T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT

İLERİ YAŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA SARKOPENİ VE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Buse EKİCİ

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgisi ve ilgisi ile bana her zaman destek olan çok değerli tez hocam Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT'e, öğrencilik yıllarımdan itibaren bize tecrübeleriyle yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'e, iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemize katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL olmak üzere tüm hocalarıma, tez süreci boyunca bana destek olan Uzm. Dr. Ufuk Demirci'ye, asistanlık süreci boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük katkısı olan desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen çok sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

- **AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANIMI 2**
- **EPİDEMİYOLOJİ 2**
- **ETİYOLOJİ 3**
- **SINIFLAMA 5**
- **PROGNOSTİK FAKTÖRLER 7**
- **KLİNİK BULGULAR 8**
- **TANI 9**
- **TEDAVİ 11**
- **FEBRİL NÖTROPENİ 14**
- **SARKOPENİ 14**

GEREÇ VE YÖNTEM 21

BULGULAR 23

TARTIŞMA 33

SONUÇLAR 43

ÖZET 45

SUMMARY 47

KAYNAKLAR 49

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AKİT : Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu
AML : Akut Myeloid Lösemi
APTT : Activated Partial Thromboplastin Time
ASMM : Appendicular Skeletal Muscle Mass
ASXL : Additional Sex-combs Like
BIA : Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
cMPO : Sitoplazmik Myeloperoksidaz
CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)
CRP : C-Reaktif Protein
DEXA : Dualenergy-X-Ray-Absorptiometry
DNMT : DNA Metitransferaz
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
ELN : European Leukemia Net
EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People
EZH2 : Enhancer of zeste homolog 2
FAB : French-American-British
F-A-C-S : Find-Assess-Confirm-Severity
IDH : İzositrat dehidrogenaz
IGF1 : İnsulin Like Growth Factor-1
IL-6 : İnterlökin-6

KFPB **:** Kısa Fiziksel Performans Batarya Testi

KGD **:** Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

MDS **:** Myelodisplastik Sendrom

MR **:** Manyetik Rezonans

OKİT **:** Otolog Kemik İliği Transplantasyon

PT **:** Protrombin Time

SMI **:** Skeletal Muscle Mass Index

SMM **:** Skeletal Muscle Mass

TET **:** Ten eleven translocation

TNF-alfa **:** Tümör Nekroz Faktör Alfa

TUG **:** Timed-Up-And-Go Test

WHO **:** World Health Organization

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut myeloid lösemi (AML), hematopoietik öncül hücrelerde olgunlaşmada bozulma sonucunda ortaya çıkan ve kemik iliğinde normal kemik iliği hücrelerinin yerini olgunlaşmamış myeloid hücrelerin alması ile karakterize, geniş alt tipleri bulunan malign hematolojik bir hastalıktır. AML, yetişkinlerde görülen en sık akut lösemi alt tipidir (1). AML insidansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Sağ kalım ise yine yaş ile birlikte belirgin ölçüde değişmekte olup, 65 yaş altındaki hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %34,4 iken 65 yaş üzeri hastalarda %4,3 bulunmuştur (2).

Çoğu hastada aşikar bir etiyoloji saptanamamakla birlikte AML gelişiminde rol oynayan birçok çevresel ve genetik faktör tanımlanmıştır. Prognozun belirlenmesi, hastalığın seyri ve ortalama yaşam süresinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Artan yaş ve düşük performans durumu en önemli kötü prognoz faktörlerindendir. Yapılan çalışmalar sonucunda gün geçtikçe artan sayıda sitogenetik ve moleküler mutasyonlar saptanmakta olup bunların bir kısmı hastalık risk sınıflandırılmasında aktif olarak kullanılmaktadır.

Akut myeloid lösemi hastalarında klinik bulgular değişkendir. AML'nin klinik belirti ve bulguları genellikle hastalığa özgün değildir. AML tanısında tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği biyopsisi, histokimyasal çalışmalar, sitogenetik ve moleküler çalışmalar kullanılmaktadır.

Akut myeloid lösemi sınıflamasında tarihsel olarak French-American-British (FAB) yanında günümüzde güncellenmekte olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) sınıflamaları kullanılmaktadır. FAB sınıflamasında AML tanısı için kemik iliğinde en az bulunması gereken malin hücre oranı %30 olarak kabul edilirken, güncel DSÖ sınıflamasında %20 olarak kabul edilmektedir.

Seçilecek tedavi rejimi hastanın yaşı, performans durumu, ek komorbid hastalıkları ve risk kategorisi göz önüne alınarak belirlenmekte ve bireyselleştirilmektedir.

Sarkopeni; fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendromdur. Tıbbi tanımında yaş ile ilişkilendirilmekte, fizyolojik ancak geridönüşsüz bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Sarkopeni sıklığı yaş ile birlikte artış göstermektedir.

30 meta-analiz çalışmasının derlendiği bir çalışmada kanser hastalarında sarkopeninin artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sarkopeninin özellikle gastrointestinal sistem kanserleri, baş-boyun kanserleri, akciğer kanseri ve over kanserinde daha kötü ortalama sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. 65 yaş üzeri sarkopenik hastalarda tekrarlayan hastane yatışlarının daha fazla olduğu bulunmuştur (3).

Bu çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Servisinde takip edilen ileri yaşta AML tanılı hastalarda sarkopeni varlığının lösemi takip ve tedavi süreci boyunca değişimini ortaya koymaya çalıştık. Hastaların yaş, cinsiyet, narkotik kullanımı, tanı anındaki laboratuvar değerleri, transfüzyon gereksiniminin olup olmadığı, ECOG ve Karnofsky performans skoru, invaziv fungal enfeksiyon ve febril nötropeni öyküsü varlığı incelenerek çalışma sonucunda saptanan bulguların sarkopeni gelişimi ve şiddeti üzerine etkisini belirlemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANIMI

Akut myeloid lösemi (AML), hematopoietik öncül hücrelerde meydana gelen kromozomal yeniden düzenlemeler ve multiple gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkan değişken habis hematolojik bir hastalıktır (4).

Hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinde değişim ve olgunlaşma aşamasında meydana gelen patolojik değişikliklerin ağır basması ve kalıcı olması sonucunda normal kemik iliği hücrelerinin yerini olgunlaşmamış myeloid hücreler (blast) alır. Bu hücrelerin kemik iliği, periferik kan veya diğer organlarda birikimi sonucunda sistemik bulgular oluşabilir ve AML hastaları oluşan komplikasyonlar nedeni ile farklı klinik tablolar ile başvurabilirler.

EPİDEMİYOLOJİ

Akut myeloid lösemi, erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup erişkin yaş lösemilerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (5).

Akut myeloid lösemi yıllık insidansı yaklaşık 4,3/100.000 olup her geçen yıl arttığı bildirilmektedir (1).

Akut myeloid lösemi insidansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. 2000-2004 yılları arasında ABD'de yapılan çalışma sonucunda 65 yaş altında AML insidansı 1,8/100.000 iken, 65 yaş ve üzerindeki yaşlarda insidansın 17/100.000'ye kadar çıktığı saptanmıştır. AML medyan tanı yaşı 65'tir (6). AML hastalarında ortalama ölüm yaşı 72'dir. AML insidansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır.

Beyaz ırkta diğer etnik gruplara göre daha sık görülmektedir(6).

2014-2018 Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre AML'ye bağlı ölüm ise yılda 2,8/100.000 olarak gerçekleşmiştir. Tüm lösemi alt türleri arasında AML'ye bağlı ölümler, lösemiye bağlı ölümlerin en yüksek kısmını (%62) oluşturmaktadır (1).

ETİYOLOJİ

Akut myeloid lösemi tek bir hastalık değildir. Gelişiminde rol oynayan faktörler gerek hastanın kendi özgeçmişindeki olaylar (sistemik tedavi gerektiren hastalıklar) gerek ise de kök hücre hasarına yol açan mutasyonel hadiseler nedeni ile karmaşık biyolojide ve böylece de çeşitlilikte izlenebilecek bir kanserdir. Etiyolojisinde birçok çevresel etken ve genetik faktör rol almaktadır. Aynı zamanda ikincil nedenler olarak diğer hematopoietik kök hücre hastalıkları, radyoterapi ve kemoterapi gösterilebilir. AML etiyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir (6).

Genetik Faktörler

Genetik bozukluklar AML ile ilişkili önemli risk faktörlerindendir. Hastalığın sınıflandırılması ve tedavisine kararda önemli basamağı oluşturmaktadır. AML bazı genetik ve epigenetik faktörler nedeni ile çocukluk yaşlarında ortaya çıkabilir. Down sendromu da bu etkenlerden biri olup, Down sendromu olan çocuklarda AML insidansı 10-20 kat artmaktadır (7).

Akut myeloid lösemi patogenezinde bulunan ilk gelişmeler, karyotipleme ve floresan in situ hibridizasyon yöntemlerinin öncelikli kullanımı nedeni ile kromozomal translokasyonlar ve füzyon onkogenlerinin keşfi oldu. MLL1/KMT2A, CBP/p300, ve NSD1/KMT3B patogenezde sıkça suçlansa da epigenetik faktörlerin ortaya çıkması ile patogenezde daha sık rol alan önemli faktörler ortaya çıktı. Tüm genom sekanslamanın bunda en önemli rolü oynadığı söylenebilir. DNA metiltransferazlarda (DNMT) tekrarlayan mutasyonların, izositrat dehidrogenazların (IDH1/IDH2), metilsistoin dehidrogenazın on-on bir bölgesinde translokasyon ailesinin (TET), Drosophila polikombin kompleksinin insan homologlarının (EZH2) ve ek sex-kombine gen benzerlerinin (ASXL1/2) bulunması tanı, prognoz belirleme ve tedavi seçeneklerinde belirleyici değişkenler olmuştur(8).

Fiziksel ve Kimyasal Faktörler

Akut myeloid lösemi patogenezinde çok sayıda fiziksel ve kimyasal faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Benzen maruziyeti bu konuda suçlanan en önemli faktördür. Bu ilişki ilk kez 1974 yılında Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından ortaya konulmuştur (9).

Radyasyon Etkisi

İyonize radyasyona maruz kalan hastalarda ortaya çıkan DNA hasarı sonucunda doz bağımlı olarak akut lösemiler meydana gelmektedir. Ayrıca terapötik radyasyonun sekonder AML gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (10).

Kemoterapötik Ajanlar

Alkilleyici ajanların (siklofosfamid, melfalan vb.) ve topoizomeraz-2 inhibitörlerinin (etoposid, doksorubisin vb.) tedavi ilişkili akut myeloid lösemide önemli rol almaktadır (11).

Virüsler

Virüslerin, özellikle RNA virüslerinin deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda akut lösemiler de dahil olmak üzere birçok hematolojik maligniteye neden olabileceği saptanmıştır. Virüslere maruziyet sonrası AML riskinin arttığı öne sürülmekle birlikte AML ile doğrudan ilişkilendirilmiş bir virüs çeşidi bulunmamaktadır (6).

İkincil AML

İkincil AML, tüm AML hastalarının %10-30'unu oluşturmaktadır (12). Myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar gibi kök hücre hastalıklarına ikincil AML gelişebildiği bilinmektedir. MDS tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içerisinde %25 oranında AML'ye dönüşebilmektedir. Myeloproliferatif hastalıkların AML'ye dönüşüm riski ise 5 yılda yaklaşık %5 olarak bulunmuştur. Diğer kök hücre hastalıkları olan Paroksismal nokturnal hemoglobinüri ve aplastik anemide de AML riskinin arttığı saptanmıştır (13, 14). AML etyolojisinde rol oynayan etkenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut myeloid lösemi etiyolojisinde rol oynayan etkenler (6)

Genetik hastalıklar	• Down sendromu • Kleinfelter sendromu • Patau sendromu • Ataksi telenjiektazi • Kostman sendromu • Fanconi anemisi • Li-Fraumeni sendromu • Nörofibromatozis • Schwannom sendromu
Fiziksel ve kimyasal faktörler	• Benzen • Pestisitler • Pipobroman benzeri ilaçlar • Sigara • Herbisitler
Radyasyon etkisi	• Terapötik radyasyon • Non-terapötik radyasyon
Kemoterapötik ajanlar	• Alkilleyici ajanlar • Topoizomeraz-2 inhibitörleri • Antrasiklinler • Taksanlar

SINIFLAMA

Akut myeloid lösemiler çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. AML için ilk kez 1976'da geliştirilen ve 1985 yılında revize edilen French-American-British (FAB) sınıflaması günümüzde kullanılmaya devam edilmektedir. FAB sınıflamasına göre AML 8 alt tipe (M0-M7) ayrılmaktadır. FAB sınıflamasına göre lösemiler morfolojik ve histokimyasal boyanma özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama immünfenotipleme, elektron mikroskobik özellikler, sitogenetik, moleküler biyoloji tetkik yöntemlerini ve nadir görülen lösemi tiplerini içermemekte olduğu için günümüzde klinik sınıflamada kullanımı azalmıştır (15). FAB sınıflaması ve görülme yüzdeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. AML'de FAB sınıflaması

Alt Tip	Açıklama	Görülme sıklığı
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi	%5
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi	%15
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi	%25
M3	Akut promiyelositer lösemi	%10
M4	Akut miyelomonositer lösemi	%20
M4E0	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi	%5
M5	Akut monositik lösemi	%10
M6	Akut eritrolösemi	%5

M7	Akut megakaryoblastik lösemi	%5

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından klinik, immünfenotipleme, morfoloji, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler de göz önüne alınarak yeni bir sınıflama yapılmıştır (16).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan AML sınıflamasının FAB sınıflamasından en önemli farklılıklarından birisi FAB sınıflamasında %30 olan kemik iliği blast oranının WHO sınıflamasında %20 olarak kabul edilmesidir. FAB sınıflamasında kemik iliği blast oranı %20-29 arasında olan olgular myelodisplastik sendrom (MDS) olarak kabul edilirken, WHO sınıflamasında bu olgular AML tanısı almaktadır (16).

2022 yılında revize edilen AML WHO sınıflaması Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. AML'de WHO sınıflaması

Tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili AML • t(8;21)(q22;q21.1);RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML • inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB ▪ MYH11 ile birlikte olan AML • PML-RARA ile birlikte olan AML • t(9;11)(p21.3;q23,3); MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML • t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML • inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte olan AML • t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML • BCR-ABL1 ile birlikte olan AML • NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML • Biallelik CEBPA mutasyonları ile birlikte olan AML • RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML
Myelodisplazi ilişkili değişiklikler ile birlikte olan AML
Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar
Başka bir şekilde sınıflandırılamayan AML: AML-NOS • Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML • Maturasyonsuz AML • Maturasyonlu AML • Akut myelomonositik lösemi • Akut monoblastik/monositik lösemi • Saf eritroid lösemi • Akut megakaryoblastik lösemi • Akut bazofilik lösemi • Myelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis
Myeloid sarkom
Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar • Geçici anormal miyelopoez (TAM) • Down sendromu ilişkili myeloid lösemi

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Akut myeloid lösemide prognozun belirlenmesi tam remisyonun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğinin öngörülmesi, hastalığın nüks edip etmeyeceğinin öngörülmesi ve ortalama yaşam süresinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Artan yaş, kötü prognostik faktörler arasındadır. Artan yaş ve düşük performans durumu hem daha düşük tam remisyon oranları hem de azalmış genel sağkalım ile ilişkilidir (17). Tedavi ilişkili AML ve sekonder AML'nin daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (18).

Bilişsel fonksiyon bozukluğu kanser tanısı olan yaşlı hastalarda oldukça sık görülmektedir. Hastaların kanser tedavilerini kullanabilme, tedavi etki ve yan etkileri ile baş edebilme ve ayrıca tedaviye yanıtını etkilemektedir (19).

Güçlü prognostik faktörlerden biri de özellikle yaşlı hastalarda hastanın performans durumudur. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu orta-kötü (> 2) olan hastalar yaştan bağımsız olarak kötü prognoza sahiptir (20).

Eozinofil varlığı iyi prognostik faktörler arasında sayılırken kemik iliği ve çevresel kandaki hücrelerde displazi varlığı kötü prognostik faktörlerden biridir.

Prognozu değerlendirmede ve tedavi seçeneğini belirlemede klinik faktörlerin önemli bir rolü olmasına rağmen sitogenetik değişiklikler tam remisyon oranını ve genel sağ kalımı değerlendirmede daha önemli bir yere sahiptir (21). Özellikle CBF, t(8,21), inv(16) ve t(16;16) iyi sitogenetik risk özelliklerini temsil eder (22).

Akut myeloid lösemide yapılan çalışmalarla birlikte her geçen gün artan sayıda genetik mutasyonlar saptanmaktadır ve bu mutasyonların bir kısmı risk sınıflamasında kullanılmaktadır. European LeukemiaNet (ELN), AML'deki sitogenetik ve moleküler mutasyonları göz önüne alarak üç prognostik risk grubu oluşturmuştur (23). AML' moleküler ve sitogenetik özelliklere göre oluşturulan risk sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: ELN AML risk sınıflaması (21)

Risk grubu	Sitogenetik ve moleküler özellikler
İyi risk grubu	• t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 • inv(16) (p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 • t(15;17)- PML-RARA • Normal sitogenetik: NPM1 pozitif ve FLT-3-ITD negatif • NPM1 pozitif ve FLT-3-ITD düşük allel oranı (<0,5) • İzole biallelik CEBPA mutasyonu
Orta risk grubu	• NPM1 pozitif ve FLT-3-ITD yüksek allel pozitif (≥0,5) • Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) • t(9;11)- MLLT3-KMT2A • Kötü ya da iyi prognoz olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anomaliler
Kötü risk grubu	• Kompleks karyotip (≥3 klonal kromozomal anomali) • Monozomal karyotip • Monozomi 5 veya del(5q); monozomi 7; monozomi 17/abn(17p) • t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlemesi • inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1) • t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 • t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 • Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) • TP53 mutasyonu • Mutant RUNX1 • Mutant ASXL1

KLİNİK BULGULAR

Akut myeloid löseminin klinik belirti ve bulguları genellikle hastalığa özgün değildir. Bulgular çoğunlukla kemik iliğinin olgunlaşmamış myeloid hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu meydana gelen kan sayımındaki değişikliklere bağlı ortaya çıkmaktadır. Hastalar iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma gibi hastalığa özgün olmayan semptomların yanı sıra sıklıkla sitopenilerle ilişkili semptom ve bulgular ile başvurmaktadırlar (24).

Hastalarda anemiyle ilişkili olarak ortaya çıkan halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, çarpıntı, eforla artan nefes darlığı şikayetleri sıklıkla görülmektedir. Trombositopeniye bağlı olarak ortaya çıkan peteşi, ekimoz, epistaksis, diş eti kanamaları da sık görülen bulgular arasındadır. Hastaların tanı anında lökosit sayısı değişkenlik göstermektedir, hastalar tanı anında lökopenik olabileceği gibi AML lökositoz ile de başvurabilmektedir. Lökosit fonksiyon bozuklukları sonucunda hastalarda enfeksiyona yatkınlık, ateş yükseklikleri, febril nötropeni tablosu görülebilmektedir.

Akut myeloid lösemi hastaları olgunlaşmamış myeloid hücrelerin ekstamedüller infiltrasyonu sonucu tutulan organın disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkan semptomlar ile de başvurabilmektedir. Lösemik cilt infiltrasyonları hastaların %13'ünde saptanmış olup AML-M4 VE M5 alt tiplerinde daha sık görülmektedir (25). Santral sinir sistemi tutulumu tanı anında nadir olarak görülmekle birlikte hastalık seyri boyunca meydana gelebilmektedir. Kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi tutulumuna bağlı olarak semptomlar görülebilmektedir.

Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda tanı anında hastaların yaklaşık 1/3'ünde hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanmaktadır. Asif ve arkadaşları (26) tarafından yapılan çalışmada 56 hastanın %39'unda lenfadenopati, %37'sinde hepatomegali, %33'ünde splenomegali saptanmıştır.

Akut myeloid lösemide yüksek tümör yüküne veya kemoterapi tedavisine bağlı olarak tümör lizis sendromu görülebilmektedir. Hastalarda tümör lizis sendromu gelişmesi durumunda hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiper ya da hipokalemi, akut böbrek yetmezliği ve bu tablolara bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar görülebilmektedir (27).

TANI

Akut myeloid lösemi hastalarında klinik değişkendir. Tanısal süreç bazı hastalarda tam kan sayımı ve periferik yayma ile şüphe ederek başlar ve akım sitometri yöntemi ve/veya girişimsel işlem olarak kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile kesinleşir. Hastaların %5'inde alösemik lösemi tablosu mevcut olup periferik yayma değerlendirilmesinde blast görülmeyebilir. Bu hastalarda kemik iliği biyopsisi tanısal işlem için gereklidir.

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemesi tam kan sayımını, biyokimya tetkiklerini ve pıhtılaşma parametrelerini içermelidir. Anemi hastalarda sıklıkla normositer anemi olarak ortaya

çıkmaktadır. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %75'inde trombosit sayısı $100x10^9$/L'nin altında iken hastaların %25'inde $25x10^9$7L'nin altında saptanmıştır (28). Hastalarda trombositopeni ile birlikte trombosit fonksiyon bozukluğu da görülebilmektedir. Tanı sırasında lökosit sayısı değişkendir, lökopeni veya lökositoz görülebilir. Tanı anında ortalama lökosit sayısı $15x10^9$/L olarak saptanmıştır. Hastaların %10-20'sinde lökosit sayısı $100x10^9$/L olarak saptanmış olup bu kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (29).

Trombositopeni, hipofibrinojenemi, PZ (protrombin zamanı) ve aPTZ (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) uzama, artmış fibrin yıkım ürünleri ile karakterize tüketim koagülopatisi tanı sırasında veya tedavi sürecinde görülebilmektedir (30).

Morfoloji

Akut myeloid lösemi şüphesi olan hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanısal değerlendirmede yer almaktadır. Ayrık ve silik nükleer kromatin yapısı, çoklu nükleoluslar ve azurofilik granüller içeren sitoplazma blast hücreleri için tipiktir. Wright-Giemsa boyası ile kırmızı renkte boyanan ve ince, fusiform şekilli sitoplazmik inklüzyonlar içeren Auer rod AML için patognomoniktir. Bir tane bile izlenmesi tanısal açıdan önemlidir (20).

Tanı ve tedavi sürecinin en önemli basamağı olan morfolojik değerlendirmede kemik iliği aspirasyonunun hızlı değerlendirilmesi hasta için hayati önem taşımaktadır. Sıklıkla hiperselüler olan kemik iliği aspirasyonunda blastik hücrelerin oranı hastanın tanısı ve tedavi cevap izleminde önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre tekrarlayan sitogenetik anomaliler [t (8;21), t(15;17), inv(16) veya t(16;16)] varlığında blastik hücre oranına bakılmaksızın AML tanısı konulabilmektedir (23).

İmmünfenotipleme

Akut lösemilerin myeloid-lenfoid seri ayrımını yapmada ve anormal immünfenotipleri saptamak amacıyla akım sitometri yöntemi kullanılmaktadır (31).

Akut myeloid lösemi tanısı ve sınıflandırması yapılırken özellikle CD33, CD13, CD15, CD4, CD11b, CD34, CD64, CD117, HLA-DR ve cMPO (sitoplazmik myeloperoksidaz) bakılmalıdır. Blast oranını belirleyebilmek için CD45, CD 34 veya CD117 kullanılmaktadır (32, 33).

Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri Tablo 5'te gösterilmiştir (33).

Tablo 5. Morfolojik özelliklere göre sık rastlanan yüzey belirteçleri (31)

AML alt tipi	Yüzey belirteçleri
Prekürsör	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granülositik	CD13, CD15, CD16, CD33, cMPO, CD65
Monositik	CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36
Megakaryositik	CD41(gp IIb/IIIa), CD61 (gp IIIa), CD42 (gp 1b)
Eritroit	CD235a (glikoforin A), CD36

Sitogenetik

Akut myeloid lösemi hastalarında en önemli prognostik faktör sitogenetik incelemedir (34).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında tekrarlayan sitogenetik anomalilerle ilişkili AML başlığı altında t(8;21), inv(16) veya t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(6;9), inv(3) veya t(3;3), t(1;22) ve 11q23 yer almaktadır (16).

Akut myeloid lösemide sık görülen tekrarlayan mutasyonlar FLT-3, NPM1, DNMT3A, IDH1 veya IDH2, NRAS veya KRAS, RUNX1, TET2, TP53, CEBPA ve WT1 mutasyonlarıdır (35).

TEDAVİ

Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda tedavi indüksiyon tedavisi ve konsolidasyon tedavisi (remisyon sonrası pekiştirici ve remisyonu sürdürücü tedavi) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (36). Seçilecek tedavi rejimi hastanın yaşı, performans durumu ve sitogenetik risk faktörleri göz önüne alınarak belirlenmektedir.

İndüksiyon kemoterapisinde amaç kemik iliği blast oranının %5'ten az olması, kan sayımının normale dönmesi (mutlak nötrofil sayısının>10^9/L ve trombosit sayısının >100x10^9/L olması) ve ekstramedüller infiltrasyonun olmaması ile karakterize tam yanıt durumunun sağlanmasıdır (23).

İndüksiyon tedavisi sonrasında tam yanıt alınan hastalarda kemik iliğindeki rezidü hastalık için konsolidasyon tedavisi verilmesi önemlidir.

60 Yaş Altı Hastalar İçin İndüksiyon Tedavisi

Günümüzde kullanılan standart indüksiyon kemoterapi protokolü 3 günlük antrasiklin tedavisi ve 7 günlük sitozin arabinozid tedavisinin kombinasyonundan oluşan 7+3 kemoterapi

protokolüdür. Remisyon indüksiyon tedavisinde belirtildiği gibi sitozin arabinızid yanında antrasiklin grubu (daunorubisin, idarubisin veya mitoksantron) kullanılmaktadır (37). Hastanın epigenetik risk faktörlerine göre Gemtuzumab ozogamisin, Venetoklaks ve Midastaurin tedaviye eklenebilecek seçeneklerdir.

İndüksiyon tedavisi ile 60 yaş altı AML tanılı hastaların yaklaşık %60-80'inde tam remisyon sağlanabilirken bu oran 60 yaş üzerindeki AML hastalarının ancak %50'sidir (37).

60 Yaş Üzeri Hastalar İçin İndüksiyon Tedavisi

60 yaş üzeri AML hastalarında ECOG performans <2 olması ve ek komorbid hastalıkların bulunmaması durumunda standart indüksiyon kemoterapi protokolü olan 7+3 protokolü uygulanabilmektedir (38). Ancak klinik olarak tanı ve tedavi anında fit olmayan, ek komorbid hastalıkları fazla olan hastalarda intensive tedavilerin yerine hipometile edici ajanlar (azasitidin, desitabin) ve venetoklaks tedavileri tercih edilmektedir. Tek başına hipometile edici ajanların kür sağlama ve sağ kalım oranları intensive tedavilere göre düşük olmaktadır (39). Bu nedenle son dönemlerde tedaviler hastaların epigenetik sonuçlarına ve performans durumlarına göre bireyselleştirilmektedir.

İndüksiyon Tedavisine Üçüncü Ajan Eklenmesi

Gemtuzumab ozogamisin, anti-CD33 monoklonal antikorudur. İndüksiyon tedavisine gemtuzumab ozogamisin eklenmesinin tam remisyon oranlarını arttırmadığı ancak relaps riskini azalttığı ve sitogenetik açıdan orta risk grubunda olan hastalarda genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Gemtuzumab ozogamisin'in tedavisi eklenen hastalarda karaciğer toksisitesinin ve kalıcı trombositopeni sıklığının arttığı gözlenmiştir (40).

Midostaurin bir FLT-3 inhibitörüdür. FLT-3 mutasyonu olan AML tanılı hastalarda standart indüksiyon tedavisine midostaurin eklenmesinin medyan sağkalımı ve 4 yıllık genel sağkalımı arttırdığı saptanmıştır. Tedaviye midostaurin eklenmeyen grupta medyan sağ kalım 25,6 ay iken midostaurin eklenen grupta medyan sağkalım 74,7 aydır. 4 yıllık genel sağkalım midostaurin eklenmeyen grupta %44,3 iken tedaviye midostaurin eklenen grupta %51,4'tür (41).

7+3 standart indüksiyon tedavisine kladribin eklenmesinin özellikle 50 yaş üzerindeki AML tanılı hastalarda ortalama sağkalım süresini uzattığı saptanmıştır (42).

Venetoklaks, anti-apoptotik bir protein olan BCL-2'yi inhibe etmektedir. Venetoklaks tedavisinin hipometile edici ajanlar veya düşük doz sitarabin ile kombinasyon tedavisinin genel

sağkalımı uzattığı saptanmıştır. Yaşlı ve standart indüksiyon tedavisine uygun olmayan hastalarda venetoklaks tedavisinin hipometile edici ajanlar veya düşük doz sitarabin tedavisi ile kombine kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (43, 44).

60 Yaş Altı Hastalar İçin Konsolidasyon Tedavisi

60 yaş altı ve sitogenetik açıdan iyi risk grubundaki hastalarda yüksek doz sitarabin (1,5-3 gram/m^2 dozunda 12 saat ara ile 1.,3. ve 5. günlerde) tedavisi standart konsolidasyon tedavisidir (45).

Bu gruptaki hastalarda seçilecek konsolidasyon tedavisi hastanın yaşı, komorbid durumu ve hastalığın nüks etme oranı göz önüne alınarak belirlenmektedir.

Standart ve kötü risk grubundaki hastalar ve iyi risk grubunda aile içi HLA tam uyumlu vericileri olan hastalarda allojenik kök hücre nakli yapılması önerilmektedir. Güncel rehberlerde tüm hasta gruplarında indüksiyon ve konsolidasyon tedavisinde ulaşılabiliyor ise klinik araştırmalara hastaların yönlendirilmesi önerilmektedir (23).

60 Yaş Üzeri Hastalar İçin Konsolidasyon

Eastern Cooperative Oncology Group performans <2 olan ve iyi-orta risk grubundaki hastalar için 2-4 kür orta doz sitarabin (1000 mg/m^2 dozunda) tedavisi önerilmektedir (46).

Standart ve yüksek riskli hastalarda, ECOG perfomans <2 olan ve iyi-orta risk grubundaki hastalarda düşük yoğunluk içeren allojenik kök hücre nakli seçenekleri konsolidasyon tedavisi sonrasında tercih edilmelidir (23). BH3 mimetiklerin hipometile edici ajanlar ile birlikte kullanılması ile birlikte artan sağkalım sonrasında bu hastalarda da klinik performansı iyi ise allojenik kök hücre nakli akılda tutulmalıdır.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli

İyi risk grubu dışındaki tüm AML tanılı hastalarda ilk tam yanıt sonrasında nakile engel olabilecek bir durum söz konusu değilse allojenik kök hücre nakil tedavisine yönlendirilmesi önerilmektedir (47).

İnflamasyon

Yaşlanma, hayat boyu süregelen moleküler ve hücresel hasarların neden olduğu bozulma ve kronik düşük dereceli steril inflamasyonun (‘inflammaging’) sonucudur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, inflamasyon biyobelirteçlerinin yaşlı bireylerde

morbidite ve mortalitenin güçlü belirteçleri olduğu saptanmıştır. İnterlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa), yaşa bağlı kronik hastalıklar ve kırılganlık ile en tutarlı şekilde ilişkilendirilen inflamatuar belirteçlerdir (48). Yaşlı yetişkinlerde yapılan pek çok çalışmada özellikle IL-6 ve TNF-alfa olmak üzere birçok sitokin seviyesinin akut enfektif durum olmaksızın yaşlı bireylerde artış gösterdiği saptanmıştır (49).

Sitokin seviyelerinin yaşlanma ile birlikte artmasının yanısıra artan visseral yağ dokusunun ve yaşlanma ile birlikte azalan seks hormon düzeylerinin kuvvet, dayanıklılık, yürüme hızı, fiziksel aktivide azalma ve ile karakterize bir sendrom olan kırılganlıkla yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (50).

FEBRİL NÖTROPENİ

Oral veya aksiller tek ölçümde vücut sıcaklığının bir kez 38.3°C ve üzerinde ölçülmesi veya bir saat süre ile vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde seyretmesi ateş olarak tanımlanmıştır. Nötropeni; nötrofil sayısı 500/mm^3'ün altında olan veya nötrofil sayısı 500-1000/mm^3 arasında olan ancak 48 saat içerisinde 500/mm^3'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanmıştır (51).

Nötropenik hastalar içerisinde nötropeni ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan hastalar, indüksiyon tedavisi alan AML hastaları ve kök hücre nakli yapılan hastalardır (52).

SARKOPENİ

Sarkopeni, ilk kez Irwin Rosenberg tarafından 1989 yılında yaşa bağlı kas kitlesinin azalması olarak tanımlanmıştır (53). Standart bir sarkopeni tanımı oluşturabilmek amacıyla 2009 yılında Avrupa Yaşlı Hastalarda Çalışma Grubu (EWGSOP) kurulmuş ve 2010 yılında ilk uzlaşı raporu yayınlanmış. Bu raporda sarkopeni; düşük yaşam kalitesi, fiziksel yetersizlik ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olabilen, iskelet kas kütlesi

ve kas kuvvetinin jeneralize ve ilerleyici kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. EWGSOP'a göre sarkopeni tanısı için kas kitlesindeki kayba kas gücü veya performansındaki azalmanın eşlik etmesi gerekmektedir (54). 2018 yılında EWGSOP2 konsensusu oluşturulmuş olup günümüzde sarkopeni tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Avrupa Yaşlı Hastalarda Çalışma Grubu 2'ye göre hastada sadece kas gücünde kayıp olması muhtemel sarkopeni olarak tanımlanırken, kas gücü kaybına ek olarak düşük kas

kitlesinin varlığı sarkopeni olarak tanımlanmıştır. Kas gücü kaybı ve düşük kas kitlesi varlığına düşük fiziksel performansın da eklenmesi ile oluşan tablo ise ciddi sarkopeni olarak tanımlanmıştır (55).

EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa Yaşlı Hastalarda Çalışma Grubu tanı kriterleri göz önüne alınarak 2014 yılında yapılan bir çalışmada 50 yaş ve üzerindeki kişilerde sarkopeni sıklığı %1-29, uzun süreli tıbbi bakım almakta olan hastalarda %14-33, akut bir hastalık süreci ile ilgili olarak hastanede yatmakta olan hastalarda ise %10 olarak saptanmıştır (56).

Birçok çalışma sonucunda 60-70 yaş aralığında sarkopeni sıklığı %5-25 aralığında iken, 80 yaş ve üzerinde bu oran %11-50 olarak bildirilmektedir (57).

2016-2018 yılları arasında Türkiye'de 784 kadın 366 erkek geriatrik yaş grubundaki hasta popülasyonun dahil edildiği bir çalışmada sarkopeni sıklığı %10,08 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kadınlarda sarkopeni sıklığı %6,88, erkeklerde %16,93 olarak bildirilmiştir (58).

ETİYOLOJİ

Sarkopeni gelişiminde rol alan çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Sarkopeni gelişiminde rol oynayan etkenler Tablo 6'da gösterilmiştir (59).

Tablo 6. Sarkopeni risk faktörleri (56)

Risk faktörleri	Yapısal faktörler: kadın cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, genetik yatkınlık
	Yaşam tarzı ve koşulları: malnutrisyon, azalmış protein alımı, alkol ve sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, immobilite
Yaşlanma süreci ile ilgili değişiklikler	Artan kas döngüsü: katabolizmada artış, anabolizmada azalma
	Kas hücrelerinde azalma: miyostatin artışı, apopitoz artışı
	Hormonal disregülasyon: testosteron üretiminin azalması, östrojen üretiminin azalması, büyüme hormonu ve IGF-1'in azalması, D vitamini düzeyinin azalması, insülin direncinin artması
	Nöromuskuler değişiklikler
	Periferik vasküler kan akımının azalması
Eşlik eden durumlar	Psikiyatrik sorunlar: kognitif bozukluk, duygudurum bozuklukları
	Organ disfonksiyonu: kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum sistemi yetmezliği
	Kronik hastalıklar: diyabetes mellitus, osteoartrit, obezite
	İlaçların katabolik etkileri

SARKOPENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2018 EWGSOP rehberine göre sarkopeniden şüphelenilen hastaya ilk olarak SARC-F anketinin yapılması önerilmektedir. Bu anket sonucunda 4 ve üzerinde puan alınması anlamlı kabul edilmektedir. EWGSOP 2, sarkopeninin tanı ve şiddetini belirleyebilmek için Find-Assess-Confirm-Severity veya F-A-C-S adıyla bir algoritma geliştirmiştir (55). Algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir.

Kas Gücünün Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Klinik pratikte en sık kullanılan test handgrip strength olarak da bilinen el sıkma gücü testidir. Ek olarak diz fleksiyon/ekstansiyon testi ve pik ekspiratuar akım testleri de kas gücünün değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilmektedir.

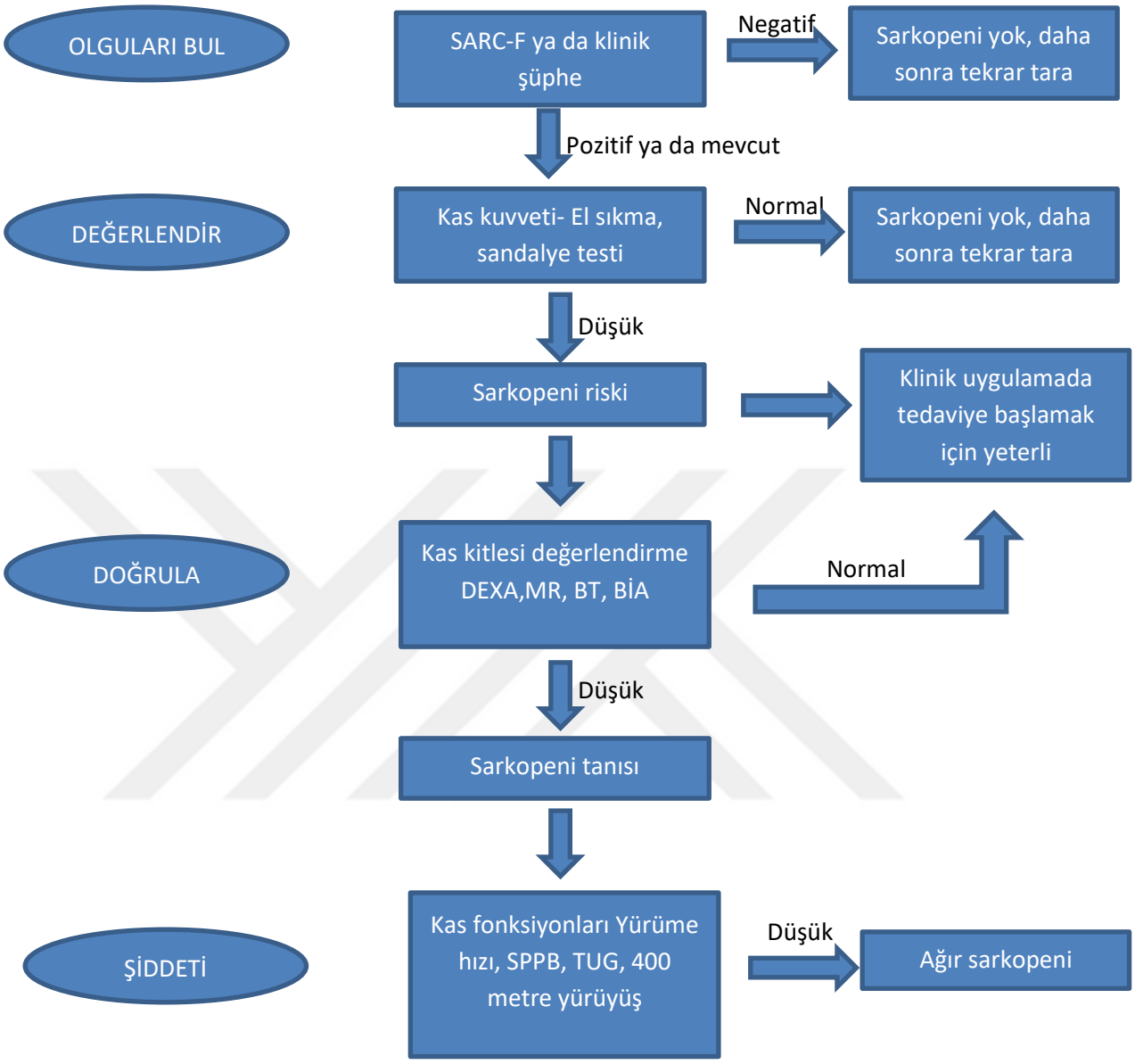
El sıkma gücü testi el kavrama dinamometresi adı verilen cihazlarla yapılmaktadır. El sıkma gücünün değerlendirilebilmesi için hastadan sandalyede dik oturur pozisyonda dirseği gövdeye yakın ve 90 derece fleksiyonda iken dinamometreyi sıkabileceği en kuvvetli şekilde sıkması istenir. Bu işlem üç kez tekrarlandıktan sonra üç değerin ortalaması alınarak kaydedilir. EWGSOP2 rehberine göre kadınlar için 16 kg altı, erkekler için ise 27 kg altı sarkopeni açısından anlamlı kabul edilmektedir (60).

2021 yılında Bahat ve arkadaşları tarafından yapılan 18-39 yaş aralığındaki 301 katılımcı ile yapılan çalışma sonucunda Türk toplumunda sarkopeni değerlendirmesi için güncel değerler erkekler için 39 kg, kadınlar için ise 23 kg olarak belirlenmiştir (61).

El sıkma gücü testinde saptanan düşük kas gücünün azalmış fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62).

Diz fleksiyon/ekstansiyon testinde sandalyede oturmakta olan hastanın üst ekstremitesini kullanmadan beş kez sandalyeden kalkıp oturması istenir ve bu süre içerisinde geçen zaman hesaplanır (63). Klinik pratikte kullanımı kısıtlıdır.

Pik ekspiratuar akım testi solunum kaslarının gücünü göstermektedir ancak sarkopeni tanısı için tek başına kullanılmamaktadır.



Şekil 1. EWGSOP2'nin önerdiği sarkopeni tanı algoritması

Kas Kitlesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Kas kitlesinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), dualenergy-X-ray absorptiometry (DEXA), biyoelektriksel impedans analizi (BIA) ve antropometrik ölçümlerdir. Bu yöntemler kullanılarak ölçümler kas kitlesi, toplam vücut iskelet kas kitlesi (SMM) veya appendiküler kas kitlesi (ASMM) olarak belirtilebilir (55).

Kas kitlesinin değerlendirilmesinde non-invaziv altın standart tanı yöntemleri BT ve MR olarak kabul edilmekte olup yüksek maliyet ve radyasyona maruziyet sebebiyle rutin kullanımları önerilmemektedir.

Biyoelektriksel impedans analizinde vücuda yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla vücuttaki yağ yüzdesi, yağ oranı ve yağsız kas kitlesinin miktarı ve oranı hesaplanmaktadır (64). EWGSOP2'de biyoelektriksel impedans analiz yöntemi kullanılarak ölçülen appendiküler kas kitlesinin kadınlarda 15 kg altında olması, erkeklerde ise 20 kg altında saptanması sarkopeni açısından anlamlı kabul edilmektedir. EWGSOP2 rehberine göre appendiküler kas kitlesinin boyun karesine bölünmesi ile hesaplanan iskelet kas kitle indeksinin (SMI) erkeklerde 7,0 kg/m^{2}'nin kadınlarda ise 5,5 kg/m^{2}'nin altında hesaplanması sarkopeni açısından anlamlı kabul edilmiştir (55).

Türkiye'de 60 yaş ve üzerindeki 1150 hasta ile yapılan bir çalışma sonucunda Türk toplumunda SMI eşik değerleri kadınlar için 5,70 kg/m^{2}, erkekler için 8,33 kg/m^{2} olarak belirlenmiştir (58).

Kas kitlesinin değerlendirilmesi amacıyla üst kol çevresi, baldır çevresi ve deri kıvrım kalınlığı ölçümü de yapılmaktadır.

Fiziksel Performansın Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Sarkopeni şiddetinin belirlenebilmesi için kasın fiziksel performansının değerlendirilmesi gerekmektedir. Fiziksel performansın değerlendirilmesi için yürüme testi, kısa fiziksel performans batarya testi (KFPB), kalk ve yürü testi (TUG) ve merdiven tırmanma gücü testi kullanılmaktadır.

Yürüme testi yapılırken hastanın dört metrelik bir mesafeyi ne kadar sürede yürüdüğü tespit edilir. EWGSOP2 rehberine göre 0,8 m/sn'nin altındaki değerler sarkopeni için anlamlı kabul edilmektedir (55).

Kısa fiziksel performans batarya testi kişinin yürüme hızını, denge durumunu, gücünü ve dayanıklılığını değerlendiren bir testtir. Ölçüm sonuçlarına göre 8 puan altı sarkopeni ile ilişkilendirilmektedir (65).

Avrupa Yaşlı Hastalarda Çalışma Grubu 2 rehberine göre sarkopeni tanısı için belirtilen eşik değerler Tablo 7'de gösterilmiştir (55).

Tablo 7. EWGSOP2 sarkopeni tanısı için belirtilen eşik değerler

Testler	Erkekler için eşik değerler	Kadınlar için eşik değerler
Kas gücü • El sıkma gücü • Sandalyeden kalkma testi	• <27 kg • >15 saniye (5 kez)	• <16 kg • >15 saniye (5 kez)
Kas kitlesi • ASM • ASM/boy^2	• <20 kg • <7,0 kg/m^2	• <15 kg • <5,5 kg/m^2
Fiziksel performans • Yürüme hızı • KFPB (puan) • TUG • 400 metre yürüme testi	• ≤0,8 m/sn • <8 • ≥20 saniye • Tamamlanmama veya ≥6 dakikada tamamlanma	• ≤0,8 m/sn • <8 • ≥20 saniye • Tamamlanmama veya ≥6 dakikada tamamlanma

Sarkopeninin Sonuçları

Sarkopeni durumu hastalarda hareket kısıtlılığı, yaşam kalitesinde bozulma, kuvvet kaybı, osteoporoz, artmış kardiyovasküler risk, engellilik durumu ve düşmelere neden olabilmektedir. Sarkopeni bazı hastalarda ölümle de sonuçlanabilmektedir. Sarkopeni da hem kas kitlesi hem de kas gücü kaybının bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (66). Kas gücünün mortaliteyi ön görmede kas kitlesine göre daha belirleyici olduğu saptanmıştır (66).

Yapılan bir çalışmada 80 yaş ve üzerindeki bireyler 7 yıl süre ile takip edilmiş ve sarkopeni görülen grupta mortalite oranının 2,3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (67).

Hastanede yatan 432 hastanın sarkopeni açısından değerlendirildiği bir çalışmada sarkopenik hastalarda depresyon gelişme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Hastanede yatış sürelerinin sarkopenik hastalarda ortalama 13,4 gün, sarkopenik olmayan hastalarda ise 9,4 gün olduğu, tekrarlayan hastane yatışlarının sarkopenik hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Sarkopenik olmayan hastalarda mortalite oranı %10 iken sarkopenik hastalarda mortalite oranının %27 olduğu bildirilmiştir (68).

65 yaş üzeri 919 kadın hastanın 5 yıl süre ile takip edildiği prospektif bir çalışmada düşük el sıkma gücü olan hastaların yüksek el sıkma gücü hastalara göre kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (69).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Şubat 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Servisinde takip edilen 65 yaş ve üzeri Akut Myeloid Lösemi tanılı 50 hasta dahil edildi. Tez çalışmamız için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 2019/419 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi anlatıldı, bilgilendirilmiş onam formu alındı.

HASTA SEÇİMİ

Şubat 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında Hematoloji servisinde takip edilen 65 yaş ve üzeri 50 AML tanılı hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya WHO 2016 yılı AML tanı ve sınıflamasına göre AML tanısı alan 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

Akut myeloid lösemi tanısı tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği biyopsi histokimyasal çalışmaları, sitogenetik ve moleküler çalışmalar kullanılarak konuldu.

Hastaların yaş, cinsiyet, narkotik kullanımı, tanı anındaki hemoglobin ve lökosit değerleri, mental fonksiyon durumu, transfüzyon gereksiniminin olup olmadığı, vücut kitle indeksi, ECOG performans skoru, Karnofsky performans skoru, CIRS-G skoru, yapılan ekokardiyografik incelemede saptanan ejeksiyon fraksiyonu, verilen tedavi yöntemi, komorbid hastalıkları, ikincil malignite varlığının olup olmaması, hastane yatış süresi, kullandığı ilaç sayısı, invaziv fungal enfeksiyon öyküsü, febril nötropeni öyküsü, ilk tanı anında ve tedavi sonrası 3. ayda ölçülen el sıkma gücü daha önce oluşturulan hasta çalışma formuna kaydedildi.

Hastaların sarkopeni açısından değerlendirilmesinde el sıkma gücü testi kullanıldı. Sarkopeni değerlendirmesi için hastalar sandalyede dik oturur pozisyonda dirseği gövdeye yakın ve dirsek 90 derece fleksiyonda iken el dinamometresini sıkabileceği en kuvvetli şekilde sıkması istendi. Bu işlem her iki el için üç kez tekrarlandıktan sonra üç değerin ortalaması alınarak kilogram cinsinden kaydedildi. El sıkma gücü ölçümü ilk tanı anında, tedavi sonrası üçüncü ayda ve tekrarlayan hastane yatışları esnasında ölçülerek kilogram cinsinden kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerin dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Simirrnov testi yapılarak araştırıldı. Farklı gruplar arasındaki parametrik veriler normal dağılıma uyuyorsa Bağımsız Student T Testi, normal dağılıma uymuyorsa Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Ki-Kare testi ve Fisher'in kesin testi ile kullanıldı. Sayısal değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin iki grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırma için ise Kruskal wallis testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Şubat 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında Hematoloji Servisinde takip edilen toplam 50 AML tanılı hasta dahil edildi.

Hastaların %56'sı (28 hasta) erkek, %44'ü (22 hasta) kadındı. Yaş ortalaması 73,06 (minimum:65-maksimum:90) olarak saptandı. Hastaların ilk tanı anında yapılan tam kan sayımında ortalama hemoglobin değeri 9,008 g/dl (4-16), ortanca lökosit değeri $7650x10^9$/L (800-241900) olarak bulundu. Hastaların %96'sında (48 hasta) takipleri esnasında transfüzyon ihtiyacı ortaya çıktığı saptandı. Hastaların %14'ünde (7 hasta) narkotik ajan kullanımının olduğu saptandı. Tanı anında %6 hastada (3 hasta) bilişsel fonksiyon durumu bozulmuştu.

Hastaların %86'sında (43 hasta) eşlik eden ek hastalık saptandı. %60'ında (30 hasta) hipertansiyon ve diyabetes mellitus görülürken, %26'sında (13 hasta) organ hasarına yol açan koroner arter hastalığı görüldüğü saptandı. Hastaların %16'sında (8 hasta) ikincil kanser eşlik etmekteydi.

50 hastanın %36'sına (18 hasta) hipometile edici ajan tedavisi, %32'sine (16 hasta) yoğunlaştırılmış tedavi, %32'sine (16 hasta) hipometile edici ajan+Venetoklaks tedavisi verildi. Tedavi sonrasında hastaların %30'unda (15 hasta) invaziv fungal enfeksiyon, %66'sında (33 hasta) febril nötropeni geliştiği görüldü.

El dinamometresi ile yapılan ölçümler sonucunda hastaların %78'i (39 hasta) sarkopenik olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Genel Özellikler

Parametreler	**Sayı (%)**	
Yaş (ortalama-yıl)	73,06 (minimum 65, maksimum 90)	
Cinsiyet	Kadın	22 (%44)
	Erkek	28 (%56)
Başvuru esnasında kan sayımı		
Hemoglobin (ortalama) (g/dL)	9,008 (minimum:4,0, maksimum 16,0)	
Lökosit (ortanca) (x10^9/L)	7650 (minimum 800, maksimum 241900)	
ECOG Performans Skoru	ECOG 0	8 (%16)
	ECOG 1	22 (%44)
	ECOG 2	11 (%22)
	ECOG 3	8 (%16)
	ECOG 4	1 (%2)
Karnofsky performans skoru	Ortalama 77,40 (minimum 40 maksimum 100)	
	100-80 (Çoğunlukla asemptomatik)	33 (%66)
	70-50 (Semptomatik ancak şiddetli destek ihtiyacı az)	11 (%22)
	40 ve altı (Tıbbi destek gerekli)	6 (%12)
CIRS-G Skoru	Ortalama 7,76 (minimum 3 maksimum 18)	
Eşlik eden ek hastalık	Eşlik eden hastalık varlığı	43 (%86)
	Hipertansiyon+Diyabetes mellitus	30 (%60)
	Organ hasarı yapan koroner arter hastalığı	13 (%26)
Narkotik kullanımı	7 (%14)	
Transfüzyon bağımlılığı	48 (%96)	
Bilişsel fonksiyon	Normal	47 (%94)
	Bozulmuş	3 (%6)
Vücut kitle indeksi	Zayıf (<18,5 kg/m^2)	2 (%4)
	Normal (18,5-24,9 kg/m^2)	18 (%36)
	Kilolu (>25 kg/m^2)	30 (%60)
Polifarmasi (ilaç sayısı)	3 ve daha az ilaç	5 (%10)
	4-7 ilaç	29 (%58)
	8 ve üzeri ilaç	16 (%32)
Malignite öyküsü	8 (%16)	
Tedavi	Hipometilleyici tedavi	18 (%36)
	Yoğunlaştırılmış tedavi	16 (%32)
	Hipometilleyici tedavi+ Venetoklaks	16 (%32)
İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü	15 (%30)	
Febril nötropeni öyküsü	33 (%66)	
Sarkopeni varlığı	39 (%78)	

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CIRS-G**:** Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric

Çalışmaya katılan 50 hastanın %78'inde (39 hasta) sarkopeni saptandı. 22 kadın hastanın %86,4'ü (19 hasta) sarkopenik olarak değerlendirilirken 28 erkek hastanın %71,4'ü (20 hasta) sarkopenik olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmamızda kadın-erkek cinsiyet ile sarkopeni varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,179). Cinsiyet ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Cinsiyet ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Cinsiyet	Sarkopeni varlığı	Hasta sayısı	p değeri
Kadın	Yok	3	0,179
	Var	19	
Erkek	Yok	8	
	Var	20	

Sarkopeni saptanan hastalar vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde sarkopenik olarak kabul edilen 22 kadın hastanın 14'ü kilolu, 1'i zayıf iken 4 hasta normal vücut ağırlığına sahip idi. Kadın cinsiyette vücut kitle indeksi ile sarkopeni varlığı arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,136). Sarkopenik olarak değerlendirilen 20 erkek hastanın 9'u kilolu iken 11 hasta normal vücut ağırlığına sahip idi. Erkek cinsiyette vücut kitle indeksi ile sarkopeni varlığı arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,339). Vücut kitle indeksi ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Vücut kitle indeksi ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Cinsiyet	Sarkopeni varlığı	Vücut kitle indeksi	Hasta sayısı	p değeri
Kadın	Var	Zayıf	1	0,136
		Normal	4	
		Kilolu	14	
Erkek	Var	Zayıf	0	0,339
		Normal	11	
		Kilolu	9	

22 kadın hastada ilk başvuru esnasında el kavrama kuvveti 14,38±6,37 kg (minimum:5,8 kg-maksimum:27,1 kg) olarak ölçülürken, 3. ayın sonundaki kontrolde 12,96±6,23 kg (minimum:5,1 kg-maksimum:25,6 kg) ölçülmüştür. 28 erkek hastada ilk başvuru esnasında el kavrama kuvveti 21,60±4,77 kg (minimum:11,9 kg-maksimum:29,5 kg) olarak

ölçülürken, 3. ayın sonundaki kontrolde 19,21±4,33 kg (minimum:9,4 kg-maksimum:28 kg) ölçülmüştür.

Kadın ve erkek hastalarda yapılan ölçümler sonucunda 3. ay sonundaki ölçüm her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. (kadın cinsiyette p=0,001) (erkek cinsiyette p<0,001). İlk başvuru anında ve 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ölçümleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. İlk başvuru anında ve 3. ay sonundaki el kavrama kuvveti ölçümleri

Cinsiyet	Ölçüm zamanı	El kavrama kuvveti (en az) (kg)	El kavrama kuvveti (en fazla) (kg)	El kavrama kuvveti (ortalama) (kg)	Standart sapma	p değeri
Kadın	İlk başvuru	5,8	27,1	14,38	6,37	0,001
	3. ay kontrol	5,1	25,6	12,96	6,23	
Erkek	İlk başvuru	11,9	29,5	21,60	4,77	<0,001
	3. ay kontrol	9,4	28	19,21	4,33	

Çalışmaya katılan hastalarda hemoglobin değerinin 10 g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edildiğinde 22 kadın hastanın 14'ünde anemi mevcutken, 28 erkek hastanın 20'sinde anemi mevcuttu. Anemisi olmayan 8 kadın hastanın ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 17,738 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti 16,388 kg ölçülmüştür (p=0,06). Anemisi olan 14 kadın hastanın ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 12,471 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti 11,014 kg ölçülmüştür (p=0,049). Anemisi olmayan 8 erkek hastanın ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 22,450 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti 20,025 kg ölçülmüştür (p=0,565). Anemisi olan 20 erkek hastanın ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 21,270 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti 18,890 kg ölçülmüştür (p=0,541). Erkek cinsiyette anemi varlığının sarkopeni açısından anlamlı bir risk faktörü olmadığı saptandı. Ancak kadın cinsiyette anemi varlığının sarkopeni gelişimi üzerine katkıda bulunabileceği saptandı. Anemi ve el kavrama kuvveti ölçümüne ait veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Anemi ve el kavrama kuvveti ilişkisi

Cinsiyet	Anemi	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	Yok	17,738	16,388	0,06
	Var	12,471	11,014	0,049
Erkek	Yok	22,450	20,025	0,565
	Var	21,270	18,890	0,541

Hemoglobin değerinin kadın cinsiyette 12 g/dl'nin erkekte 13 g/dl'nin altında olması anemi olarak değerlendirildiğinde ve sarkopeni varlığı bireyselleştirildiğinde 42 hastanın anemik olduğu saptandı. Bu hastaların 33'ünün sarkopenik olduğu tespit edildi. Bu bakış açısı ile değerlendirildiğinde anemi sarkopeni ilişkisi istatistiksel olarak anlamlılığını kaybetmektedir (p=0,570). Anemi sarkopeni ilişkisi Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Anemi ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Anemi	Sarkopeni varlığı	Hasta sayısı	p değeri
Var	Var	33	0,570
	Yok	9	
Yok	Var	6	
	Yok	2	

Kadın hastalarda tanı anında bilişsel bozukluk saptanan hasta olmadığı için değerlendirme yapılamadı. Çalışmaya katılan 28 erkek hastanın 3'ünde tanı anında bilişsel bozukluk saptandı. Erkek hastalarda bilişsel bozukluk ve el kavrama kuvveti ilişkisi Tablo 14'te gösterilmiştir. Bilişsel bozukluğun sarkopeni gelişimi üzerine etkisinin olmadığı saptandı (p=0,679).

Tablo 14. Bilişsel bozukluk ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	Bilişsel bozukluk	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Erkek	Yok	21,740	19,328	0,679
	Var	20,500	18,267	

Çoklu ilaç kullanımı olarak tanımlanan polifarmasi, çalışmamızda 3 ve daha az ilaç, 4-7 ilaç, 8 ve üzeri ilaç sayısı olmak üzere 3 kategoride incelenmiştir. Polifarmasi durumu ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki incelendiğinde kadın hastalarda polifarmasinin ilk tanı anında

(p=0,04) ve tedaviden bağımsız olarak 3. ay sonunda (p=0,074) sarkopeni gelişimi ile ilişkili olduğu saptandı. Erkek hastalarda polifarmasinin sarkopeni gelişim şiddetini arttırdığı saptandı (p=0,01). Polifarmasi durumu ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Polifarmasi durumu ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	Polifarmasi (ilaç sayısı)	Hasta sayısı	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	p değeri	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	3 ve daha az ilaç	2	21,50	0,04	21,50	0,074
	4-7 ilaç	10	10,25		10,50	
	8 ve üzeri ilaç	10	10,75		10,50	
Erkek	3 ve daha az ilaç	3	26,33	0,02	26,67	0,01
	4-7 ilaç	19	13,95		14,08	
	8 ve üzeri ilaç	6	10,33		9,75	

Hastalar ilk tanı anındaki el kavrama kuvvetine göre değerlendirildiğinde ECOG performans durumu 0-2 arası olan 41 hastadan 31'inde (%75) sarkopeni saptanırken, ECOG performans durumu 3-4 olan 9 hastanın 8'sinde (%88) sarkopeni tespit edildi. ECOG performans durumu ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,355). ECOG performans durumu ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. ECOG performans durumu ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

ECOG performans durumu	Sarkopeni varlığı	Hasta sayısı	p değeri
0-2 arası	Var	31	0,355
	Yok	10	
3-4	Var	8	
	Yok	1	

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu 0-2 arası olan 17 kadın hastada ilk başvuru anında el kavrama kuvveti ortalaması 16,235 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 14,959 kg ölçülmüştür. ECOG performans durumu 3-4 olan 5 kadın hastada ilk başvuru anında el kavrama kuvveti 8,10 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama

kuvveti ortalaması 6,20 kg ölçülmüştür. Kadın hastalarda ECOG performans durumunun iyi olmasının daha iyi kas kuvveti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0,005). ECOG performans durumu 0-2 arası olan 24 erkek hastada ilk başvuru anında el kavrama kuvveti ortalaması 22,100 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 19,463 kg ölçülmüştür. ECOG performans durumu 3-4 olan 4 erkek hastada ilk başvuru anında el kavrama kuvveti 18,650 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 17,725 kg ölçülmüştür. Erkek hastalarda ECOG performans durumu ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,890). Başlangıçta el kavrama kuvveti ve performans arasında ilişki gözlenmese de, tedavi ile birlikte sarkopeni şiddetinin derinleştiği ve özellikle iyi performans gösteren hastaların göz ardı edilmemesi gerektiği gözlenmiştir.

Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. ECOG performans durumu ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	ECOG	Hasta sayısı	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	0-2 arası	17	16,235	14,959	0,005
	3-4	5	8,10	6,20	
Erkek	0-2 arası	24	22,100	19,463	0,890
	3-4	4	18,650	17,725	

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Akut myeloid lösemi tanısı konulan 50 hastanın 14'ünde Karnofsky performans skoru 80 ve altında hesaplandı. Sarkopenik olarak değerlendirilen 39 hastanın 11'inde Karnofsky performans skoru 80 ve altında tespit edilirken, 28'inde Karnofsky performans skoru 80'in üzerinde tespit edildi. Karnosky performans skoru ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,636). Karnofsky performans skoru ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Karnofsky performans skoru ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Karnofsky performans skoru	Sarkopeni varlığı	Hasta sayısı	p değeri
80 üzeri	Var	28	0,636
	Yok	8	
80 ve altı	Var	11	
	Yok	3	

Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric skoru 6'nın üzerinde hesaplanan 32 hastanın 25'inde sarkopeni saptanırken, CIRS-G skoru 0-6 aralığında olan 18 hastanın 14'ünde sarkopeni saptandı. Çalışmamızda sarkopeni varlığı ile CIRS-G skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,621). CIRS-G skoru ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. CIRS-G skoru ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

CIRS-G skoru	Sarkopeni varlığı	Hasta sayısı	p değeri
6'nın üzeri	Var	25	0,621
	Yok	7	
0-6 aralığı	Var	14	
	Yok	4	

CIRS-G**:** Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric

Akut myeloid lösemi tanısı konulan 50 hastanın 8'inde (4 kadın hasta, 4 erkek hasta) AML'ye ikincil kanser eşlik etmekteydi. Her iki cinsiyette de ikincil kanser varlığı ile sarkopeni şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (kadın cinsiyette p=0,424) (erkek cinsiyette p= 0,112). İkincil kanser varlığı ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. İkincil kanser varlığı ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	İkincil kanser	Hasta sayısı	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	Yok	18	14,561	12,867	0,424
	Var	4	13,600	13,425	
Erkek	Yok	24	21,221	18,917	0,112
	Var	4	23,925	21,000	

22 kadın hastanın 8'i hipometilleyici tedavi, 7'si yoğunlaştırılmış tedavi, 7'si hipometilleyici tedavi+venetoklaks tedavisi almaktaydı. Kadın cinsiyette verilen yoğun tedavinin sarkopeninin derecesini arttırdığı saptandı (p=0,05). 28 erkek hastanın 10'u hipometilleyici tedavi, 9'u yoğunlaştırılmış tedavi, kalan 9'u ise hipometilleyici tedavi+venetoklaks tedavisi almaktaydı. Erkek cinsiyette seçilen tedavi yöntemi ile sarkopeni derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,553). Seçilen tedavi yöntemi ile ölçülen el kavrama kuvveti arasındaki ilişki Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Seçilen tedavi yöntemi ile el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	Tedavi	Hasta sayısı	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	Hipometilleyici tedavi	8	10,588	9,788	0,05
	Yoğunlaştırılmış tedavi	7	18,400	17,329	
	Hipometilleyici tedavi+venetoklaks	7	14,714	12,243	
Erkek	Hipometilleyici tedavi	10	20,500	17,830	0,533
	Yoğunlaştırılmış tedavi	9	22,500	19,944	
	Hipometilleyici tedavi+venetoklaks	9	21,944	20,022	

Sarkopenik olarak değerlendirilen 39 hastanın 26'sında febril nötropeni öyküsü mevcut iken, 13 hastada febril nötropeni öyküsünün bulunmadığı saptandı. Sarkopenik olmayan 11 hastanın 7'sinde febril nötropeni öyküsü mevcuttu. Febril nötropeni öyküsü ile sarkopeni varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (0,560). Febril nötropeni öyküsü ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Febril nötropeni öyküsü ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Febril nötropeni öyküsü	Sarkopeni varlığı	Hasta sayısı	p değeri
Var	Var	26	0,560
	Yok	7	
Yok	Var	13	
	Yok	4	

Akut myeloid lösemi tanılı 50 hastanın 33'ünde (16 kadın hasta, 17 erkek hasta) febril nötropeni öyküsü mevcuttu. Febril nötropeni öyküsü olan 16 kadın hastada ilk başvuru anında el kavrama kuvveti ortalaması 15,250 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 13,600 kg ölçülmüştür. Febril nötropeni öyküsü olmayan 6 kadın hastada ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 12,083 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 11,283 kg ölçülmüştür. Febril nötropeni öyküsü olan 17 erkek hastada ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 21,318 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 18,312 kg ölçülmüştür. Febril nötropeni öyküsü olmayan 11 erkek hastada ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 22,055 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 20,609 kg ölçülmüştür. Her iki cinsiyette febril nötropeni öyküsü varlığının sarkopeni derecesini arttırdığı saptandı ancak bu istatistiki açıdan anlamlı değildi (kadın hastalarda p

değeri 0,311, erkek hastalarda p değeri 0,698). İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü ile el kavrama kuvveti arasındaki ilişki Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Febril nötropeni öyküsü ile el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	Febril nötropeni	Hasta sayısı	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	Yok	6	12,083	11,283	0,311
	Var	16	15,250	13,600	
Erkek	Yok	11	22,055	20,609	0,698
	Var	17	21,318	18,312	

Akut myeloid lösemi tanılı 50 hastanın 15'inde (8 kadın hasta, 7 erkek hasta) invaziv fungal enfeksiyon öyküsü mevcuttu. İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü olan 8 kadın hastada ilk başvuru anında el kavrama kuvveti ortalaması 16,079 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 14,807 kg ölçülmüştür. İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü olmayan 14 kadın hastada ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 11,425 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 9,750 kg ölçülmüştür. İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü olan 7 erkek hastada ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 23,114 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 20,471 kg ölçülmüştür. İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü olmayan 21 erkek hastada ilk başvuru anındaki el kavrama kuvveti ortalaması 21,105 kg iken, 3. ayın sonundaki el kavrama kuvveti ortalaması 18,795 kg ölçülmüştür. Her iki cinsiyette invaziv fungal enfeksiyon öyküsü varlığının sarkopeni derecesini arttırdığı saptandı ancak bu istatistiki açıdan anlamlı değildi (kadın hastalarda p değeri 0,099, erkek hastalarda p değeri 0,061). İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü ile el kavrama kuvveti arasındaki ilişki Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü ile el kavrama kuvveti arasındaki ilişki

Cinsiyet	İnvaziv fungal enfeksiyon	Hasta sayısı	İlk başvuru anında el kavrama kuvveti (kg)	3. ay kontrol el kavrama kuvveti (kg)	p değeri
Kadın	Yok	14	16,079	14,807	0,099
	Var	8	11,425	9,750	
Erkek	Yok	21	21,105	18,795	0,061
	Var	7	23,114	20,471	

TARTIŞMA

Akut myeloid lösemi, erişkin yaş grubunda en sık görülen akut lösemi alt grubu olup sıklığı 40 yaşından itibaren yaş ile birlikte artış göstermektedir (70). AML'de ortalama tanı yaşı 67'dir ve hastaların %54'ü 65 yaş ve üzerinde tanı almaktadır. Kliniğimizde 2006-2016 tarihleri arasındaki verilerimiz ile yapılan çalışmada ortalama yaş 63 olarak gözlemlenmiştir (71).

Wetzler ve ark. (72) yaptığı çalışmada 138 AML tanılı hastanın 81'inin (%59) erkek, 57'sinin (%49) kadın olduğu saptanmıştır. SEER 2021 verilerine göre AML tanısı alan hastaların erkek/kadın oranı 1,44 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AML tanısı alan 50 hastanın 28'inin (%56) erkek, 22'sinin (%44) kadın olup erkek/kadın oranı literatürle benzer olduğu gözlendi.

Akut myeloid lösemi hastalarının tanı anındaki ortanca lökosit değerleri $10x10^9$/L ile $25X10^9$/L arasında tanımlanmıştır. Hastaların %10 ile %20'sinde tanı anındaki lökosit değerlerinin $100X10^9$/L üzerinde olduğu belirtilmektedir (73). Çalışmamızda tanı anındaki ortanca lökosit sayısı $7,6X10^9$/L olarak saptandı. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde hastaların %12'sinde (6 hasta) ortanca lökosit sayısı $100X10^9$/L üzerinde olduğu saptandı.

Hematolojik malignitelerde anemi oldukça sık görülmekte olup AML tanılı hastalarda en sık normokrom normositer anemi görülmektedir. Çalışmamızda ortalama hemoglobin değeri 9,008 g/dL bulundu. Hastaların %68'inde (34 hasta) anemi tespit edildi.

Akut myeloid lösemi tanısı alan hastaların sitogenetik ve moleküler genetik analizi, hastalık patogenezinde rol oynayan genetik faktörlerin tanımlanmasında önemli bir yere sahiptir. AML olguları saptanan genetik mutasyonlara göre alt gruplara ve risk gruplarına

ayrılmaktadır ve seçilecek tedavi yöntemi buna göre belirlenmektedir. AML hastalarında sitogenetik değerlendirme en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Moleküler analizde, hastalığı ve risk kategorilerinin tanımlayan veya hedeflenen tedavi seçenekleri için gerekli olan tüm genetik anomaliler taranmalıdır.

Akut myeloid lösemide genel olarak tedavinin amacı yıllar içerisinde değişmek ile birlikte, önceleri hastalığı kontrol altına almak sonrasında mümkünse tamamen ortadan kaldırmak olarak nitelendirilmek ile birlikte günümüzde her hastalıkta olduğu gibi AML'de de tedavinin amacı kişinin beklentileri, yaşam stili, kapasitesine göre şekillenecek bir hal almıştır. Klasik ve yaştan bağımsız tanımlandığında AML tedavisi indüksiyon tedavisi ve remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli bir diğer tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalar sonucunda özellikle son 20 yıl içerisinde her geçen gün daha fazla sayıda mutasyon saptanmaktadır. Günümüzde hedefe yönelik tedaviler bu bağlamda AML tedavisinde önemli bir yere ulaşmaktadır.

Tedavi yöntemi belirlenirken hastaların yaşı, performans durumu, prognostik faktörler, eşlik eden hastalıkları ile birlikte ön görülen yaşam beklentisi göz önüne alınmalıdır. AML insidansı yaş ile birlikte artış göstermesi sebebiyle özellikle yaşlı hastalarda tam bir geriatrik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar tek tek hasta bazlı ele alınmalı ve hastaya en uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir. Tedavinin kişiselleştirilmesi olarak tanımlanan bu yaklaşım tüm dünya genelinde yaştan bağımsız olarak tavsiye edilen yaklaşımdır. Kliniğimizde yürütülmüş olan bir çalışmada genç hastaların da yaşlı hastalar gibi ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiği ve tedavinin kişiselleştirilmesi gerekliliği gözlenmiştir (71). Kronolojik yaşın kavramsal olarak yanıltıcılığı üzerinde durulmuştur.

Standart indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaş altındaki hastalarda tam remisyon oranı %70 iken, 65 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %50'dir (23). Gangatharan ve ark. (74) yaptığı çalışma sonucunda standart indüksiyon tedavisi alan hastaların median total sağkalım süresi 12,2 ay, iyi sitogenetik risk grubunda olan hastaların median total sağkalım süresi 66,6 ay iken kötü sitogenetik risk grubundaki hastaların median total sağkalım süresi 5,4 ay olarak saptanmıştır. Padilha ve ark. (75) yaptığı sağkalım çalışmasında 60 yaş altındaki hastaların medyan genel sağkalım süresi 12,4 ay, 60 yaş üzerindeki hastaların medyan genel sağkalım süresi 8,2 ay olarak saptanmıştır.

Midostaurin tedavisinin 7+3 indüksiyon tedavisi ile kombinasyonunun 4 yıllık ortalama sağkalımı %44,3'ten %51,4'e çıkararak %71 oranında iyileştiği saptanmıştır (41). BCL2 inhibitörü olan venetoklaks tedavisinin azasitidin tedavisi ile kombinasyonu sonucunda medyan

sağkalım süresini 9,6 aydan 14,7 aya uzattığı saptanmıştır (76). IDH1 inhibitörü olan ivosidenib tedavisinin azasitidin tedavisi ile kombinasyonunun medyan sağkalım süresinin uzattığı saptanmıştır (7,9 ay-24 ay) (77). Görüldüğü gibi, yoğunlaştırılmış tedavinin başarısı bir yana, hedefe yönelik tedavilerin gelişimi ile geleneksel sitotoksik tedavilerin başarısı aşılabilmektedir. Tedavinin kişiselleştirilmesinin gerekliliği ve faydası da böylece ortaya konmaktadır. Çalışmamızda performans, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurularak verilen kişisel tedavi kararlarında bir grup hastamıza yoğunlaştırılmış tedavi uygulandığını görmekteyiz. Hipometileyici ajan ve yakın zamanda kullanılabilir hale gelen venetoklaksın eklenmesi ile yoğunlaştırılmış tedavi başarısı bu ajanlar sayesinde tartışılır halde olduğunu gözlemlemekteyiz. Bu tedavilerin karşılaştırılması için daha fazla hasta verisi birikimine ihtiyaç bulunmaktadır.

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, AML tanılı nötropenik hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Mishra ve ark. (78) tarafından 46 AML tanılı hasta ile yapılan çalışma sonucunda 20 hastada (%43,4) invaziv fungal enfeksiyon saptanmıştır. Wasylyshyn ve ark. (79) tarafından 333 AML tanılı hasta ile yapılan çalışmada 98 hastada (%29) invaziv fungal enfeksiyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 50 AML tanılı hastanın 15'inde (%30) invaziv fungal enfeksiyon öyküsü mevcuttu.

Kırılganlık, yaşlanma ile birlikte fizyolojik rezervlerin azalması sonucunda ortaya çıkan güçsüzlük, fonksiyonel yetersizlik, günlük yaşamsal aktiviteleri yerine getirememe ve bağımlılık durumunun artması, stres kaynaklarına verilen yanıtta azalma ile karakterize geriatrik bir sendromdur (80). Kırılganlık; sarkopeni, ostopeni, malnutrisyon, istemsiz kilo kaybı, yavaş yürüme hızı, bilişsel fonksiyon bozukluğu, depresif durum, azalmış kas gücü, fiziksel kapasitede azalma ile karakterize bir durumdur.

Kırılganlık için evrensel bir tanı kriteri olmaması, yapılan prevalans çalışmalarında farklı tanı yöntemlerinin kullanılması sebebiyle ortaya çıkan sonuçlar farklılık göstermektedir. Kırılganlık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Kadın cinsiyette kırılganlık oranının erkek cinsiyete göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Collard ve ark. tarafından yayımlanan ve 21 çalışmayı içeren bir derlemede kırılganlık prevalansı 65-69 yaş aralığında %4, 70-74 yaş aralığında %7, 75-79 yaş aralığında %9, 80-84 yaş aralığında %16, 85 yaş ve üzerinde ise %26 olarak saptanmıştır (81). Kliniğimizde yürütülen çalışmada kırılganlık katmanları olarak beslenme durumunun 65 yaş üzeri %68 hastada bozuk olduğu, bilişsel fonksiyonların %21,3 hastada bozulmuş olduğu, günlük aktivitelerinin ise %90,4 hastada bozulmuş olduğu

bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzda 3 hastada (%6) bilişsel fonksiyonların bozulmuş olduğu gözlemlenmiştir.

Eyigör ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada Türkiye'de kırılganlık prevalansı %39,2, kırılganlık öncesi durum prevalansı %43,3 saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireyler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde kırılganlık prevalansı 65-74 yaş aralığında %31,2, 75-84 yaş aralığında %53,4, 85 yaş ve üzerinde ise %61,5 bulunmuştur (82).

Kırılganlığın; kas-iskelet sistemi, immun sistem ve nöro-endokrin sistem olmak üzere 3 sistemde meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu sistemelerin birbirleriyle olan etkileşimleri kırılganlığın gelişmesinde etkilidir. Yaşlanma ile birlikte artan pro-inflamatuar sitokinlerin, CRP, IL-6 ve TNF-alfanın kırılganlık patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Fiziksel performansın azalması ve güç kaybı, kırılganlığın temel özellikleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle de sarkopeninin, kırılganlık patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Kas-iskelet sisteminin gelişimi üzerine etkisi olan seks hormonlarının ve IGF1 (insulin-like growth factor-1) düzeylerinin yaşlanma ile birlikte azalması kas kitlesinin ve kas gücünün azalmasına neden olarak kırılganlık gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Geriatristler tarafından son yıllarda malignite tanısı alan yaşlı hastaların değerlendirilmesi amacıyla kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD) yöntemleri geliştirilmiştir. AML'de bu yöntemler kullanılarak yoğun indüksiyon tedavisi verilecek hastaların daha kolaylıkla seçilebileceği düşünülmekle birlikte AML hastalarını değerlendirmek için standart bir değerlendirme yöntemi bulunmamaktadır.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan sağlık problemlerini saptayarak hastanın genel sağlık durumunu iyileştirmek amacıyla kırılgan yaşlı bir kişinin medikal, psikososyal ve fonksiyonel kapasitesini tanımlayan multidispliner bir teşhis ve tedavi süreci olarak tanımlanmaktadır (83). Bu değerlendirme yapılırken hastanın ayrıntılı öyküsünün alınması, hastaya doğru tanı konulması ve en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi, tedaviye bağlı ortaya çıkan komplikasyonların ortaya konması, eşlik eden ek hastalıkların saptanması, fonksiyonel kapasitenin düzeltilmesi, hastane yatışlarının azaltılması, günlük yaşam aktivitelerini bağımsız bir şekilde yapabilmesinin sağlanması, morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

Klepin ve ark. 60 yaş ve üzeri AML tanılı 74 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada geriatrik değerlendirme ile elde edilen bulguların yoğun indüksiyon kemoterapisi verilen hastaların sağkalımı üzerine etkileri incelenmiştir. 39 erkek hastanın el dinamometresi

ile yapılan ölçümde medyan el kavrama kuvveti 38 kg, 35 kadın hastanın medyan el kavrama kuvveti 24 kg olarak ölçülmüş. Tanı anında bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda ve düşük fiziksel performans durumuna sahip hastalarda ortalama sağkalım sürelerinin anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmış. ECOG performans skalası ile ortalama sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamış. Yapılan çalışma sonucunda bilişsel bozukluk ve düşük fiziksel performans varlığının ortalama sağkalım süresini belirlemede kronolojik yaştan daha önemli olduğu saptanmıştır (84).

Kapsamlı geriatrik değerlendirme esnasında hastanın performans durumu, fonksiyonel kapasitesi, nutrisyonel durumu, kullandığı ilaçlar, bilişsel fonksiyonlar, psikolojik durum, eşlik eden ek hastalıklar, sosyokültürel değerlendirme, çevresel değerlendirme mutlaka yapılmalı ve bu değerlendirme sonucunda elde edilen bulgular sistemik muayene ve testlerle birlikte multidisipliner olarak değerlendirilmelidir (83). Çalışmamızda beslenme durumu, ilaç kullanımı, bilişsel kapasiteye ek olarak kas kalite değerlendirilmesi yapılmış ve katkısının gösterilmesi hedeflenmiştir.

Sarkopeni; yaşlanma ile birlikte sıklığı artan fonksiyonel kapasitede azalma, günlük aktiviteleri yerine getirememe, güç kaybı, düşme, kırıklar, yaşam kalitesinde bozulma ve mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. Literatürde yapılan birçok çalışmada sarkopenik bireylerde hastane yatış sürelerinin, kırık insidansının ve mortalite oranlarının sarkopenik olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır.

Sarkopeninin geriatrik hasta grubunda erken tespiti; sarkopeni ilişkili komplikasyonların önlenmesi, hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve yüksek sağlık maliyetlerinin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir.

Woo ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmada etnik ve coğrafi farklılıklara göre kas kitlesi ve kas kuvvetindeki değişimler incelenmiştir. Tüm etnik gruplarda kas kuvvetinin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu ve yaşlanmayla birlikte kas kuvvetinde azalma olduğu saptanmıştır. Asyalılarda Kafkas ırkına göre kas kuvvetinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

PURE çalışmasında 21 ülkeden 35-70 yaş aralığındaki 125462 sağlıklı yetişkin bireyin el kavrama kuvvetleri karşılaştırılmış. El kavrama kuvveti Avrupa ve Kuzey Amerika'da en yüksek saptanırken; Güney Asya ve Afrika'da en düşük saptanmıştır. Erkek cinsiyette el kavrama kuvveti ölçümlerinin kadın cinsiyete göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (86). Spira ve arkadaşları (87) tarafından 60-84 yaş aralığındaki 1405 katılımcı ile yapılan çalışmada el kavrama kuvveti kadın cinsiyette 23,5±4,5 kg, erkek cinsiyette 37,6±6,6 kg ölçülmüştür.

Oflazoğlu ve ark. (88) 461 yeni tanı kanser hastası ile yaptığı çalışmada sarkopeninin erkeklerde daha sık görüldüğü gözlemlenmiş. Çalışmaya katılan tüm hastaların %17'sinde sarkopeni saptanırken, 65 yaş ve üzeri hastaların %24'ünde sarkopeni saptanmış. Sarkopenik bireylerde ortalama el kavrama kuvveti 21,58±6,1 kg, sarkopenik olmayan bireylerde 25,25±8,44 kg ölçülmüş. Sarkopenik bireylerde ortalama el kavrama kuvveti istatiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmış ($p<0,001$). Morishita ve ark. (89) tarafından yapılan allojenik kök hücre nakli yapılması planlanan 164 hastanın dahil edildiği çalışmada sarkopeni prevalansı erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %78'inde sarkopeni saptanmıştır. Erkek hastaların %71,4'ünde, kadın hastaların ise %86,4'ünde sarkopeni saptanmış olup sarkopeni prevalansında kadın-erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,179$). Ortalama el kavrama kuvveti kadınlarda 14,38±6,37 kg, erkeklerde 21,60±4,77 kg ölçüldü.

Polifarmasi riski yaşla birlikte artış göstermektedir. İngiltere'de yapılan prospektif bir çalışmada 60-69 yaş aralığındaki hastalarda beş ve üzeri ilaç kullanımının azalmış kognitif fonsiyon, azalmış fiziksel aktivite ve daha uzun hastane yatış süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (90).

Literatürde polifarmasinin sarkopeniyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aksini savunan birçok çalışma da mevcuttur. Türkiye'de huzurevinde yatmakta olan 711 bireyin değerlendirildiği bir çalışmada kullanılan ilaç sayısı arttıkça el dinamometresi ile ölçülen kas kuvvetinin daha düşük ölçüldüğü saptanmıştır (91). BASE-II çalışmasında polifarmasinin artmış sarkopeni oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada polifarmasi ile sarkopeni ilişkisini destekleyen birkaç mekanizmadan söz edilmektedir. Polifarmasi, metabolik durumu ve sirkülatuar hemostazı etkileyerek mitokondrial disfonksiyona, elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluklarına neden olarak protein yıkımını arttırabilir. Bu durum kas gücünde ve fonksiyonunda azalma ile sonuçlanabilmektedir. Polifarmasinin gastrointestinal sistem yan etkileri sebebiyle yeterli kalori alımını engelleyerek sarkopeni gelişimini hızlandırabileceği unutulmamalıdır (92). Iranzo ve ark. (93) yaptığı çalışmada kullanılan ilaç sayısı ile kas kuvveti ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde ortaya çıkan bu farklılığın hem farklı polifarmasi tanımlarının yapılması hem de sarkopeni tanı ve taramasında farklı tanı kriterletinin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda polifarmasinin kadın hastalarda tedaviden bağımsız olarak sarkopeni gelişimi ile ilişkili olduğu ($p=0,04$) , erkek hastalarda ise kullanılan ilaç sayısı arttıkça kas kuvvetinin azaldığı ($p=0,01$) saptandı.

Malignite tanısı olan hastalarda sarkopeni ve kırılganlığın, hastaların sağkalımı ve tedavi yan etkileri üzerine önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Malignite tanılı hastalarda ortaya çıkan kilo kaybı, kas gücündeki azalma gibi vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler, tedavi sürecinde verilen sitotoksik ajanların metabolizmasında ve dağılımda farklılıklara neden olabilmektedir. Sarkopeninin kemoterapi toksisitesini arttırdığı göz önüne alındığında yeni tanı alan malignite hastalarının sarkopeni açısından değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Malignite ve sarkopeni ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Shachar ve arkadaşları (94) tarafından yapılan solid tümörü bulunan hastalarda kanser türlerine göre sarkopeni oranlarının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında gastrointestinal sistem malignitesi bulunan hastalarda sarkopeni oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada solid tümör tanısı olan sarkopenik hastalarda ortalama sağkalım süresi sarkopenik olmayan malignite tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Kanser tedavisi esnasında verilen kemoterapötik ajanlar yorgunluğa bağlı azalmış fiziksel aktiviteye, mukozite sekonder malabsorbsiyona, proteoliz ve pro-inflamatuvar sitokinlerdeki artış sonucunda doğrudan kas kitlesinde kayba yol açarak sarkopeni oluşumuna veya var olan sarkopeninin şiddetlenmesine neden olabilmektedir (95).

Klepin ve ark. (84) tarafından yapılan indüksiyon kemoterapisi alan 54 yaşlı AML tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada kemoterapi öncesi değerlendirme esnasında ortalama el kavrama kuvveti erkeklerde 37±6,9 kg, kadınlarda 25,1±5,2 kg ölçülmüştür. Jung ve arkadaşları (96) tarafından AML tanılı 96 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 51'i 18-60 yaş aralığında, 45'i 60 yaş üzerindeydi. 18-60 yaş aralığındaki hastaların %58,3'ünde (21 hasta) sarkopenik iken, 60 yaş üzerindeki hastaların %41,7'si (15 hasta) sarkopenik idi. ECOG performans skoru 0-1 olan hastaların %83,3'ünde (30 hasta), 2 ve üzeri olan hastaların %16,7'sinde (6 hasta) sarkopeni saptanmış. Hastaların %70,8'ine (68 hasta) standart indüksiyon kemoterapisi, %24'üne (23 hasta) hipometilleyici ajan tedavisi verilmiş. Standart indüksiyon tedavisi verilen hastaların %66,7'sinde (24) hasta, hipometileyici ajan tedavisi verilen hastaların %30,6'sında (11 hasta) sarkopeni saptanmış. Sarkopenisi olan hastalarda ortalama sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuş (p=0,038).

Qin ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada AML tanılı hastaların indüksiyon kemoterapisi öncesi ve sonrasındaki kas kuvveti değerlendirilmiş. Ortalama el kavrama kuvveti kemoterapi öncesinde 30,6±11,7 kg, sonrasında 24,6±10,9 kg ölçülmüş. Kemoterapi sonrası dönemde ölçülen el kavrama kuvveti (p= 0,003) kemoterapi öncesi döneme göre anlamlı olarak

düşük saptanmış. Kemoterapi öncesinde hastaların %14,5'inde sarkopeni saptanırken, kemoterapi sonrası dönemde hastaların %39,1'inde sarkopeni saptanmış. Kemoterapi sonrası dönemde sarkopeni prevalansı kemoterapi öncesine göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (P<0,001). Çalışmamızda 3. ay sonundaki el kavrama kuvveti ölçümü her iki cinsiyette de ilk başvuru anına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı.

Çalışmamızda tedavi seçeneklerine göre el kavrama kuvveti ölçümleri değerlendirildiğinde her iki cinsiyette ve tüm tedavi seçeneklerinde 3. ayda ölçülen el kavrama kuvveti, ilk başvuru anında ölçülen el kavrama kuvvetine göre daha düşük saptandı. Kadın cinsiyette verilen yoğun tedavinin sarkopeninin derecesini arttırdığı saptandı (p=0,05). Erkek cinsiyette seçilen tedavi yöntemi ile sarkopeni derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,553).

Sun ve ark. (98) tarafından 227 AML tanılı hasta ile yapılan çalışmada hastaların %18,1'inde (41 hasta) sarkopeni saptanmış. 60 yaş ve üzeri hastalarda sarkopeni sıklığının arttığı saptanmış. Sarkopenik grubun medyan yaşı, sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha büyük saptanmış (p=0,001). Sarkopenik grupta anlamlı olarak daha yüksek nüks oranı ve daha kısa ortalama sağkalım süresi saptanmış. Sarkopenik grupta vücut kitle indeksi, sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,01). Çalışmamızda vücut kitle indeksi ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda ilk tanı anında anemi sık görülmektedir. Penninx ve ark. (99) tarafından 65 yaş ve üzeri hastalarda yapılan anemi ile fiziksel performans ve kas gücü arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada ortalama el kavrama kuvveti anemisi olan larda 21,8±10,4 kg, anemisi olmayanlarda 27,5±11,6 kg ölçülmüştür. Anemi ile düşük kas kuvveti arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,001). Joosten ve ark. (100) tarafından geriatri servisinde yatmakta olan 70 yaş ve üzeri hastaların dahil edildiği bir çalışmada anemi ile el kavrama kuvveti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda her iki cinsiyette ortalama el kavrama kuvveti anemisi olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük ölçüldü ancak erkek cinsiyette anemi varlığı ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,565). İlk tanı anındaki ve 3. ay sonundaki el kavrama kuvveti ölçümleri değerlendirildiğinde kadın cinsiyette anemi varlığının sarkopeni gelişimi üzerine katkıda bulunabileceği saptandı (p=0,049).

Sarkopeni ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda daha düşük kas gücünün daha kötü bilişsel fonksiyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra

bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Hsu ve ark. (101) tarafından yapılan 353 yaşlı erkek hastanın katıldığı çalıma sonucunda sarkopeni varlığının kognitif bozukluk ve depresyonla tek başına bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. McGrath ve ark. (102) tarafından yapılan çalışmada düşük el kavrama kuvvetinin bilişsel bozukluk ile ilişkili olduğu saptanmış olup el kavrama kuvvetindeki her 5 kg'lık artışın bilişsel bozukluk gelişimini %3 oranında azalttığı bulunmuştur. Kim ve ark. (103) tarafından yapılan çalışmada el kavrama kuvveti ile bilişsel fonksiyon durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda kadın hastalarda bilişsel bozukluk saptanan hasta olmaması sebebiyle değerlendirme yapılamadı. Erkek hastalarda bilişsel bozukluk ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,679).

Tedavi seçimini belirlerken hastaların yaşı ve hastalık risk kategorisinin yanı sıra hastanın performans durumunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Düşük performansa sahip hastalarda çoğunlukla yoğun kemoterapi protokolleri tercih edilmemektedir. Oflazoğlu ve arkadaşlarının (88) yaptığı çalışmada sarkopeninin daha kötü ECOG performans skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda kadın hastalarda ECOG performans durumunun iyi olmasının daha iyi kas kütlesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0,005). Erkek hastalarda ECOG performans durumu ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,890). Bunun bir sebebinin de cinsiyet ile birlikte toplam kas kütlesinin farklılık göstermesi ve menopoz/osteoporoz gibi fizyolojik değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Armanian ve ark. (104) tarafından allojenik kök hücre nakli uygulanan 859 myelodisplastik sendrom ve akut lösemi tanılı hastada yapılan çalışmada Karnofsky performans skoru ≤80 olan hastalarda sarkopeni sıklığının Karnofsky performans skoru >80 olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0,01). Çalışmamızda Karnosfky performans skoru ve CIRS-G skoru ile sarkopeni varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Akut myeloid lösemide hastalığın kendisi ile ve verilen kemoterapiler ile ilişkili enfeksiyonlar sık görülmektedir. Suzuki ve ark. (105) çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastalarda yapmış olduğu çalışmada düşük kas gücü ile artmış invaziv fungal enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,018). Çalışmamızda her iki cinsiyette ilk başvuru anında ve 3. ay kontrolünde ölçülen el kavrama kuvveti invaziv fungal enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük saptandı ancak bu veri istatistiki açıdan anlamlı değildi (kadın hastalarda p değeri 0,099, erkek hastalarda p değeri 0,061).

Sun ve ark. (98) tarafından 227 AML tanılı hasta ile yapılan çalışmada sarkopenik grupta enfeksiyon oranı, sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş

(p=0,015). Sarkopenik olmayan grupta febril nötropeni sıklığı, sarkopenik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (p= 0,004). Çalışmamızda sarkopenik olan ve olmayan grup arasında febril nötropeni öyküsü açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,560). Çalışmamızda her iki cinsiyette ilk başvuru anında ve 3. ay kontrolünde ölçülen el kavrama kuvveti febril nötropeni öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük saptandı ancak bu veri istatistiki açıdan anlamlı değildi (kadın hastalarda p değeri 0,311, erkek hastalarda p değeri 0,698).

Literatürde ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, bozulmuş kognitif fonksiyon, ek komorbid hastalıkların varlığı, düşük serum albümin düzeyi, yüksek CRP değeri, düşük D vitamini düzeyi, anemi, düşük performans durumu (ECOG, Karnofsky), polifarmasi, sigara kullanımı, aktif enfeksiyon varlığı, verilen tedavi seçeneğinin sarkopeni gelişimi üzerine katkıda bulunduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, Covid-19 pandemisi nedeniyle yeterli katılımcı sayısına ulaşılamaması ve buna bağlı olarak örneklemimizin sınırlı olmasıdır. Literatürde AML tanılı hastalarda sarkopeni gelişimi/şiddeti üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin ve sarkopeninin tedavi süreci üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. AML ve sarkopeni ilişkisini daha net ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamıza Şubat 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Servisinde takip edilen 65 yaş ve üzeri Akut Myeloid Lösemi tanılı 50 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verilerinin, anemi varlığının, bozulmuş kognitif fonksiyonların, polifarmasinin, ECOG performans durumunun, sekonder malignite varlığının, aktif enfeksiyon varlığının ve verilen tedavi modalitesinin sarkopeni gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Hastaların %78'inin sarkopenik olduğu gözlemlenmiştir. Erkek hastaların %71,4'ünün, kadın hastaların %86'ünün sarkopenik olduğu gözlemlenmiştir. Kadın-erkek cinsiyet arasında sarkopeni prevalansında anlamlı farklılık saptanmadı.
2. Her iki cinsiyette tedavinin 3. ayında ölçülen el kavrama kuvvetinin ilk başvuru anındaki ölçümlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi.
3. Anemi varlığında her iki cinsiyette de tedavinin 3. ayında ölçülen el kavrama kuvvetinin ilk başvuru anında ölçülen el kavrama kuvvetine göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Erkek cinsiyette anemi varlığı ile sarkopeni gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kadın cinsiyette anemi varlığının sarkopeni gelişimi üzerine katkıda bulunabileceği saptandı.
4. Kadın cinsiyette tanı anında bilişsel bozukluk saptanan hasta olmadığı için değerlendirme yapılamadı. Erkek cinsiyette bilişsel bozukluğun sarkopeni gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü.

5. Polifarmasinin kadın cinsiyette tedaviden bağımsız olarak sarkopeni gelişimine katkıda bulunduğu saptandı. Erkek cinsiyette polifarmasi varlığını sarkopeni şiddetini arttırdığı gözlemlendi.
6. Kadın cinsiyette ECOG performansı düşük olan hastalarda kas gücü kaybının daha belirgin olduğu gözlemlendi. Erkek cinsiyette ECOG performans durumu ile sarkopeni gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı.
7. Karnofky performans skoru ve CIRS-G skoru ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.
8. Vücut kitle indeksi ile sarkopeni varlığı arasında istatiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.
9. İkincil kanser varlığı durumunda tedavinin 3. ayında ölçülen el kavrama kuvvetinin ilk başvuru anında ölçülen el kavrama kuvvetine göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ancak bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı değil idi.
10. Kadın cinsiyette verilen yoğun tedavinin sarkopeninin şiddetini arttırdığı gözlemlendi. Erkek cinsiyette seçilen tedavi yöntemi ile sarkopeni şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
11. Sarkopenik olan ve olmayan grup arasında febril nötropeni öyküsü sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Febril nötropeni öyküsü varlığının her iki cinsiyette sarkopeni şiddetini arttırdığı gözlemlendi ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değil idi.
12. İnvaziv fungal enfeksiyon öyküsü varlığının her iki cinsiyette sarkopeni şiddetini arttırdığı gözlemlendi ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değil idi.

ÖZET

Sarkopeni, fonksiyonel kapasitede azalma, düşme ve kırıklar, yaşam kalitesinde bozulma ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olabilen, kas kütlesi ve kas fonksiyonunun ilerleyici kaybı ile karakterize geriatrik bir sendromdur. Geriatrik hasta popülasyonunda sarkopeninin erken dönemde tespit edilmesi, sarkopeni ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve hastaların yaşam kalitesinin arttırılması açısından önem taşımaktadır. Sarkopeninin hastaların sağkalım süresi ve tedavi yan etkileri üzerindeki etkisi gözönüne alındığında yeni tanı alan malignite hastalarının tamamının sarkopeni açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Yaptığımız çalışmada yaşlı AML tanılı hastalarda sarkopeni varlığının tedavi süreci üzerine etkisini ortaya koymaya çalıştık. Şubat 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Servisinde takip edilen 65 yaş ve üzeri Akut Myeloid Lösemi tanılı 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Sarkopeni değerlendirmesi için hastalar sandalyede dik oturur pozisyonda dirseği gövdeye yakın ve dirsek 90 derece fleksiyonda iken el dinamometresini sıkabileceği en kuvvetli şekilde sıkması istendi. Bu işlem her iki el için üç kez tekrarlandıktan sonra üç değerin ortalaması alınarak kilogram cinsinden kaydedildi. El sıkma gücü ölçümü ilk tanı anında, tedavi sonrası üçüncü ayda ve tekrarlayan hastane yatışları esnasında ölçülerek kilogram cinsinden kaydedildi.

Çalışmamız sonucunda 50 AML tanılı hastanın 39'u sarkopenik olarak değerlendirildi. Polifarmasi varlığının sarkopeni şiddetini arttırdığı gözlemlendi. Her iki cinsiyette de kemoterapi sonrası dönemde ölçülen el kavrama kuvvetinin tanı anındaki ölçüme göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda günlük uygulama olarak tüm hastalara yaşı dikkate

almaksızın kullanılan ECOG performans skalasının değerlendirildiğini gözlemlemek ile birlikte ECOG performansı düşük olan hastalarda kas gücü kaybının daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir.

Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda sarkopeninin tedavi süreci üzerine etkisi daha net ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: sarkopeni, akut myeloid lösemi, kırılganlık

SARCOPENIA AND ITS EFFECT IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA OF ADVANCED AGE

SUMMARY

Sarcopenia is a geriatric syndrome characterized by progressive loss of muscle mass and muscle function, which can lead to negative consequences such as decreased functional capacity, falls and fractures, deterioration in quality of life and death. Early detection of sarcopenia in the geriatric patient population is important in terms of preventing sarcopenia-related complications and increasing the quality of life of patients. Considering the effect of sarcopenia on the survival time and treatment side effects, it is recommended that all newly diagnosed malignancy patients be evaluated for sarcopenia.

In our study, we tried to reveal the effect of sarcopenia on the treatment process in elderly patients diagnosed with AML. 50 patients aged 65 years and older with a diagnosis of acute myeloid leukemia followed in the Hematology Service of Trakya University Faculty of Medicine between February 2020 and November 2022 were included in the study. For the assessment of sarcopenia, the patients were asked to squeeze the hand dynamometer as hard as they could while sitting position upright in a chair with their elbows close to the body and elbows flexed at 90 degrees. After this process was repeated three times for both hands, the average of the three values was recorded in kilograms. Hand grip strength was measured at the time of initial diagnosis, at the third month after treatment, and during recurrent hospitalizations, and recorded in kilograms.

As a result of our study, 39 of 50 AML patients were evaluated as sarcopenic. It was observed that the presence of polypharmacy increased the severity of sarcopenia. In both genders, it was observed that the hand grip strength measured in the post-chemotherapy period was lower than the measurement at the time of diagnosis. In our study, while we observed that the ECOG performance scale, which is used in all patients regardless of age, was evaluated as a daily practice, it was observed that muscle strength loss was more pronounced in patients with low ECOG performance.

It is thought that more studies are needed to more clearly reveal the effect of sarcopenia on the treatment process in patients with AML.

Key Words: sarcopenia, acute myeloid leukemia, frailty

KAYNAKLAR

1. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev 2019;36:70-87.

2. Klepin HD, Balducci L. Acute myelogenous leukemia in older adults. Oncologist 2009;14(3):222-32.

3. Xia L, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. Cancer Med 2020;9(21):7964-78.

4. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24(1):35-63.

5. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J 2016;6(7):e441.

6. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Acute Leukemias 2008:47-56.

7. Fong C-t, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. Cancer genetics and Cytogenet 1987;28(1):55-76.

8. Sun Y, Chen B-R, Deshpande A. Epigenetic regulators in the development, maintenance, and therapeutic targeting of acute myeloid leukemia. Frontiers Oncol 2018;8:41.

9. Yaris F, Dikici M, Akbulut T, Yaris E, Sabuncu H. Story of benzene and leukemia: epidemiologic approach of Muzaffer Aksoy. J Occup Health 2004;46(3):244-7.

10. Kossman SE, Weiss MA. Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. Cancer 2000;88(3):620-4.

11. Le Beau MM, Albain K, Larson R, Vardiman J, Davis E, Blough R, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and

acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. J Clin Oncol 1986;4(3):325-45.

12. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. Haematologica 1999;84(10):937-45.

13. Harris JW, Koscick R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leukemia Lymphoma. 1999;32(5-6):401-26.

14. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. N Eng J Med 1993;329(16):1152-7.

15. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C, Haferlach T. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia: a study on 2,235 patients. Ann Hematol 2005;84(12):785-91.

16. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood J Am Soc Hematol 2002;100(7):2292-302.

17. Shah A, Andersson TM, Rachet B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. Br J Haematol. 2013;162(4):509-16.

18. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. J Clin Oncol 2011;29(33):4417-23.

19. Flood KL, Carroll MB, Le CV, Ball L, Esker DA, Carr DB. Geriatric syndromes in elderly patients admitted to an oncology-acute care for elders unit. J Clin Oncol 2006;24(15):2298-303.

20. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006;107(9):3481-5.

21. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. Am J Hematol 2015;90(3):208-14.

22. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults–biological significance and clinical use. British journal of haematology. 2014;165(1):17-38.

23. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood J Am Soc Hematol 2017;129(4):424-47.

24. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer 2005;104(4):788-93.

25. Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. Cancer 1989;63(11):2192-200.

26. Asif N, Hassan K. Acute myeloid leukemia amongst adults. J Islamabad Med Dental College 2013;2:58-63.

27. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica 2008;93(1):67-74.

28. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018;36(3):283-99.

29. Greenwood M, Seftel M, Richardson C, Barbaric D, Barnett M, Bruyere H, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. Leukemia Lymphoma 2006;47(7):1245-52.

30. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, Kiyoi H, Yamamoto K, Kinoshita T, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. Euro J Haematol 2006;77(4):282-7.

31. Chen X, Cherian S. Acute myeloid leukemia immunophenotyping by flow cytometric analysis. Clin Labor Med 2017;37(4):753-69.

32. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. Blood J Am Soc Hematol 1997;90(8):2863-92.

33. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood J Am Soc Hematol 1998;92(7):2322-33.

34. Mrózek K, Heinonen K, De la Chapelle A, Bloomfield CD, editors. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. Seminars in oncology; 1997.

35. Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. J Hematol Oncol 2011;4(1):1-11.

36. Pelcovits A, Niroula R. Acute myeloid leukemia: a review. Rhode Island Med J 2020;103(3):38-40.

37. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood J Am Soc Hematol 2010;115(3):453-74.

38. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. J Clin Oncol 2007;25(14):1908-15.

39. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive

chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood J Am Soc Hematol 2012;120(24):4840-5.

40. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. 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;15(9):986-96.

41. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Eng J Med 2017;377(5):454-64.

42. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol 2012;30(20):2441-8.

43. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood J Am Soc Hematol 2019;133(1):7-17.

44. Wei AH, Strickland Jr SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. J Clin Oncol 2019;37(15):1277.

45. O'Donnell MR, Appelbaum FR, Baer MR, Byrd JC, Coutre SE, Damon LE, et al. Acute myeloid leukemia: clinical practice guidelines in oncology. JNCCN 2006;4(1):16-36.

46. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Eng J Med 2015;373(12):1136-52.

47. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA 2009;301(22):2349-61.

48. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. Ageing Res Rev 2011;10(3):319-29.

49. Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. Life Sci 1992;51(25):1953-6.

50. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(6):991-1001.

51. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002:730-51.

52. Cömert M, Aydoğdu İ, Yetkin F, Kaya E, Erkurt M, Kuku İ. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi. 2014;53(1):33-9.

53. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. The Journal of nutrition. 1997;127(5):990S-1S.

54. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosisReport of the European Working Group on Sarcopenia in Older PeopleA. J. Cruz-Gentoft et al. Age Ageing 2010;39(4):412-23.

55. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48(1):16-31.

56. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing 2014;43(6):748-59.

57. Morley J. Sarcopenia: diagnosis and treatment. J Nutri Health Aging 2008;12(7):452-6.

58. Ates Bulut E, Soysal P, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Aydin AE, Yavuz I, et al. Validation of population-based cutoffs for low muscle mass and strength in a population of Turkish elderly adults. Aging Clin Exp Res 2020;32(9):1749-55.

59. Dişcigil G, Sökmen ÜN. Yaşlılıkta sarkopeni. The Journal of Turkish Family Physician. 2017;8(2):49-54.

60. Sipers WM, Verdijk LB, Sipers SJ, Schols JM, van Loon LJ. The Martin vigorimeter represents a reliable and more practical tool than the Jamar dynamometer to assess handgrip strength in the geriatric patient. J Am Med Directors Assoc 2016;17(5):466. e1-. e7.

61. Bahat G, Aydin CO, Tufan A, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Muscle strength cutoff values calculated from the young reference population to evaluate sarcopenia in Turkish population. Aging Clin Experimental Res 2021;33(10):2879-82.

62. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. Pilot feasibility Studies 2016;2(1):1-10.

63. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. BMC Geriatrics 2016;16(1):1-10.

64. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. Exercise Sport Scie Rev 1990;18(1):193-224.

65. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol 1994;49(2):85-94.

66. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. J Gerontol Series A Biological Sci Med Sci 2006;61(1):72-7.

67. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from ilsırente study. Age Ageing 2013;42(2):203-9.

68. Gariballa S, Alessa A. Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. Clin Nut 2013;32(5):772-6.

69. Rantanen T, Volpato S, Luigi Ferrucci M, Eino Heikkinen M, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. J Am Geriatr Soc 2003;51(5):636-41.

70. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon; 2008.

71. Umit E, Baysal M, Demir A. Frailty in patients with acute myeloid leukaemia, conceptual misapprehension of chronological age. Euro J Cancer Care. 2018;27(2):e12810.

72. Wetzler M, Mrózek K, Kohlschmidt J, Dombret H, Döhner H, Pilorge S, et al. Intensive induction is effective in selected octogenarian acute myeloid leukemia patients: prognostic significance of karyotype and selected molecular markers used in the European LeukemiaNet classification. Haematologica 2014;99(2):308.

73. Oliveira L, Romano L, Prado-Junior B, Covas D, Rego E, De Santis G. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. Med Oncol 2010;27(4):1254-9.

74. Gangatharan S, Grove C, P'ng S, O'Reilly J, Joske D, Leahy M, et al. Acute myeloid leukaemia in W estern A ustralia 1991–2005: a retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. Internal Med J 2013;43(8):903-11.

75. Padilha SL, Souza EJdS, Matos MCC, Domino NR. Acute myeloid leukemia: survival analysisof patients at a university hospital of Paraná. Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia 2015;37:21-7.

76. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Eng J Med 2020;383(7):617-29.

77. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. N Eng J Med 2022;386(16):1519-31.

78. Mishra P, Agrawal N, Bhurani D, Agarwal NB. Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. Indian J Hematol Blood Transfusion. 2020;36(1):64-70.

79. Wasylyshyn A, Linder KA, Castillo CG, Zhou S, Kauffman CA, Miceli MH. Breakthrough invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia. Mycopathologia 2020;185(2):299-306.

80. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler Jr GB, Walston JD, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. J Ame Geriatrics Soc 2004;52(4):625-34.

81. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J American Geriatr Soc 2012;60(8):1487-92.

82. Eyigor S, Kutsal Y, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult—FrailTURK Project. Age 2015;37(3):1-13.

83. Ward KT, Reuben DB. Comprehensive geriatric assessment. UpToDate2013 http://www uptodate com/contents/comprehensive-geriatric-assessment. 2016.

84. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Blood J Am Soc Hematol 2013;121(21):4287-94.

85. Woo J, Arai H, Ng T, Sayer A, Wong M, Syddall H, et al. Ethnic and geographic variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures. Euro Geriatr Med 2014;5(3):155-64.

86. Leong DP, Teo KK, RangarajanS, Kutty VR, Lanas F, Hui C, et al. Reference ranges of handgrip strength from 125,462 healthy adults in 21 countries: a prospective urban rural epidemiologic (PURE) study. J Cachexia, Sarcopenia Muscl 2016;7(5):535-46.

87. Spira D, Norman K, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R. Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people. Zeitschrift Gerontologie Geriatrie. 2016;49(2):94-9.

88. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Varol U, Kucukzeybek Y, Salman T, Taskaynatan H, et al. Prevalence and related factors of sarcopenia in newly diagnosed cancer patients. Support Care Cancer 2020;28(2):837-43.

89. Morishita S, Kaida K, Tanaka T, Itani Y, Ikegame K, Okada M, et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer 2012;20(12):3161-8.

90. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a British birth cohort study. J Am Geriatrics Soc 2018;66(5):916-23.

91. Halil M, Ulger Z, Varlı M, Döventaş A, Oztürk G, Kuyumcu M, et al. Sarcopenia assessment project in the nursing homes in Turkey. Euro j clin Nutrition 2014;68(6):690-4.

92. König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: results from the Berlin Aging Study II. J Gerontol 2018;73(1):117-22.

93. Cebrià IIMA, Arnal-Gómez A, Tortosa-Chuliá MA, Balasch-Bernat M, Forcano S, Sentandreu-Mañó T, et al. Functional and Clinical Characteristics for Predicting Sarcopenia in Institutionalised Older Adults: Identifying Tools for Clinical Screening. Int J Environ Res Public Health 2020;17(12):4483.

94. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. Euro J Cancer 2016;57:58-67.

95. Kodera Y. More than 6 months of postoperative adjuvant chemotherapy results in loss of skeletal muscle: a challenge to the current standard of care. Springer; 2015. p. 203-4.

96. Jung J, Lee E, Shim H, Park J-H, Eom H-S, Lee H. Prediction of clinical outcomes through assessment of sarcopenia and adipopenia using computed tomography in adult patients with acute myeloid leukemia. Int J Hematol 2021;114(1):44-52.

97. Qin Z, Lu K, Jiang T, Wang M, Weng Y, Tang X, et al. Evaluating Sarcopenia by Using the Bioelectrical Impedance Analysis in Patients with Acute Myeloid Leukemia After Chemotherapy. Int J Gen Med 2022;15:1261.

98. Sun Q, Cui J, Liu W, Li J, Hong M, Qian S. The Prognostic Value of Sarcopenia in Acute Myeloid Leukemia Patients and the Development and Validation of a Novel Nomogram for Predicting Survival. Front Oncol 2022;12:828939.

99. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. J Am Geriatr Soc 2004;52(5):719-24.

100. Joosten E, Detroyer E, Milisen K. Effect of anaemia on hand grip strength, walking speed, functionality and 1 year mortality in older hospitalized patients. BMC Geriatrics 2016;16(1):1-6.

101. Hsu YH, Liang CK, Chou MY, Liao MC, Lin YT, Chen LK, et al. Association of cognitive impairment, depressive symptoms and sarcopenia among healthy older men in the veterans retirement community in southern T aiwan: A cross-sectional study. Geriatrics Gerontol İnt 2014;14:102-8.

102. McGrath R, Vincent BM, Hackney KJ, Robinson-Lane SG, Downer B, Clark BC. The longitudinal associations of handgrip strength and cognitive function in aging Americans. J Am Medl Direct Assoc. 2020;21(5):634-9. e1.

103. Kim H, Kim SH, Jeong W, Jang S-I, Park E-C, Kim Y. Association between change in handgrip strength and cognitive function in Korean adults: a longitudinal panel study. BMC Geriatrics 2021;21(1):1-8.

104. Armenian SH, Xiao M, Berano Teh J, Lee B, Chang HA, Mascarenhas K, et al. Impact of sarcopenia on adverse outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. JNCI: Journal of the National Cancer Institut. 2019;111(8):837-44.

105. Suzuki D, Kobayashi R, Sano H, Hori D, Kobayashi K. Sarcopenia after induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: its clinical significance. Int J Hematol 2018;107(4):486-9.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2019/419	
	PROTOKOL ADI	İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi (AML) Hastalarında Sarkopeni ve Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Elif G. ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:04/16**	**Tarih:17.02.2020**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif G. ÜMİT'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Buse EKİCİ'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	**E (H)**	**(E) H**	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd

Ek 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2020 tarih ve 04/16 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Araştırmanın bilimsel adı: İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi (AML) Hastalarında Sarkopeni ve Etkisi

Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi (AML) Hastalarında Sarkopeni ve Etkisi

Araştırmacının adı ve görev yeri: Dr. Buse Ekici Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

- **Araştırmanın amacı:** Akut miyeloid lösemi tanısı alan 65 yaş üzeri hastalarda sarkopeninin verilen tedaviye alınan yanıt üzerine olan etkisini incelemeyi planladık.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Klinik araştırma
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**16.12.2019 ve 01.11.2022
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**50
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** El dinamometresi ile kas gücü ölçümü
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Yoktur
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Yoktur
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 65 yaş üzeri olup akut miyeloid lösemi tanısı almış olmaları
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:**Yoktur

- **Gönüllünün sorumlulukları:** Yoktur
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Yoktur
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Herhangi bir risk yoktur
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Yoktur
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yoktur
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Yoktur
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Yoktur
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Verilmeyecektir.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası: 05388277640**
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi (AML) Hastalarında Sarkopeni ve Etkisi

Sayın Katılımcı;

Sizin kişisel verileriniz, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nda ifade edilen araştırmanın yapılabilmesi için kaydedilmekte ve işlenmektedir.

Kişisel verilerin hangi yöntemler ile toplanabileceği;

Size/ çocuğunuza ait kişisel veriler, açık rızanız ile onay verilmesi durumunda sizin tarafınızdan verilen veriler ve ilgili tedavi kurumundan derlenen veriler dâhil olmak ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere otomatik ya da otomatik olmayan yollarla sözlü, yazılı olarak veya elektronik ortamda toplanabilir.

Kişisel verilerin aktarılabileceği kişi, şirket ve kurum/kuruluşlar;

Trakya Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında "İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi (AML) Hastalarında Sarkopeni ve Etkisini araştırmak"amacı ile "İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi (AML) Hastalarında Sarkopeni ve Etkisi" isimli bir araştırma yapmaktadır.

Bu kapsamda sizin hastalığınız ile ilgili bilgiler bir veri tabanına yüklenerek başka araştırıcıların kullanımına açılacaktır. Veri tabanı Trakya Üniversitesi bünyesinde oluşturulacaktır. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Veriler kodlanarak bilgisayara girilecek kimlik bilgileriniz saklı tutulacaktır. Ancak ilgili veriler çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Verilerinizin veri tabanına eklenmesi için sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecek size de bir ödeme yapılmayacaktır.
Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılmayı reddettiğiniz takdirde size/çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Kayıt sisteminden herhangi bir aşamada yazılı bildirim yaparak onayınızı çekme hakkına sahipsiniz.

6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Hakkındaki Kanun'unun 11inci maddesi çerçevesinde aşağıda yer alan haklara sahipsiniz. Bu yöndeki taleplerinizi (Buse Ekici Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı 6. Kat Balkan Yerleşkesi Merkez Edirne) yazılı olarak bildirebilirsiniz.

Kişisel verilerinizin;

a) İşlenip işlenmediğini öğrenme,

b) İşlenmişse bilgi talep etme,

c) İşlenme amacını ve amacına uygun kullanılıp kullanılmadığını öğrenme,

d) Eksik / yanlış işlenmişse düzeltilmesini isteme,

e) Kanun'un 7inci maddesinde öngörülen şartlar çerçevesinde silinmesini, yok edilmesini isteme,

f) Kişisel verilerin (d) bendi uyarınca düzeltildiği veya (e) bendi uyarınca silindiği/yok edildiği durumlarda, kişisel verilerin aktarıldığı üçüncü kişilere de söz konusu durumun bildirilmesini isteme,

g) Münhasıran otomatik sistemler ile analiz edilmesi nedeniyle aleyhinize bir sonucun ortaya çıkmasına itiraz etme,

ğ) Kanuna aykırı olarak işlenmesi sebebiyle zarara uğramanız hâlinde zararın giderilmesini talep etme,

h) Kişisel Verileri Koruma Kanunu'nun 13'üncü maddesi kapsamında başvurunuzun reddedilmesi, verilen cevabın yetersiz bulunması veya süresinde başvuruya cevap verilmemesi durumunda Kurula şikayet,

hakkına sahipsiniz.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak,araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılardasunulabileceğiya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: