmamasının nedeni örneklem küçüklüğü ve gruplar arasında M3/Non-M3 karışıklığı olabilir.

DİK olan hastalarda 30 günlük kanama riski %9, DİK olmayanlara göre %4 anlamlı olarak yüksek çıkmıştır(p=0,032) Literatürde DİK ile kanama arasındaki ilişki sıklıkla

vurgulanmıştır. Bununla birlikte literatürde DİK'te kanama çalışmamıza göre daha sık izlenmiştir.

Katsumara ve arkadaşlarının 1989-1992 yılları arası postmortem 87 DİK tanılı hastada yaptığı çalışmada 51 vakada (%58,9) makroskopik tromboembolizm ve 6 vakada infarkt, mikroskopik fibrin trombüsler 43 vakada (%49,3) mikroskopik tromboembolizm 45 vakada (%51,7) görülmüş kontrol grubuna göre tromboz riski anlamlı olarak artmış saptanmıştır. [90] Çalışmamızda DİK olan ve olmayan grup arasında 30 günlük tromboemboli açısından anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0,0536$) Bunun nedeni veri setine sadece belirli klinik olayların dahil edilmesi (DVT, pulmoner embolizm gibi makrotromboemboli) ve postmortem incelemelerin yer almaması olabilir.

Çalışmamızda ISTH DİK skoru esas alınmış olup; DİK skoru $4 \geq$ ve $4 <$ olan AML tanılı hastalar karşılaştırılmıştır. Aşıkâr DİK grubunda ($n=57$) sağkalım süresi 13 ay, DİK olmayan grupta ($n=94$) ise 12,5 ay bulunmuş, aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,097$) Anlamlı fark bulunmamasında M3 ve Non-M3 hastaların birlikte değerlendirilmesinin etkili olabileceği düşünülmektedir. M3 AML alt tipli 23 hastanın ISTH DİK skoru, Non-M3 128 hastaya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p=0,001$). Literatüre uygun olarak M3 alt tipinde DİK anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.[84]

Laboratuvar verileri açısından DİK grubunda LDH ve WBC değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum blast yükü ve hücre yıkımı ile ilişkili olabilir.

Major kanama DİK li hastalarda %5-12 arasında bildirilmiştir; çalışmamızda ise bu oran %23,1 olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu oranın yüksek saptanmasında örneklem küçüklüğü neden gösterilebilir. [91,92]

Yalnızca Non-M3 hastalar arasında yapılan analizde; aşıkâr DİK grubu ($n=37$) ile DİK olmayan grup ($n=91$) arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. DİK olmayan grupta ortalama sağkalım 13 ay iken, DİK grubunda 5 ay olarak saptanmıştır ($p=0,015$). DİK'e zemin hazırlayan sepsis gibi komorbiditelerin varlığı ve DİK nedeni kanama, tromboz gibi komplikasyonlar nedeniyle DİK olan hastaların sağkalımının olumsuz etkilendiği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı ise retrospektif planlanması tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması olarak sayılabilir sonuç olarak AML'de DİK'in genel sağkalım üzerine etkisi incelemede prognostik bir faktör olabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Akut Miyeloid Lösemi sık görülen önemli mortalite ve morbidite yaratan bir hastalıktır. Hastalık tedavi takibinde gelişmeler olmasına rağmen sağkalım oranları düşüktür. Yeni risk faktörlerinin tanımlanması ve komplikasyonların yönetimi önem arz etmektedir.

AML'ye eşlik edebilecek sık komplikasyonlardan birisi de DİK'tir. DİK tedavi oranı düşük bir tablo olmasına rağmen AML'de mortaliteye etkisi üzerine az sayıda çalışma mevcuttur.

Kliniğimize başvuran 151 olgunun dahil edildiği çalışmamızda hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, tanı tarihleri, laboratuvar değerleri, toplam sağkalım süreleri, DİK skorları ISTH 'a göre hesaplanmış olup M3 AML, Non M3 AML alt tiplerine göre kaydedildi.

Tüm AML hastaları içinde genel sağkalım süreleri açısından aşikar DİK olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yalnızca Non-M3 hastalar içinde aşikar DİK olan ve olmayan gruplar arasında, genel sağkalım süresi aşikar DİK grubunda anlamlı olarak kısa saptandı.

ISTH DİK skorunun AML yönetiminde prognozu öngörmesi açısından klinik, moleküler, sitogenetik risk faktörlerinin randomize edildiği çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ISTH DİK skoru, AML' de sağkalım

7. ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia is a common disease that causes significant mortality and morbidity. Despite advancements in disease treatment and monitoring, survival rates remain low. Identification of new risk factors and management of complications are of critical importance. One of the common complications that may accompany AML is Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). Although DIC has a low treatment rate, there are few studies on its impact on mortality in AML.

In our study, which included 151 cases admitted to our clinic, patient data were retrospectively reviewed. Demographic data, diagnosis dates, laboratory values, overall survival times, and DIC scores according to ISTH criteria were recorded and categorized as M3 AML or Non-M3 AML subtypes.

Among all AML patients, there was no significant difference in overall survival times between those with and without overt DIC. However, in the Non-M3 subgroup, the overall survival time was found to be significantly shorter in the group with overt DIC.

In order to assess the prognostic value of the ISTH DIC score in AML management, multicenter prospective studies with randomized clinical, molecular, and cytogenetic risk factors are needed.

Keywords: ISTH DIC score, survival in AML

8.KAYNAKLAR

1. Miraki-Moud F, Anjos-Afonso F, Hodby KA, Griessinger E, Rosignoli G, Lillington D, Jia L, Davies JK, Cavenagh J, Smith M, Oakervee H, Agrawal S, Gribben JG, Bonnet D, Taussig DC. Acute myeloid leukemia does not deplete normal hematopoietic stem cells but induces cytopenias by impeding their differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13;110(33):13576-81. doi: 10.1073/pnas.1301891110. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23901108; PMCID: PMC3746910.
2. Rutella S, Vadakekolathu J, Mazziotta F, Reeder S, Yau TO, Mukhopadhyay R, Dickins B, Altmann H, Kramer M, Knaus HA, Blazar BR, Radojcic V, Zeidner JF, Arruda A, Wang B, Abbas HA, Minden MD, Tasian SK, Bornhäuser M, Gojo I, Luznik L. Immune dysfunction signatures predict outcomes and define checkpoint blockade-unresponsive microenvironments in acute myeloid leukemia. *J Clin Invest*. 2022 Nov 1;132(21):e159579. doi: 10.1172/JCI159579. PMID: 36099049; PMCID: PMC9621145.
3. Khaldoyanidi S, Nagorsen D, Stein A, Ossenkoppele G, Subklewe M. Immune Biology of Acute Myeloid Leukemia: Implications for Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 10;39(5):419-432. doi: 10.1200/JCO.20.00475. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33434043; PMCID: PMC8078464.
4. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, Noppeney R, Schäfer-Eckart K, Krause SW, Hänel M, Herbst R, Kunzmann V, Einsele H, Jost E, Brümmendorf TH, Scholl S, Hochhaus A, Neubauer A, Sohlbach K, Fransecky L, Kaufmann M, Niemann D, Schaich M, Frickhofen N, Kiani A, Heits F, Krümpelmann U, Kaiser U, Kullmer J, Wass M, Stölzel F, von Bonin M, Middeke JM, Thiede C, Schetelig J, Berdel WE, Ehninger G, Baldus CD, Müller-Tidow C, Platzbecker U, Serve H, Bornhäuser M. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020 Aug 13;136(7):823-830. doi: 10.1182/blood.2019004583. PMID: 32496541.
5. Bertoli S, Bérard E, Huguet F, Huynh A, Tavitian S, Vergez F, Dobbstein S, Dastugue N, Mansat-De Mas V, Delabesse E, Duchayne E, Demur C, Sarry A, Lauwers-Cances V, Laurent G, Attal M, Récher C. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2618-26. doi: 10.1182/blood-2012-09-454553. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23365464.
6. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):712-728.
7. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa

- V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon SS, Jang JH, Yeh SP, Turgut M, Hong WJ, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971. PMID: 32786187.
8. Šibíková M, Živný J, Janota J. Cell Membrane-Derived Microvesicles in Systemic Inflammatory Response. *Folia Biol (Praha)*. 2018;64(4):113-124. doi: 10.14712/fb2018064040113. PMID: 30724157.
 9. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al; PROWESS Sepsis Study Group. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative microorganism [ISRCTN74215569]. *Crit Care*. 2004;8(2):R82-R90.
 10. O'Sullivan JM, Preston RJ, O'Regan N, O'Donnell JS. Emerging roles for hemostatic dysfunction in malaria pathogenesis. *Blood*. 2016;127(19):2281-2288.
 11. Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML). National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> (Accessed on January 10, 2024).
 12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbuget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031.
 13. Hartmut Döhner, Courtney D. DiNardo, Frederick R. Appelbaum, Charles Craddock, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Lucy A. Godley, Robert P. Hasserjian, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Yasushi Miyazaki, Dietger Niederwieser, Gert Ossenkoppele, Christoph Röllig, Jorge Sierra, Eytan M. Stein, Martin S. Tallman, Hwei-Fang Tien, Jianxiang Wang, Agnieszka Wierzbowska, Andrew H. Wei, Bob Löwenberg; Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood* 2024; 144 (21): 2169–2173. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2024025409>
 14. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Wierda W, Pierce S, Shan J, Estey E. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1090-8. doi: 10.1002/cncr.21723. PMID: 16435386.

15. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007; 92:1389.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
17. Rory M. Shallis, Rong Wang, Amy Davidoff, Xiaomei Ma, Amer M. Zeidan, Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges, *Blood Reviews*, Volume 36, 2019, Pages 70-87,
18. C.Y.A. Yi, H.M. Kantarjian, G. Garcia-Manero, W.G. Wierda, G. Borthakur, A. Quintas-Cardama, *et al.* Comparing outcomes of patients with secondary AML: treatment-related MDS/AML, AML secondary to myeloproliferative neoplasms (t-MPN), and AML with prior malignancies
19. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF., German-Austrian AMLSG. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2137-45.
20. Chelghoum Y, Danaïla C, Belhabri A, Charrin C, Le QH, Michallet M, Fiere D, Thomas X. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1621-7.
21. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2008 Mar 15;122(6):1418-21. doi: 10.1002/ijc.23176. PMID: 18027857.
22. [19]Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997 Oct;11(10):1661-4. doi: 10.1038/sj.leu.2400783. PMID: 9324286.
23. Klco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer*. 2021 Feb;21(2):122-137. doi: 10.1038/s41568-020-00315-z. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33328584; PMCID: PMC8404376.
24. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7):1800-16. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1800. PMID: 7602369.
25. Choi EK, Ha HK, Park SH, Lee SJ, Jung SE, Kim KW, Lee SS. Granulocytic sarcoma of bowel: CT findings. *Radiology*. 2007 Jun;243(3):752-9. doi: 10.1148/radiol.2433060747. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446522.
26. Seok JH, Park J, Kim SK, Choi JE, Kim CC. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Feb;194(2):485-9. doi: 10.2214/AJR.09.3086. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Mar;194(3):554. PMID: 20093613.
27. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults:

- 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867. PMID: 35797463.
28. Nur S, Anwar M, Saleem M, Ahmad PA. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995 Aug;55(2):78-82. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb01813.x. PMID: 7628593.
 29. Jain A, Lad D, Malhotra P, Bommannan K. Acute promyelocytic leukaemia: looking through 'gums'. *BMJ Case Rep*. 2016 Nov 30;2016:bcr2016217457. doi: 10.1136/bcr-2016-217457. PMID: 27903578; PMCID: PMC5174809.
 30. Schiffer CA, Stone RM. Morphologic Classification and Clinical and Laboratory Correlates. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
 31. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55. PMID: 7165009.
 32. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, Puig B, Gastaut JA, Maraninchi D, Vey N. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1376-83. doi: 10.1002/cncr.22537. PMID: 17326052
 33. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1916-24. doi: 10.3324/haematol.2012.066100. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22773600; PMCID: PMC3590098.
 34. Østgård LS, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, Dufva IH, Nørgaard M. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015 Mar;29(3):548-55. doi: 10.1038/leu.2014.234. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092141.
 35. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 112:109.
 36. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Class CA, et al. Outcomes of acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes depend on diagnostic criteria and therapy. *Am J Hematol* 2020; 95:612.
 37. Hartmut Döhner, Andrew H. Wei, Frederick R. Appelbaum, Charles Craddock, Courtney D. DiNardo, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Lucy A. Godley, Robert P. Hasserjian, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Yasushi Miyazaki, Dietger Niederwieser, Gert Ossenkoppele, Christoph Röllig, Jorge Sierra, Eytan M. Stein, Martin S. Tallman, Hwei-Fang Tien, Jianxiang Wang, Agnieszka Wierzbowska, Bob Löwenberg; Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–1377. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
 38. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, James W. Vardiman, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid

neoplasms and acute leukemia, *Blood*, Volume 127, Issue 20, 2016, Pages 2391-2405, ISSN 0006-4971,

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

39. Mantha S, Goldman DA, Devlin SM, Lee JW, Zannino D, Collins M, Douer D, Iland HJ, Litzow MR, Stein EM, Appelbaum FR, Larson RA, Stone R, Powell BL, Geyer S, Laumann K, Rowe JM, Erba H, Coutre S, Othus M, Park JH, Wiernik PH, Tallman MS. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. *Blood*. 2017 Mar 30;129(13):1763-1767. doi: 10.1182/blood-2016-10-747170. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28082441; PMCID: PMC5374291.
40. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, Lee JL, Lee GW, Lee JH, Park JH, Kim DY, Lee WS, Ryoo HM, Hyun MS, Kim HJ, Min YJ, Jang YE, Lee KH; Cooperative Study Group A for Hematology. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3832-41. doi: 10.1182/blood-2011-06-361410. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828126.
41. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:454.
42. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401:1571.
43. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv* 2022; 6:5345.
44. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn JY, Récher C, Chilton L, Moorman AV, Burnett AK. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):986-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5. Epub 2014 Jul 6. PMID: 25008258; PMCID: PMC4137593.
45. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223-32. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19230772; PMCID: PMC4086808.
46. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon SS, Jang JH,

- Yeh SP, Turgut M, Hong WJ, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971. PMID: 32786187.
47. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh SP, Daigle SR, Hui J, Pandya SS, Gianolio DA, de Botton S, Döhner H. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1519-1531. doi: 10.1056/NEJMoa2117344. PMID: 35443108.
 48. Lin M, Chen B. Advances in the drug therapies of acute myeloid leukemia (except acute promyelocytic leukemia). *Drug Des Devel Ther*. 2018 Apr 30;12:1009-1017. doi: 10.2147/DDDT.S161199. PMID: 29750014; PMCID: PMC5933364.
 49. Keating S, de Witte T, Suci S, Willemze R, Hayat M, Labar B, Resegotti L, Ferrini PR, Caronia F, Dardenne M, Solbu G, Petti MC, Vegna ML, Mandelli F, Zittoun RA. The influence of HLA-matched sibling donor availability on treatment outcome for patients with AML: an analysis of the AML 8A study of the EORTC Leukaemia Cooperative Group and GIMEMA. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Br J Haematol*. 1998
 50. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, et al. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32:288.
 51. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol*. 2004 Jul;11(4):272-277.
 52. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden, Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti, 1998:588-620.
 53. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. IV. Basım. Ankara: Öncü Basımevi; 2008;783-788.
 54. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515-23.
 55. Chan AK, Paredes N. The coagulation system in humans. *Methods Mol Biol*. 2013;992:3-12. doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_1.
 56. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-236.
 57. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327-358.
 58. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017;129(10):1357-1367.
 59. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res*. 2017;151(suppl 1):S56-S60.
 60. Thachil J. The Elusive Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation: Does a Diagnosis of DIC Exist Anymore? *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):100-107.

61. Ciftciler R, Haznedaroglu IC, Aksu S, Ozcebe O, Sayinalp N, Malkan UY, Buyukasik Y. The factors affecting early death in newly diagnosed APL patients. *Open Med (Wars)* 2019;14:647–652.
62. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):712-728.
63. Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol.* 2014;100:27–37.
64. Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:153–163.
65. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44
66. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851.
67. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med.* 1979 Oct;67(4):557-63. doi: 10.1016/0002-9343(79)90225-0. PMID: 495626.
68. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977 Jan;56(1):1-37. PMID: 834136.
69. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med.* 2016 Nov;36(6):505-12. doi: 10.3343/alm.2016.36.6.505. Erratum in: *Ann Lab Med.* 2017 Jan;37(1):95. doi: 10.3343/alm.2017.37.1.95. PMID: 27578502; PMCID: PMC5011102.
70. Di Nisio M, Thachil J, Squizzato A. Management of disseminated intravascular coagulation: a survey of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Res.* 2015 Aug;136(2):239-42. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.022. Epub 2015 May 23. PMID: 26033399.
71. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010 Jan;125(1):6-11. doi: 10.1016/j.thromres.2009.08.017. Epub 2009 Sep 25.
72. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Oct 17;286(15):1869-1878.
73. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med.* 1991 Nov 28;325(22):1565-1568.
74. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2416-2421.
75. Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E and Keating M:

- A phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 86: 2246-2251, 1999.
76. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, *et al*: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369: 111-121, 2013.
 77. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Jacomo RH, Gutiérrez-Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, *et al*: Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the international consortium on APL. *Blood* 121: 1935-1943, 2013.
 78. Dayama A, Dass J, Seth T, Mahapatra M, Mishra PC and Saxena R: Clinico-hematological profile and outcome of acute promyelocytic leukemia patients at a tertiary care center in North India. *Indian J Cancer* 52: 309-312, 2015.
 79. Mrozek K, Kohlschmidt J, Blachly JS, *et al*. Outcome prediction by the 2022 European LeukemiaNet genetic-risk classification for adults with acute myeloid leukemia: an Alliance study. *Leukemia*. 2023; 37(4): 788-798. doi:10.1038/s41375-023-01846-8
 80. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1136-52. doi: 10.1056/NEJMra1406184. PMID: 26376137.
 81. Slofstra SH, Spek CA, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol J*. 2003;4(5):295-302. doi: 10.1038/sj.thj.6200263. PMID: 14502252.
 82. Paterno G, Palmieri R, Tesei C, Nunzi A, Ranucci G, Mallegni F, Moretti F, Meddi E, Tiravanti I, Marinoni M, Page C, Fagiolo S, Buzzatti E, Secchi R, Gurnari C, Maurillo L, Buccisano F, Venditti A, Del Principe MI. The ISTH DIC-score predicts early mortality in patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia. *Thromb Res*. 2024 Apr;236:30-36. doi: 10.1016/j.thromres.2024.02.017. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38387301.
 83. Zhong H, Chen X, Xiao D, Luo S, Ji Y, Xiao Z. Association of CDSS score and 60-day mortality in Chinese patients with non-APL acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Oct;56(3):423-432. doi: 10.1007/s11239-023-02850-6. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37353672; PMCID: PMC10439046.
 84. Nur S, Anwar M, Saleem M, Ahmad PA. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995 Aug;55(2):78-82. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb01813.x. PMID: 7628593.
 85. Chu T, Wang H, Lv X, Qi J, Tang Y, Fan Y *et al* (2021) Investigation of fibrinogen in early bleeding of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Platelets* 32(5):677–683
 86. Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A, Kurtovic NK, Sretenovic A, Elezovic I *et al* (2013) International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 30(1):478

87. Falanga A, Barbui T. Coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol.* 2001;106:43-51.
88. Randolph TR. Acute promyelocytic leukemia (AML-M3)--Part 1: Pathophysiology, clinical diagnosis, and differentiation therapy. *Clin Lab Sci.* 2000 Spring;13(2):98-105. PMID: 11066455.
89. Kalaivani Babu, Srinishant Rajarajan, Jayalekshmi Jayakumar, Sruthi P Ramanan, Nithya Ramesh, Sripada Preetham Kasire, Charmi Bhanushali, Eiraj Khan, Kriti Dhamija, Amit Correa, Sanobar Nusrat, Adanma Anji Ayanambakkam Attanathi, Arya Mariam Roy, Asmi Chattaraj, Alexander Helfand; Demographic Analysis of Adult Patients with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Admitted to Hospitals in 2021. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 5501.
90. Katsumura Y, Ohtsubo K. Incidence of pulmonary thromboembolism, infarction and haemorrhage in disseminated intravascular coagulation: a necroscopic analysis. *Thorax.* 1995 Feb;50(2):160-4. doi: 10.1136/thx.50.2.160. PMID: 7701455; PMCID: PMC473913.
91. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al; Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest.* 2004;125(6):2206-2216.
92. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med.* 2005;33(2):341-348.