

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Faruk YILDIZ

EDİRNE – 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez hazırlama sürecim boyunca samimiyet ve ilgisini bir an bile asla esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'e,

Her konudaki sorunumuzda bizimle ilgilenen, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nı bir arada tutan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL'e,

Tıp doktorluğu ve uzman doktorluk eğitimim süresinde, başta çok kıymetli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere, emeği olan tüm hocalarıma,

Hastanedeki abi-abla-kardeş ilişkisini bize öğreten, her konuda koşulsuz desteklerini bizden esirgemeyen başta Uzm. Dr. İdris KURT ve Uzm. Dr. Volkan BAŞ olmak üzere tüm yan dal uzman doktorlarımıza,

Birlikte vakit geçirdiğimiz, her türlü zorluğun üstesinden beraber geldiğimiz çok sevgili asistan arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarımız olan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Destekleri ile tüm başarılarımın görünmeyen mimarı, beni ben yapan canım aileme, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN ETYOPATOGENEZİ.....	4
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	4
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN KLİNİK TABLOSU	6
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN TANI ÖLÇÜTLERİ.....	7
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ.....	7
AML'NİN SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ	8
AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN TEDAVİSİ	9
AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ.....	11
REMİSYON İNDÜKSİYONU SONRASI	13
TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI	13
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR.....	51
ÖZET	55
SUMMARY	57
KAYNAKÇA.....	59
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABCB1	: ATP-binding cassette sub-family B member 1
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen fosfataz
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
APL	: Akut promiyelositik lösemi
ATRA	: All trans retionik asit
CEBPA	: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
CRP	: C reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	: European Leukemia Network
FAB	: Fransız, Amerikan ve İngiliz sınıflandırma sistemi
FISH	: Floresan in-situ hibridizasyon
FLT-3	: FMS benzeri tirozin kinaz 3
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GGT	: Gama glutamil transferaz
HİDAC	: Yüksek doz sitarabin
HMA	: Hipometilleyici ajan
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MDS	: Miyelodisplastik sendroma
MRD	: Minimal rezidüel hastalık
NCİ SEER	: National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

NPM-1	: Nukleofosmin 1
OS	: Genel sağkalım
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RT	: Radyoterapi
T-MDS	: Tedaviyle ilişkili miyelodisplastik sendromu
T-MN	: Tedaviye bağlı miyeloid neoplazmalar
T-MPN	: Tedaviyle ilişkili miyeloproliferatif neoplazmlar
TY	: Tam Yanıt
WBC	: Lökosit



GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi, miyeloid öncü hücrelerin malign transformasyonunun sonucu olgun kan hücrelerine farklılaşma ve programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) uğrama yeteneklerinde kayıp olan heterojen bir hastalıktır (1). Etiyolojisinde bazı sitogenetik ve moleküler genetik faktörlerin yanı sıra kemoterapi ilaçları, radyasyona maruziyet gibi etmenler rol oynamaktadır. Kemik iliği biyopsisinde blast sayısının %20'nin üzerinde olması akut lösemi tanısı koydurur. Akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde seçenekler hastanın performans durumuna ve risk skorlamalarına göre değişkenlik göstermekte, esas amacı tam yanıt sağlamak olup, eşlik eden hastalıkların durumuna göre sadece destek tedavisi de uygulanabilmektedir.

AML'de tedavi, remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon tedavisi olmak üzere 2 aşamadan oluşur. Remisyon sağlanması için yapılan tedaviye remisyon indüksiyon (normalleştirme) tedavisi denir. Şifa sağlamak için hastaların mutlaka önce remisyonla girmesi gerekir. Remisyonla giren hastalara nüksü önlemek amacıyla pekiştirme (konsolidasyon) tedavisi verilir. Remisyonla giren hastalar tıbbi takibe girerler; bunun nedeni özellikle ilk yıllarda hastalığın nüks etme oranının yüksek olmasıdır. Hematopoietik kök hücre nakli uygulama endikasyonları değişkenlik göstermesi nedeniyle tüm AML'li hastalarda önerilen bir tedavi şekli değildir. Ancak remisyon sonrası hastalığı yineleyen, remisyon tedavisine yanıt alınamayan veya yüksek riskli grupta, hastanın uygun vericisi varsa allojenik nakil seçeneği önerilmektedir (2-4).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı kuruluşundan bu yana akut lösemili hastaların izlemine üstlenmekte, tedavi seçenekleri ve tedavi sonrası izlem aşamalarını ulusal-uluslararası kılavuzlara göre yapılandırmaktadır. Her beş yılda bir geriye dönük hastaların yaşam kalitesi dahil tedavi ve izlem ile ilişkili göstergeler

izlenmekte ve verilere göre güncellemeler yapılmaktadır. Veri toplama ve değerlendirme işlemeleri, klinik içi çalışmalar ve/veya uzmanlık öğrencileri bitirme tezleri aracılığı ile yapılmaktadır.

Bu alışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı kliniğinde Ocak 2017'den Aralık 2021'e kadar AML tanısı almış olan olguların geriye dönük verileri değerlendirilmiştir. Hastaların ilk başvuru laboratuvar değerleri, verilen tedaviler, tedavi yanıtları, genetik özellikler, hedefe yönelik yeni tedavilerin sonuçları ile tedavi etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmesi, prognoz üzerine etkili faktörlerin incelenmesi ve elde edilen sonuçların literatür verileri ile karşılaştırılması planlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre AML tanı, tedavi ve izlem aşamaları gözden geçirilerek klinik içi uygulamalarda güncelleme yapılacaktır. Bu veriler desteği ile uzmanlık eğitim programının güncellenmesi, hasta bakım kalitesi arttırılması ve yeni klinik araştırmaların yürütülebilmesi daha da kolaylaşacaktır.

GENEL BİLGİLER

Akut miyeloid lösemi genellikle ileri yaşta görülen etiyolojisinde genetik faktör, iyonize radyasyon ve kemoterapötik maddelere maruziyet gibi birçok etmenlerin de rol oynadığı kemik iliğinde üretilen hücrelerin olgunlaşmasında bozulma ve aşırı çoğalması ile tanımlanan kemik iliği ve nadiren de çevre dokularda miyeloid progenitör (öncül) hücrelerin birikimi seyreden bir grup heterojen hastalıktır. Sıklıkla anemi, trombositopeni, nötropeni, lökositoz, lökopeni ve bunlara bağlı gelişen halsizlik, morarma ve/veya kanama, ateş ve enfektif durumlar ile kendini göstermektedir.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Akut miyeloid lösemi yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir ve yetişkin yaş grubundaki olguların yaklaşık %80'ini oluşturur (5,6). Buna karşılık, 10 yaşından küçük çocuklar da akut lösemilerin %10'undan azını oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidans 100.000 nüfus başına %3 ila 5 olgu olarak bildirilmektedir (7-9). AML genellikle yaşlı popülasyonun bir hastalığıdır ve 45 yaşından önce sık görülmez. Yetişkinlerde, tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 65'tir. AML tanısı alan hastaların %60'ı 65 yaş ve üzerindedir. İnsidans, 100.000 nüfus başına 65 yaşın altındaki popülasyon için 2, 65 yaş üzerindeki popülasyon için 20 olgu olmak üzere yaşla birlikte artar (10). Erkek: Kadın oranı yaklaşık 5:3'tür. Bu insidans, farklı ırklardan insanlar arasında benzerdir. Bir çalışmada, İspanyol Beyazlar, Siyahlar ve Asya Pasifik Adalıları biraz daha düşük bir insidansa (100.000 nüfus başına 3 olgu) sahipken, İspanyol olmayan Beyazların en yüksek insidansa (100.000 nüfus başına 4 olgu) sahip olduğu saptanmıştır (11). Mortalite yaş ile artmakta ve ölümlerin %72'si 65 yaş ve üzerinde görülmektedir. AML hastalığında ortalama ölüm yaşı 72'dir.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN ETYOPATOGENEZİ

Normal hematopoez, hücrel çoğalmanın büyüme faktörleri ve nükleer transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilen düzenlenmiş bir süreçtir (12). Hemen hemen tüm AML olgularının, başka bir malignite kanıtı olmaksızın klonal bir hematopoez ile karakterize premalign proliferatif bir bozukluktan öne geldiği düşünülmektedir (10,13,14)

Lösemiogenezin "iki vuruşlu hipotezi", AML'nin, biri proliferatif etki sağlayan (sınıf I mutasyonları) ve diğeri hematopoetik farklılaşmayı bozan (sınıf II mutasyonları) en az iki mutasyonun sonucu olduğunu ileri sürmektedir (15). Tip I mutasyonlar, FLT3-ITD, K-RAS mutasyonları içerirken, CEBPA'daki mutasyonlar tip II anormalliklerindendir (16).

AML'nin etiolojisinde rol oynayan bazı dış etkenler sonucunda meydana gelen genetik hasar sonucu da lösemi geliştiği bilinmektedir. Bunlara kemoterapi maruziyeti, iyonlaştırıcı radyasyon maruziyeti, kimyasal ilaçlara maruz kalma ve verileri sınırlı da olsa enfeksiyona maruz kalma durumları örnek olarak verilebilmektedir. Kemoimmunoradyoterapiler sonrası ortaya çıkan akut lösemiler tedavi ile ilişkili akut lösemiler olarak ayrı bir başlıkta sınıflanmaktadırlar. Buna karşılık daha önce primer malignitesi olan 127 hastadan oluşan bir grubun %30'u AML gelişmeden önce herhangi bir kemoterapi veya radyasyon tedavisi almamıştır (17).

İsveç'te yapılan geriye dönük yapılan bir çalışmada, bir enfeksiyon öyküsünün, AML veya miyelodisplastik sendrom geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (18).

Ayrıca lösemik hücrelerin granülosit, granülosit-monosit, makrofaj ve kök hücre koloni uyarıcı faktörler (G-CSF, GM) dahil olmak üzere normal hematopoez için kritik olan endojen hematopoetik büyüme faktörlerinin çoğuna yanıt olarak çoğaldığı gösterilmiştir. G-CSF reseptöründeki mutasyonların miyelodisplastik sendroma (MDS) yatkınlık oluşturmaları (19) veya apoptoza direnç yoluyla AML'ye yatkınlık oluşturmaları mümkündür (20).

G-CSF'in terapötik kullanımı, AML veya MDS riskinde artışa neden olabilmekte buna ilişkin öneriler, çoğunlukla meme kanserinde kullanımını içeren geriye dönük analizlerden ve ileriye dönük çalışmalarla saptanmaktadır (21, 22).

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN SINIFLANDIRILMASI

Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemi bir grup hematolog tarafından farklı AML tiplerini ayırt etmek için 1976 yılında oluşturulan ilk sınıflandırma sistemidir. FAB sınıflama sistemi lösemik hücreleri blast yüzdesi, farklılaşma derecesi, seri tutulumu gibi

morfolojik ve ek olarak sitokimyasal boyanma özelliklerine dayanarak AML'yi sekiz alt tipe (M0-M7) ayırmıştır. Ancak immün fenotiplendirme, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkikleri ve nadir lösemi türlerini içermeyen bir sınıflama olması gibi nedenlerle FAB sınıflama sistemi artık yetersiz kabul edilmektedir (23).

Son yıllarda artış gösteren literatür bilgisi, immün fenotiplendirme ve sitogenetik alanındaki gelişmelerle AML'nin immünolojik ve genetik sınıflamalarının gerekliliğini gündeme getirmiştir. 1999 yılında DSÖ yeni bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflama güncel bilgiler ışığında 2001, 2008 ve 2016 yıllarında yenilenmiş olup Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 Akut Miyeloid Lösemi Sınıflaması (24)

Grup	Alt Grup
Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML	t(8;21)(q22;q21.1);RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML inv(16)(p13.1;q22) 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)(q21.3;q26.2) 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
Miyelodisplazi ilişkili Değişiklikler birlikte ile olan AML	-
Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar	-
Başka bir şekilde Sınıflandırılmayan AML	Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML Matürasyonsuz AML Matürasyonlu AML Akut miyelomonositik lösemi Akut monoblastik/monositik lösemi Saf eritroid lösemi Akut megakaryoblastik lösemi Akut bazofilik lösemi Miyelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis
Miyeloid sarkom	
Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyonlar	Geçici anormal miyelopoez Down sendromu ilişkili miyeloid lösemi

1. Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML (belirli yapısal veya moleküler anormallikleri olan spesifik AML alt tiplerini içerir) DSÖ "tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML " kategorisi, AML vakalarının yaklaşık %20 ila 30'unu oluşturmaktadır (7,24,25).

- t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML
- inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML
- Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML)
- 11q23 (MLL) anomalisi ile AML

2. Daha önce sitotoksik tedavi öyküsü olmayan miyelodisplazi ile ilişkili özelliklere sahip AML vakalarla tanımlanır (24,26,27).

3. Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmı, sitotoksik kemoterapi ve radyasyon tedavisi dahil olmak üzere DNA'ya zarar veren ajanlara maruz kalan hastalar, tedaviye bağlı miyeloid neoplazmalar (t-MN) geliştirme riski altındadır. Bu koşullar, t-AML'yi, t-MDS ve tedaviyle ilişkili MDS/mieloproliferatif neoplazmaları (t-MDS/MPN) içeren bir dizi hastalıktan oluşur. T-MN'ler, sitotoksik ajanlara (yani de novo MN'ler) bilinen hiçbir maruziyet olmaksızın ortaya çıkan miyeloid neoplazmalardan (MN'ler) ayırt edilir ve DSÖ'nün miyeloid maligniteler sınıflandırmasında ayrı bir kategori oluştururlar (2). T-AML tipik olarak, birincil malignite tedavisini takiben ortalama üç ila beş yıl içinde alkilleyici ajanın neden olduğu hasarı takiben gelişir ve genellikle önceki bir miyelodisplastik bozukluk ile ilişkilidir (28). İyonize edici radyasyon, alkilleyici ajanlarla, genellikle hematopoetik kök hücre transformasyonu için gerekli mutasyonlara, delesyonlara veya translokasyonlara neden olabilen çift zincir kırılmalarını indükleyerek DNA'ya zarar verilmesine yol açar (29,30).

4. Yukarıda açıklanan sınıflama ölçütlerini karşılamayan AML olguları, tanımlanan gruplara girmeyen AML olarak sınıflandırılır. Bu durumlar, önceki FAB sınıflandırma sisteminde kullanılabilecek morfolojiye göre ayrıca alt sınıflandırılır (24,26,31).

5. Miyeloid sarkom. "Miyeloid sarkom" terimi, normal doku yapısını bozan matürasyonlu veya matürasyonsuz miyeloid blastlardan oluşan ekstramedüller bir kitleyi ifade eder (24,26).

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN KLİNİK TABLOSU

AML'li hastalar genellikle pansitopeni klinik tablosu (örn., anemi, nötropeni ve trombositopeni) ile ilgili semptomlarla başvururlar (32). Değişken şiddette enfeksiyonlar ve/veya diş eti kanaması, ekimoz, burun kanaması veya menoraji gibi hemorajik bulgular da bunlara dahildir (33).

Derinin muayenesinde anemiye sekonder solukluk, trombositopeniye veya yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı peteşi veya ekimozları veya lösemik tutulumu düşündüren

infiltratif lezyonları (lösemi kutis veya miyeloid sarkom) ortaya çıkarabilir. Derinin lösemik tutulumu hastaların %13'ünde meydana gelir ve çoğunlukla belirgin monositik veya miyelomonositik bileşeni olan AML hastalarında bulunur (34,35).

Belirgin monositik komponenti olan AML hastalarında (örneğin, akut monositik lösemi veya akut miyelomonositik lösemi), hiperlökositozda ve iki yaşın altındaki hastalarda santral sinir sistemi tutulumu daha yaygın olmaktadır (36,37). Laktat dehidrojenazda (LDH) belirgin yükselmeler ve kromozom 11 ve 16'daki anormallikler de merkezi sinir sistemi hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (38).

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN TANI ÖLÇÜTLERİ

AML tanısı koyulması için aşağıdaki her iki ölçütte gereklidir;

1. AML'li hastaların kemik iliği biyopsisi incelendiğinde mevcut DSÖ sınıflandırma sistemine göre, blast formları toplam hücresellüğün en az %20'sini oluşturmalıdır (24, 26).
2. AML'deki blastlar, miyeloid, monositik, eritroid veya megakaryositik seri hücreleri olarak tanımlanmalı ve akut lenfoblastik lösemide görülen lenfoid seri blastlarından ayırt edilmelidir (39).

Ayırıcı Tanı

AML için ayırıcı tanıda pansitopeni tablosu ile kendini gösteren hastalıklar ön planda akla gelmektedir. Kemik iliğinde blast oranı normal olup pansitopeni ayırıcı tanısında en sık görülen hastalıklar aplastik anemi, vitamin B12-folat eksikliği gibi beslenme bozuklukları, alkol kullanımı ya da enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması, otoimmün hastalıklar ve hemofagositik lenfhistiyozis düşünülebilir. Lökositoz ile gelen olgularda enfektif süreçler, Kronik Lenfositik Lösemi, kronik myeloproliferatif hastalıklar akla gelmelidir. Kemik iliği fibrozisine neden olmuş miyeloproliferatif bozukluklar da nadiren artmış blast oranı ile kendini gösterebilir. Nadiren hematopoetik kemik iliği dokusunun fibrozis, tümör veya granülom ile yer değiştirmesinin neden olduğu pansitopeni AML'yi taklit eder buna örnek olarak kemik iliği tutulumu olan solid organ kanserleri ve tüberküloz gibi granümatöz hastalık sayılabilir (40).

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ

Klinik Risk Faktörleri (41-43)

- İleri yaş
- Kötü performans durumu

- Sitotoksik ajanlara veya radyasyon tedavisine önceden maruz kalma öyküsü
- Önceki miyelodisplazi veya miyeloproliferatif neoplazmalar gibi diğer hematolojik bozuklukların öyküsü bulunması

AML’NİN SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ

European Leukemia Network (ELN), olguları tam remisyon, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarına göre farklılık gösteren üç prognostik risk grubuna bölmek için AML’de sitogenetik ve moleküler özellikleri (örneğin, FLT3-ITD, CEBPA ve NPM1) kullanır (44). Sitogenetik ve FISH taraması kromozom 5 ve 7’nin monozomileri ve delesyonlarını, trizomi 8, 11q23 yeniden düzenlemeleri, inv (16) veya t (16;16) ve t (8;21)’i içermelidir. Akut promiyelositik lösemiden (APL) şüphelenilen tüm durumlarda, tanıyı hızla belirlemek için t(15;17) için FISH, PML-RARA için ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yapılmalıdır (45). ELN risk sınıflaması Tablo 2’de verilmiştir (46). AML düşünülen hastada gen mutasyonları için tarama NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT-3, TP53, IDH1, IDH2, ASXL1, PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1 ve BCR-ABL’yi içermelidir. Akut Miyeloid Lösemide sık görülen tekrarlayan mutasyonların rastlanma sıklığı ve klinik önemi Tablo-3’te verilmiştir (47).

Tablo 2. European Leukemia Network Risk Sınıflaması (46)

İYİ RİSK FAKTÖRLERİ	ORTA RİSK FAKTÖRLERİ	KÖTÜ RİSK FAKTÖRLERİ
Yaş<50	Normal sitogenetik	Yaş>60
Karnofsky skoru>%60	t(9;11)	Karnofsky skoru<%60
MDR-1 negatif fenotip	inv (16) veya t(16;16), t(8;21) olup c-KIT mutasyonu taşıyanlar	MDR-1 pozitif fenotip
KT-RT ve/veya hematolojik hastalık öyküsü olmaması		KT-RT ve/veya hematolojik hastalık öyküsü bulunması
t(8,21),inv(16)/t(16;16),t(15;17)		Kompleks karyotip, -5,-7, t(6;9),t(9;11) olmadan 11q23 sapması, monozomal karyotip
Normal sitogenetikli olgularda FLT-3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu		Normal sitogenetikli olup NPM-1 yokluğunda FLT3/ITD mutasyonu, İDH1ve/veya İDH2 mutasyonu

MDR1 geni= plasma glycoprotein, Pgp, ABCB1, ATP-binding cassette sub-family B member 1, PGY1 **KT**: Kemoterapi, **RT**: Radyoterapi, **NPM-1**: Nukleofosmin 1, **CEBPA**: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha, **FLT-3**: Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3

Tablo 3. Akut Miyeloid Lösemide sık görülen tekrarlayan mutasyonların rastlanma sıklığı ve klinik önemi (47)

Gen Sınıfı	Gen	%	Klinik önemi
NPM1	NPM1	25-30	MRD değerlendirmesi için genetik belirtir.
Tümör baskılayıcı	TP53	8	Çok kötü prognoz. İnsidans ileri yaşla birlikte artar. Sıklıkla karmaşık sitogenetiklerle ilişkilidir.
DNA metilasyonu	DNMT3A	18-22	İnsidans yaşla birlikte artar.
	TET2	7-25	İnsidans yaşla birlikte artar.
	IDH1	7-14	IDH1 ve 2 inhibitörleri klinik çalışma aşamasındadır.
	IDH2	8-19	İnsidans yaşla birlikte artar.
Sinyal aktivasyonu	FLT-3-ITD	20	Yüksek lökosit sayısı ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. İlk remisyondan sonra FLT-3 inhibitörü faydalı olabilir.
	KIT	<5	t(8; 21) AML'de kötü prognoz ile ilişkilidir.
	NRAS	15	Hedefe yönelik tedavi çabaları şu ana kadar başarısızdır.
Miyeloid transkripsiyon faktörü	RUNX1	5-15	Kötü prognoza sahiptir. İnsidans yaşla birlikte artar.
	CEBPA	6-10	Ailesel AML ile ilişkilidir. Biallelik CEBPA mutasyonları iyi prognoz göstergesidir.
Kromatin Modifikasyonu	ASXL1	5-17	İnsidans yaşla birlikte artar. Kötü prognoza sahiptir.

TP53: Tümör protein P53, **NPM1:** Nucleophosmin1, **CEBPA:** CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha **DNMT3A:** DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A, **TET-2:** Tet methylcytosine dioxygenase 2, **IDH:** isocitrate dehydrogenase, **FLT-3:** Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3, **NRAS:** Neuroblastoma RAS viral oncogene, **RUNX1:** Runt-related transcription factor 1

AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN TEDAVİSİ

Tedavi hedefleri tıbbi uygunluk (yapılması düşünülen yoğun kemoterapi tedavisini kaldırabilecek tıbbi uygunluğun olması için iki temel ölçüt göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın performansını gösteren ECOG Tablo 4'te (48) ve eşlik eden hastalıkların varlığına bağlı yaşam süresini öngören Charlson indeksi Tablo 5'te (49) verilmiş olup mutlaka değerlendirilmelidir. Y aş, kişisel değerler ve tercihler ile lösemik hücrelerin prognostik özelliklerine göre belirlenir. Tam bir remisyondan (kan veya kemik iliğinde <5% blast hücreleri) elde edilmesi, AML'li çoğu hasta için uygun bir hedeftir, çünkü tam remisyona ulaşmak hayatta kalma süresinin uzaması, yaşam kalitesinin artması ile ilişkilidir ve tedavi için gereklidir. Bazı

hastalar için, tam remisyon elde Etme (veya hatta hastalık seyrini değiştirme) niyetiyle tedavi, ileri yaş, güçsüzlük, birlikte var olan tıbbi problemler ve/veya önceki tedavi nedeniyle önerilmeyebilmektedir.

Tıbbi olarak uygun – Tıbbi olarak uygun hastalar, aşağıdakilerin her ikisini de karşılayan akut miyeloid lösemi için yoğun tedaviyi tolere edebileceğine karar verilen hastalardır.

- ECOG Skoru: 0-2
- Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi: 0-2

Tıbben uygun değil, ancak kırılğan değil – Tıbbi olarak uygun olmayan ancak kırılğan olmayan hastaların, bozulmuş performans statüsü veya eşlik eden durumlar nedeniyle yoğun anti lösemik tedaviyi tolere etmesi olası değildir.

- ECOG: 3
- Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi: 3

Kırılğan – Kırılğan hastalar, aşağıdakilerin her ikisinde de yansıtıldığı gibi komorbid durumları hastalığın seyrini değiştirmeyi amaçlayan tedaviye izin vermeyen hastalardır.

- ECOG: ≥ 3
- Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi: ≥ 3

Tablo 4. ECOG Skoru (48)

PERFORMANS DURUMU	TANIM
0	Tamamen aktif; performans kısıtlaması yok.
1	Yorucu fiziksel aktivite kısıtlı; tamamen ayaktan ve hafif işler yapabilir.
2	Tüm öz bakımlarını yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti gerçekleştiremez.
3	Sadece sınırlı öz bakım yeteneğine sahip; günün %50'sinden fazla süre yatak veya sandalyeye bağımlı.
4	Herhangi bir öz bakım gerçekleştiremez; tamamen yatak veya sandalyeye bağımlı.

Tablo 5. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (49)

Eşlik Eden Durumlar	Puan
Miyokardiyal enfarktüs	1
Kalp yetmezliği	1
Serebrovasküler hastalık	1
Ülser	1
Karaciğer hastalığı (hafif)	1
Diyabet (hafif veya orta)	1
Akciğer hastalığı (orta veya şiddetli)	1
Bağ dokusu hastalığı	1
Diyabet (son organ hasarı ile şiddetli)	2
Böbrek hastalığı (orta veya şiddetli)	2
Solid tümör (metastazsız)	2
Karaciğer hastalığı (orta veya şiddetli)	3
Solid tümör (metastazlı)	6

Tıbbi Açıdan Uygun Hastalar

“7+3” tedavisi (sitarabin ve antrasiklin) — Remisyon indüksiyonu için tercih edilen yaklaşım, genellikle "7+3 tedavisi" olarak adlandırılan 1-7 gün sürekli sitarabin infüzyonu ile 1-3. günlerde antrasiklin tedavisidir.

- Sitarabin 7 gün boyunca sürekli infüzyon olarak günde 100-200 mg/m²
- Daunorubisin 1-3. günlerde 60 ila 90 mg/m² veya 1. ila 3. günlerde idarubisin 12 mg/m² 7+3 tedavisi ile tedavi genellikle <60-65 yaş hastalar için %60-80'lik bir tam remisyon oranına ulaşır (44,50,51).

Tıbbi Açıdan Uygun Olmayan Hastalar

Tıbben uygun olmayan ancak kırılabilir olmayan çoğu hasta için, AML'nin başlangıç tedavisi için tercih edilen yaklaşım, HMA (azasitidin, desitabin) içeren bir rejimdir.

- **HMA + Venetoklaks:** Bu öneri, venetoklaks ve azasitidin veya desitabinin daha iyi yanıt oranları ve karşılaştırılabilir toksisite ile ilişkili olduğu ileriye dönük ve geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır; ek olarak, randomize bir çalışma venetoklaks ve azasitidin tek başına azasitidin ile karşılaştırıldığında sağ kalımı iyileştirdiğini bildirilmiştir (52-54).
- **HMA + Bortezomib:** 60 yaş ve üzeri 163 hastayı kapsayan bir randomize faz 2 çalışmasında, tek başına desitabin (20 mg/m², 1 ila 10. günler) ile karşılaştırıldığında, bortezomib eklenmesi yanıt oranını veya sağ kalımı iyileştirmedeği görülmüştür (55).
- **HMA Monoterapisi:** Azasitidin ve desitabin, randomize çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamıştır, ancak ileriye dönük ve geriye dönük analizler benzer etkinlik ve toksisite profillerini göstermektedir (56).

Azasitidin (75 mg/m² subkutan), 28 günlük döngülerde 7 ardışık gün boyunca ayakta tedavi ortamında uygulanabilir (56).

Desitabin (bir saat boyunca günde 20 mg/m² IV) poliklinik ortamında birbirini takip eden 5 veya 10 gün, 28 günlük sikluslar halinde uygulanabilir (57).

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

Akut promiyelositik lösemi (APL) benzersiz patofizyolojik, klinik ve terapötik özelliklere sahip AML'nin nadir görülen bir alt tipidir. Hızlıca tanı konulup ve uygun şekilde tedavi edilirse tüm AML'ler arasında en iyi prognoza sahiptir. APL'nin tedavisi diğer AML

tiplerinden farklıdır ve toplamda bir ile iki yıllık tedaviyi kapsayabilecek birkaç aşamadan oluşur (58).

İndüksiyon tedavisinin önemli bir bileşeni, lösemik blast promiyelositlerin olgun nötrofillere farklılaşmasını sağlayan All trans retionik asit (ATRA) kullanımıdır. Bununla birlikte, ATRA'nın diğer ajanlarla bir arada verilmesi gerekir.

APL tanısı konan düşük veya orta riskli yeni tanı hastaların çoğunda ATRA ve arsenik trioksit (ATO) tedavisi önerilir. ATO'nun ilk kullanım için mevcut olmadığı durumlarda, ATRA ve standart bir antrasiklin rejimi indüksiyon için önerilen alternatiftir (58).

ATRA'ya ek olarak kemoterapi yüksek riskli APL için başlangıç tedavisinde önerilmektedir. En iyi sonuçlar ATRA'nın sitarabin ve daunorubisin veya idarubisin ile kombine edildiğinde elde edilmiştir (58). ATRA, antrasiklin bazlı kemoterapi ile birleştirildiğinde APL'lerin yaklaşık %90'ında tam yanıt görülür ancak takibinde olguların %25'inde nüks görülebilmektedir. 6-merkaptopurin, metotreksat ve ATRA'yı içeren idame tedavisi nüks riskini %10 ile %15'e kadar azalttığı saptanmıştır (59). ELN 2017 AML tedaviye yanıt kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir (44).

Tablo 6. Akut miyeloid lösemide tedaviye yanıt ölçütleri

Kategori	Tanımlama
Tam yanıt (TY)	Kemik iliği blast oranı <%5 olması, dolaşımda blast olmaması, ekstramedüller tutulum olmaması, mutlak nötrofil sayısı>1000/mL olması, trombosit sayısı>100.000/ μ L olması (MRD+ ya da MRD durumu bilinmeyen hastalarda)
Tam hematolojik iyileşme olmadan tam yanıt	Rezidüel nötropeni ve trombositopeni hariç TY'nin tüm ölçütlerinin karşılaması
Kısmi Yanıt (KY)	Kemik iliği blast oranı hariç tüm TY kriterlerini sağlaması, Kemik iliği blast oranının %5 ile %25 oranında olması ve kemik iliği blast oranının tedavi öncesine göre en az %50 oranında azalması
Primer dirençli hastalık	2 yoğun indüksiyon protokolünden sonra TY ya da KY sağlanmaması
Hematolojik nüks	Kemik iliğinde %5'ten fazla blast olması, kanda blastların tekrar görülmesi ya da ekstramedüller tutulum gelişmesi

MRD: Minimal rezidüel hastalık.

REMİSYON İNDÜKSİYONU SONRASI

Konsolidasyon tedavisi, tam remisyonun elde edilmesinden hemen sonra yapılan yoğun bir tedavidir. Konsolidasyon genellikle bir veya daha fazla kemoterapi kürünü (genellikle HiDAC tedavisi olarak adlandırılan yüksek doz sitarabin infüzyonları), otolog hematopoietik hücre transplantasyonunu veya allojenik hematopoietik hücre transplantasyonunu içerir. Orta veya kötü prognozlu AML'si olan çoğu hasta için, özellikle <60 yaş için yoğun tedaviler sonrası elde edilen tam yanıt durumunu devam ettirmek için allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu tercih edilir. Kök hücre vericisi olarak akraba veya akraba dışı vericiler tercih edilebilir. Tam uyumlu vericilerin olmadığı durumlarda haploidentik kök hücre nakli denenebilir (45).

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

AML hastalarında komplikasyonlar hastalığın kendisi ve kemoterapiyle ilişkili uzun süreli nötropenik duruma sekonder gelişen ateşlerle, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla, viral reaktivasyon ile ilişkilidir (60). Hastaların sadece %5'inde ateş ya da enfektif olay görülmemiştir. Ölümcül enfektif komplikasyonlar genellikle invaziv mantar enfeksiyonu veya başta pseudomonas aeruginosa olmak üzere gram negatif organizmalarla ilişkili ciddi enfeksiyonlardan kaynaklanır (61).

Antibiyotik ve antifungal profilaksisi nötropenik hastalarda enfeksiyonla ilişkili ölümleri önemli ölçüde azaltmaktadır. Antibakteriyel ve antifungal profilaksi, 7 gün boyunca nötrofil sayısı <100/ μ L olarak tanımlanan derin ve uzun süreli nötropenik hastalar için önerilir. İndüksiyon tedavisi verilecek hastalardan Herpes Simplex virüsü (HSV) seropozitif hastalara asiklovir gibi nükleozid analogu tabanlı antiviral profilaksi verilmelidir. Hepatit B virüsü reaktivasyonu riski yüksek olan hastalar için ise entekavir veya tenofovir gibi nükleozid ters transkripsiyon inhibitörü ile tedavi önerilmektedir (62).

Nötropenik enterokolit, kemoterapi uygulamasından sonra mutlak nötrofil sayısı <500/ μ L iken ortaya çıkma eğilimindedir ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir (63). Nötropenik enterokolit, genellikle sağ alt kadranda karın ağrısı olan derin nötropenik hastaların ayırıcı tanısında akla gelmelidir.

AML hastaları, özellikle tedavinin ilk üç ayında venöz tromboemboli (VTE) geçirme riskinde artışa sahiptir. Trombozların çoğu tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır (64, 65). VTE için profilaksi, trombositopeni ve artmış kanama riski nedeniyle AML hastalarına yaygın

olarak verilmez. Bununla birlikte, şiddetli trombositopeni bu popülasyonda VTE riskini tamamen ortadan kaldırmaz (60).

Akut promiyelositer lösemi tedavisinde kullanılan ATRA, farklılaşma sendromuna neden olabilir. Ateş, nefes darlığı, hipoksemi, pulmoner infiltratlar, periferik ödem, asit, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla tanımlanan kapiller sızıntı sendromu ATRA başlandıktan birkaç gün sonra görülmekte ve mortalitesi %4 ile %13 arasında değişmektedir. ATRA kesilmesi ve intravenöz deksametazon uygulanması ile tedavi edilir (66,67). En az 10 yıl boyunca remisyonda olan AML'li 30 hastanın uzun süreli izleminde %13 oranında ikincil malignite görülmüştür (68).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Hematoloji kliniğinde Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 185 hastadan, 18 yaşının üstünde AML tanısı konulan hastalar içerisinde, verilerine ulaşıla bilinen 111 hasta (%60) alınmıştır. Tez çalışması için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu 2020/350 protokol no'lu etik kurulu onayı alınmıştır (Ek 1).

AML tanısı tetkik sonuçlarında anemi, trombositopeni, lökopeni, lökositoz gibi laboratuvar anormallikleri saptanan hastaların kemik iliği biyopsisi incelendiğinde mevcut DSÖ sınıflandırma sistemine göre, blast hücrelerinin toplam hücreliliğin en az %20'sini oluşturması ölçütünü karşılaması yanında immunfenotipleme sonuçlarına göre konulmuştur.

Olguların ELN riskleri, ECOG skorları, Charlson indeksi, aldığı tedaviler ve bu tedavilere yanıtları, sitogenetik ve moleküler genetik sonuçlarına göre prognoz tayinleri, genel sağ kalım süreleri ve aldığı tedavi sonrası gelişen komplikasyon durumları geriye dönük olarak verileri kayıt altına alındı. Anemi ölçütü olarak $Hb < 12 \text{ g/dL}$, trombositopeni için $< 100 \text{ bin/mm}^3$, trombositoz için $> 450 \text{ bin/mm}^3$, lökopeni için $< 4 \text{ bin/mm}^3$, lökositoz için $> 10 \text{ bin/mm}^3$ olarak alınıp incelendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler sayı(n) ve yüzde (%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler

ortalama±standart sapma (SS) ile normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(25.-75. Persantiller)olarak sunuldu. Sürekli veriler arasındaki ilişki Spearman ve Pearson korelasyon analizleri ile normallik varsayımına göre uygun test seçilerek incelendi. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-Kare analizi ve Fisher'in Kesin testi ile incelendi. İki'den çok kategori içeren değişkenlerde yapılan çok gözlü tablo analizlerinde beklenen değerin 5'in altında olduğu durum %20'den fazla olduğu durumlarda kategorik değişkenler birleştirilerek dört gözlü tablo şeklinde analizleri yapıldı. Sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişki uygunluğuna göre bağımsız gruplarda T testi ve Mann Whitney-U testi ile incelendi. Yine kategorik dikotomik veriler ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki nokta çift seri korelasyon (point biserial) analizi ile de değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla Kaplan Meier Sağkalım analizi yapılarak sağkalım eğrileri oluşturuldu. İstatistiksel anlamlılığı için Log-Rank testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde önceki tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (Backward-Likelihood Ratio) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında AML tanısı almış 185 hastadan verilerine ulaşılabilen 111 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

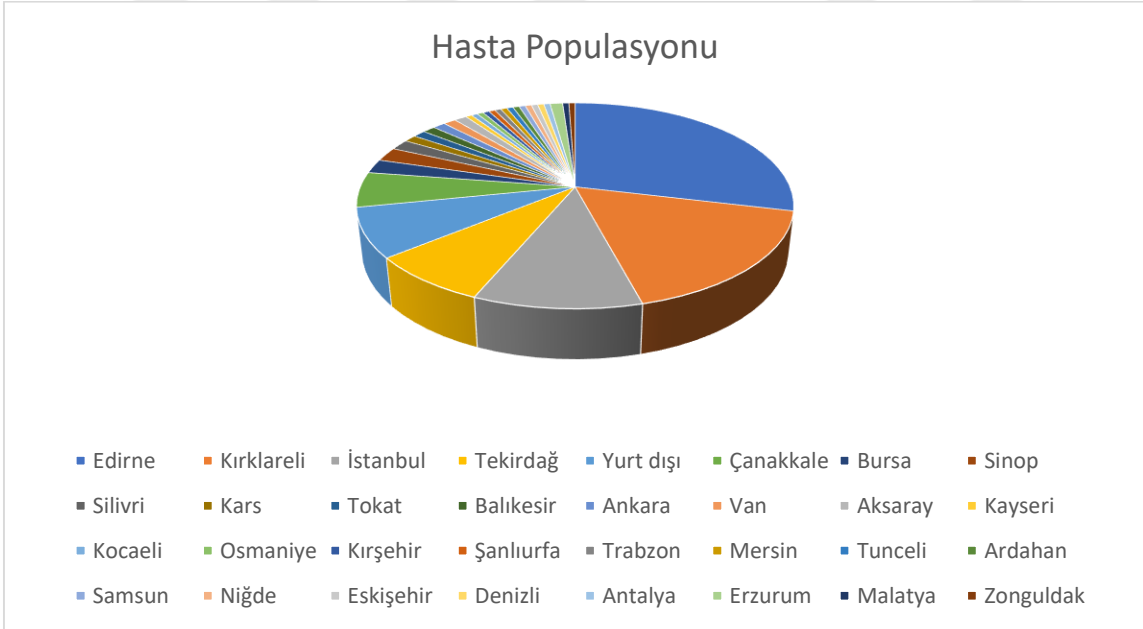
ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza dâhil edilen 111 hastanın 64'ü (%57,7) erkek; 47'si (%42,3) kadın idi (E/K:1,36; Şekil-1). Popülasyonun ortanca yaşı 66,0 (48,0-75,0) olup erkeklerin yaş ortancası 60,0 (47,0-71,8), kadınların ise 68,0 (56,0-76,0) olarak saptanmıştır. İki cinsiyet arasında yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:0,161$ U:1739). Yaş durumu 60 yaş kesim noktası olarak alınarak ikili kategorize edildiğinde hastaların 45'i (%40,5) 60 yaş altı iken 66'sı (%59,5) 60 yaş ve üzeri olarak bulunmuştur. Kadınların 33'ü (%70,2) 60 yaş ve üzeri iken 14'ü (%29,8) 60 yaş altı olarak izlenmiştir. Erkeklerin ise 33'ü (%51,6) 60 yaş ve üzeri iken 14'ü (%48,4) 60 yaş ve altı olarak saptanmıştır. Kadınların istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bir kısmının 60 yaş ve üzeri olduğu hesaplanmıştır ($X^2:3,910$ $p:0,048$).



Şekil 1. Cinsiyete göre dağılım

Hasta popülasyonumuzu belirlemek amacıyla adresine ulaşılabilen 111 hasta içinde %29 Edirne, %17 Kırklareli, %10 İstanbul, %8 Tekirdağ, %8 Yurt dışı, %6 Çanakkale, %2 Bursa ve her biri <%1 olmak üzere Türkiye'nin diğer illeri grafikte belirtildiği üzere takip etmekte olduğu saptandı. Hastaların ikametlerine göre dağılımı Şekil 2'de verilmiştir.



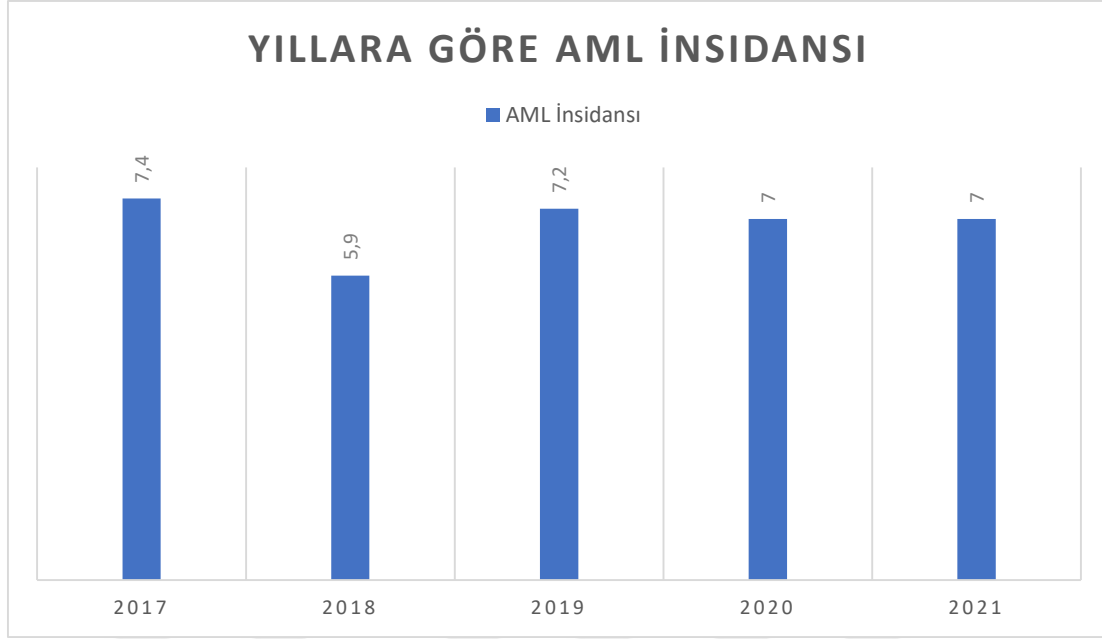
Şekil 2. Hastaların ikametlerine göre dağılımı

Olguların Şekil 3'te belirtildiği üzere 26'sı 2021'de 26'sı 2020'de 26'sı 2019'da 18'i 2018'de ve 15'i 2017'de tanı aldığı belirlendi. 2017'de hastanemize başvuran 444.515 hasta içinden 9178 olgu Hematoloji kliniğimize başvurmuş olup bunlardan 33 tanesine, 2018'de

hastanemize başvuran 521.876 hasta içinden 9650 olgu Hematoloji kliniğimize başvurmuş olup bunlardan 31 tanesine, 2019’da hastanemize başvuran 554.764 hasta içinden 11.662 olgu Hematoloji kliniğimize başvurmuş olup bunlardan 40 tanesine, 2020’de hastanemize başvuran 367.393 hasta içinden 8685 olgu Hematoloji kliniğimize başvurmuş olup bunlardan 26 tanesine, 2021’de hastanemize başvuran 455.409 hasta içinden 10.163 olgu Hematoloji kliniğimize başvurmuş olup bunlardan 32 tanesine AML tanısı konmuştur. Yıllara göre yaş faktöründen bağımsız hastanemiz AML insidansı sırasıyla 2017’de 100.000’de 7,4 , 2018’de 100.000’de 5,9, 2019’da 100.000’de 7,2, 2020’de 100.000’de 7, 2021’de ise 100.000’de 7 olarak saptanmıştır (Şekil 4).



Şekil 3. Yıllara göre hasta sayısı



Şekil 4. Yıllara göre AML insidansı

HASTALARIN GENEL DURUMU

Hastaların tanı anındaki genel durumları ECOG ve Charlson İndeksi ile değerlendirilmiştir. Buna göre ECOG skoru 62 (%55,9) hastada “0”; 28 (%25,2) hastada “1”; 17 (%15,3) hastada “2” ve 4 (%3,6) hastada “3” olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama Charlson indeksi 4,0 (3,0-6,0) olarak hesaplanmıştır. Durum parametreleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişkiler Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Genel durum parametrelerinin cinsiyete göre dağılımları

Parametreler		Cinsiyet		p
		Erkek n (%)	Kadın n (%)	
ECOG	0	37(%57,8)	25(%53,2)	-
	1	16(%25,0)	12(%25,5)	
	2	9(%14,1)	8(%17,0)	
	3	2(%3,1)	2(%4,3)	
Charlson İndeksi		4,0(2,3-6,0)*	4,0(3,0-6,0)*	0,239

* Ortanca (25.-75. Persantil)

Cinsiyetler ECOG durumuna göre kıyaslanabilmesi için ECOG puanlarında “1”, “2” ve “3” puanını alan gruplar birleştirilmiştir. Buna göre ECOG puanı “0” olanlar ile “0”dan yüksek olanlar arasında cinsiyet bakımından farklılık izlenmemiştir ($p:0,628$). Yine Charlson indeksi dağılımı da her iki cinsiyette benzer olarak bulunmuştur.

Öte yandan ECOG sınıflamasına göre “0” puanı alan grubun yaş ortancası “0” dan büyük puan alan grubun yaş ortancasına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Yaş grupları ile ECOG puanları kıyaslandığında 60 yaş ve üzeri grubun ECOG puanının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Charlson indeksi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Yaş arttıkça Charlson indeksinin de arttığı gözlenmiştir ($r:0,878$ $p<0,001$). Yine yaş grupları ile Charlson indeksi kıyaslandığında 60 yaş ve üzeri grubun Charlson indeksi puanı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 8. Genel durum parametreleri ve yaşla ilişkisi

Parametreler		Yaş Grupları		p	Yaş	p
		<60 yaş n (%)	≥60 yaş n (%)			
ECOG	0	43(%95,6)	19(%28,8)	-	55,0(42,8-63,5)*	-
	1	1(%2,2)	27(%40,9)		73,5(68,0-78,5)*	
	2	0(%0)	17(%25,8)		78,0(71,0-84,5)*	
	3	1(%2,2)	3(%4,5)		76,0(41,8-84,0)*	
Charlson İndeksi		2,0(2,0-3,0)*	6,0(4,0-7,0)*	<0,001	0,878**	<0,001

* Ortanca(25.-75. Persantil); ** Spearman Correlation Coefficient(r)

KEMİK İLİĞİ SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER GENETİK İNCELEMESİ

Yüz altı (%95,5) hastanın tanı anındaki kemik iliği biyopsisindeki blast yüzdelere ulaşılmıştır. Buna göre blast yüzdesinin ortanca değeri %60,0 (%30,0-%80,0) olarak bulunmuştur. Altmış sekiz (%61,3) hastanın sitogenetik verilerine, 71 (%64) hastanın ise moleküler genetik verilerine ulaşılmıştır. Buna göre hastaların anlamlı çoğunluğunda sitogenetik ve moleküler genetik anomaliye rastlanmamıştır. Genetik testlerin ayrıntılı dağılımları Tablo 9,10 ve 11 'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Sitogenetik sonuçlarının değerlendirilmesi

Sitogenetik	n(%)
İnv 16 (+)	4(%5,9)
t8;21 (+)	4(%5,9)
t(15;17) (+)	8(%11,8)
Monozomi 7 (+)	2(%2,9)
del 5 (+)	1(%1,5)
Normal sitogenetik olanlar	49(%72,1)
Toplam=	68

Alınan numunelerdeki yetersiz metafaz sayısı ve uygun olmayan materyal nedeniyle 24 hastanın karyotip sonucuna ulaşılabildi. Ulaşılabilen sonuçlar Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi

Karyotip sonucu	n	%
Normal Karyotip	14	%58,3
42, XY, +der(12), -8, -9, -13, -15	1	%4,1
45, XY, -7 (Monozomi 7)	1	%4,1
46, XY, t(8;21)	4	%16,6
46, XX, +10	2	%8,2
47, XX, t(8;21), +der(21)	1	%4,1
46, XY, t(11;16)	1	%4,1

Tablo 11. Moleküler genetik sonuçlarının değerlendirilmesi

Moleküler Genetik Anomali		n (%)
NPM-1	Pozitif (+)	10 (%14,1)
	Negatif (-)	61 (%85,9)
FLT-3	Pozitif (+)	13 (%18,3)
	Negatif (-)	58 (%81,7)
RUNX-1	Pozitif (+)	4 (%5,6)
	Negatif (-)	67 (%94,4)
ASXL-1	Pozitif (+)	5 (%7,0)
	Negatif (-)	66 (%93,0)
TP-53	Pozitif (+)	6 (%8,5)
	Negatif (-)	65 (%91,5)
TET-2	Pozitif (+)	1 (%1,4)
	Negatif (-)	70 (%98,6)
CEBPA	Pozitif (+)	1 (%1,4)
	Negatif (-)	70 (%98,6)
K-RAS	Pozitif (+)	1 (%1,4)
	Negatif (-)	70 (%98,6)
N-RAS	Pozitif (+)	3 (4,2)
	Negatif (-)	68 (%95,8)
IDH-2	Pozitif (+)	8 (%11,3)
	Negatif (-)	63 (%88,7)
DNMT-3	Pozitif (+)	5 (%7,0)
	Negatif (-)	66 (%93,0)

Hastaların organomegali durumları incelendiğinde 27 (%24,3) splenomegali, 30'unda (%27,0) hepatomegali ve 16'sında (%14,4) lenfadenomegali saptanmıştır.

Hastaların tanı anındaki kemik iliği blast yüzdeleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkeklerde ortanca değer %70,0 (%33-%80) kadınlarda ise %60,0 (%30-%80) olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (U:1230 p:0,387). Yaş ile blast yüzdesi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (r:-0,161 p:0,09).

Yine 60 yaş ve üstü hastalar ile 60 yaş altı hastalar arasında blast yüzdeleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı (U:1227 p :0,378). ECOG puanlarına göre gruplandırıldığında blast yüzdeleri sırasıyla ECOG 0 olan grupta %60,0 (%35-%60); ECOG 1 olan grupta %45,0 (%30,0-%77,3); ECOG 2 olan grupta %42,5(%30,0-%77,8) ve ECOG 3 olan grupta %80,0 (%40,0-%90,0) olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p : 0,459). Charlson indeksi ile de kemik iliği blast yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (r :-0,64 p :0,512).

Sitogenetik sonuçlar cinsiyetlere göre incelendiğinde toplam 68 sonucun 43'ü (%63,2) erkek, 25'i (%36,8) kadındı. On üç (%30,2) erkekte sitogenetik anomali mevcut iken 6 (%24,0) kadında sitogenetik anomali mevcuttu. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (X^2 :0,305 p :0,581). Yaş değişkenine göre incelendiğinde sitogenetik anomali saptanan grupta ortalama yaş 55,0 (43,0-63,0) iken, anomali olmayan grupta 68,0 (55,0-75,0) olarak hesaplandı. Sitogenetik anomali olan grubun olmayan gruba göre yaş ortancası anlamlı olarak daha düşüktü (U:0,279 p :0,011). Yine 60 yaş ve üzerinde 6 (%15,8) kişide sitogenetik anomali mevcutken, 60 yaş altı 13 (%43,3) kişide anomali mevcuttu (X^2 :6,317 p :0,012). Hastaların ECOG ve Charlson indeksleri anomali durumları ile kıyaslandığında sitogenetik anomalisi olan 19 hastadan 18'inin (%94,7) ECOG "0" olduğu, anomali izlenmeyen 49 hastanın 25'inin (%51,0) ECOG "0" olduğu izlendi. Anomali saptanmayan hastaların ECOG puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu hesaplandı (p :0,001). Yine anomali izlenmeyen grupta Charlson indeksinin anomali izlenen gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu hesaplandı (r :-0,260 p :0,032). Ancak durumun yaş değişkeninden etkilendiği varsayılarak yapılan parsiyel korelasyon analizlerinde anomali izlenen grup ile izlenmeyen grup arasında ECOG ve Charlson indeksi puanlamaları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (sırasıyla r :-0,219 p :0,075; r :-0,06 p :0,619). İlk analizlerdeki gösterilen ilişkinin yaş ile doğrusallığından kaynaklandığı düşünüldü. Tanı anındaki blast yüzdesi sitogenetik anomalisi olan grupta %60 (%30-%80) olarak hesaplanırken, anomali olmayan grupta da benzer şekilde %60,0 (%30,0-%80,0) olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Moleküler genetik sonuçlarına göre hastalar kötü prognostik anomaliye sahip grup ve kötü prognostik anomaliye sahip olmayan grup olarak kategorize edilerek; hastaların cinsiyet, yaş, yaş grupları, ECOG ve Charlson indeksi puanları ve kemik iliği blast yüzdelere göre değerlendirildi ve Tablo 12'de özetlendi. Buna göre Kötü prognostik anomali saptanan grupta, diğer gruba göre kadın hasta oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kötü prognostik

anomali saptanan grubun medyan yaşı diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine yaş gruplarına göre incelendiğinde benzer şekilde kötü prognostik anomali izlenen grupta 60 yaş ve üzerindeki hasta oranı diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kötü prognostik anomali izlenen grupta Charlson indeksi medyan değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine ECOG puanları dikkate alındığında kötü prognostik anomali izlenen grupta yüksek ECOG puanlı hasta oranı anomali saptanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Yapılan sitogenetik ve moleküler genetik analizlere göre toplam 92 (%82,9) hastanın ELN risk skoru hesaplanmıştır. Buna göre 29 (%31,5) hasta düşük riskli, 34 (%37,0) hasta orta riskli ve 29 (%31,5) hasta yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. ELN skorlarına göre 3 gruba ait özellikler Tablo 13'te verilmiştir. Buna göre gruplar arasında cinsiyet, ECOG puanları, Charlson indeksi ve kemik iliği blast yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 12. Moleküler genetik sonuçlarının çeşitli parametrelere göre dağılımları

Parametreler		Kötü Prognostik Anomali yok (n:38) n (%)	Kötü Prognostik Anomali var (n:33) n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	29 (%76,3)	14 (%42,4)	0,004
	Kadın	9 (%23,7)	19 (%57,6)	
Yaş *		57,0 (44,0-71,5)	68,0(63,5-75,5)	0,003
Yaş grupları	<60 yaş	22 (%57,9)	6 (%18,2)	0,001
	≥60 yaş	16 (%42,1)	27 (%81,8)	
ECOG	0	28 (%73,7)	13 (%39,4)	0,001
	1	9 (%23,7)	12 (%36,4)	
	2	0	7 (%21,2)	
	3	1 (%2,6)	1 (%3,0)	
Charlson indeksi*		3,0(2,0-5,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,001
Kİ blast yüzdesi*		60(32,5-79,0)	70,0(34,5-85,0)	0,353

* Ortanca(25.-75. Persantil)

Öte yandan ELN skoruna göre düşük riskli grubun yaş ortancası orta ve yüksek risk grubu ortancalarına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı bulgu yaş grupları arasında da gözlenmiştir (Tablo 12).

VERİLEN TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde 60 (%54,1) hasta “3+7” rejimi, 20 (%18,0) hasta Azasitidin + Venetoklaks rejimi, 28 (%25,2) hasta tek başına Azasitidin rejimi, 3 (%2,7) hasta ise AML M3 tanısı ile 3+7 +ATRA tedavisi verilmiştir. Tedavi grupları

karşılaştırmalarında “3+7” ve ATRA tedavisi alan grupta hasta sayısı az olmasından dolayı kıyaslamalara dahil edilmemiştir. “3+7” ve ATRA tedavisi alan 3 kişi de erkek, 2 hasta 60 yaş ve üzeriyken 1 hasta 60 yaş altı, 3 hasta da ECOG puanı “0” olarak bulunmuştur. Tedavi rejimlerine göre cinsiyet, yaş, yaş grupları, ECOG ve Charlson indeks puanları ve kemik iliği blast yüzdeleri dağılımı Tablo 14’te verilmiştir

Tablo 13. European Leukemia Network skorlarına göre parametrelerin dağılımları

Parametreler		ELN Skoru (n:92)			p
		Düşük risk (n:32) n(%)	Orta risk (n:42) n(%)	Yüksek risk (n:18) n(%)	
Cinsiyet	Erkek	21(%65,6)	23(%54,8)	7(%38,9)	0,188
	Kadın	11(%34,4)	19(%45,2)	11(%61,1)	
Yaş *		57,5(46,0-68,5)	67,0(46,0-76,0)	68,0(63,0-76,5)	0,014
Yaş grupları	<60 yaş	19(%59,4)	15(%35,7)	3(%16,7)	0,009
	≥60 yaş	13(%40,6)	27(%64,3)	15(%83,3)	
ECOG	0	26(%81,3)	21(%50,0)	7(%38,9)	-
	1	4(%12,5)	14(%33,3)	7(%38,9)	
	2	1(%3,1)	7(%16,7)	3(%16,7)	
	3	1(%3,1)	0(%0)	1(%5,6)	
Charlson indeksi*		3,0(2,0-4,3)	4,0(3,0-6,0)	4,0(4,0-6,5)	0,036
Kİ blast yüzdesi*		%62,5(31,5-80,0)	%50,0(30,0-76,5)	%70,0(35,0-80,0)	0,679

* Ortanca(25.-75. Persantil)

Tablo 14. Tedavi gruplarının tanımlayıcı özellikleri

Parametreler		Tedavi rejimleri (n:108)			p
		3+7 n (%)	Azasitidin n (%)	Azasitidin + Venetoklaks n (%)	
Cinsiyet	Erkek	37 (%61,7)	13(%46,4)	11(%55,0)	0,401
	Kadın	23(%38,3)	15(%53,6)	15(%45,0)	
Yaş *		54,0(42,0-62,0)	76,0(70,0-84,0)	73,5(69,5-77,5)	<0,001
Yaş grupları	<60 yaş	43(%71,7)	1(%3,6)	0(%0)	<0,001
	≥60 yaş	17(%28,3)	27(%96,4)	20(%100)	
ECOG	0	55(%91,7)	2(%7,1)	2(%10,0)	
	1	5(%8,3)	11(%39,3)	12(%60,0)	
	2	0(%0)	11(%39,3)	6(%30,0)	
	3	0(%0)	4(%14,3)	0(%0)	
Charlson indeksi		3,0(2,0-4,0)*	6,0(5,0-7,0)*	6,0(5,0-7,3)*	<0,001
Kİ blast yüzdesi		%67,5(38,7-87,0)*	%40,0(30,0-80,0)*	%45,0(30,0-80,0)*	0,108
Splénomegali		15(%25,0)	8(%28,6)	4(%20,0)	0,796
Hepatomegali		17(%28,3)	7(%25,0)	5(%25,0)	0,927
Lenfadenomegali		11(%18,3)	3(%10,7)	2(%10,0)	0,515
Moleküler genetik	Kötü prognozlu anomali (+)	14 (%36,8)	8 (%57,1)	11 (%68,8)	0,078
	Kötü prognozlu anomali (-)	24 (%63,2)	6 (%42,9)	5 (%31,3)	
Sitogenetik	İyi prognozlu	13 (%32,5)	-	-	0,005
	Kötü prognozlu	27 (%67,5)	12 (%100)	13 (%100)	

* Ortanca (25.-75. Persantil), Kİ: Kemik İliği.

Üç farklı tedavi grubu karşılaştırıldığında cinsiyet, kemik iliği blast yüzdesi, kötü prognostik moleküler genetik anomali varlığı, splenomegali, hepatomegali ve lenfadenomegali varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Öte yandan “3+7” tedavisi alan grubun yaş ortancası 54,0 (42,0-62,0) olup diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak küçük saptanmıştır ($p<0,001$). Yine yaş grupları kıyaslandığında “3+7” tedavisi alan grubun %95,6’sı 60 yaş altı hastalardan oluşmakta olup diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

ECOG puanlarına göre “0” puan alan ve diğerleri şeklinde sınıflandırıldığında “3+7” tedavisi alan grupta “0” puan alan hasta sayısı diğer 2 gruba göre anlamlı olarak fazla saptanmışken, diğer tedavileri alan hastaların ECOG puanları daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Charlson indeksine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Alt grup analizleri yapılarak incelendiğinde “3+7” tedavisi alan grubun Charlson indeksi tek başına Azasitidin tedavisi alan grup ile Azasitidin + Venetoklaks tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Tek başına Azasitidin tedavisi alan grup ile Azasitidin + Venetoklaks tedavisi alan grup arasında Charlson indeksi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,700$). Çünkü ventoklaks başlanması Charlson indeksi yüksekliğine bağlı ülkede geri ödemeye bağlı olarak son yıllarda artmıştır. ECOG ve Charlson indeksi puanlarındaki farklılıkların sebebi tedavi seçimi sırasında uygulanmış olan ölçütlere bağlanmıştır.

LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların tanı anındaki lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, nötrofil, kreatinin, ALP, GGT, CRP, LDH ve albümin değerleri Tablo 15’te verilmiştir.

Hemogram sonuçları kesim değerlerine göre incelendiğinde 38 (%34,2) hastada lökopeni, 54 (%48,6) hastada lökositoz izlenmiş olup 19 (%17,1) hastada lökosit değerleri normal aralıkta gözlenmiştir. Yine nötrofil düzeylerine göre 61 (%55,0) hastada nötropeni izlenmişken, 50 (%45,0) hastada nötropeni izlenmemiştir. Hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde 107 (%96,4) hastada anemi mevcutken, 4 (%3,6) hastada normal aralıklarda izlenmiştir. Trombosit sayıları incelendiğinde ise 79 (%71,2) hastada trombositopeni, 2(%1,8) hastada trombositoz saptanmış olup, 30 (%27,0) hastada normal aralıklarda izlenmiştir.

Tablo 15. Laboratuvar parametrelerinin dağılımı

Parametreler	Ortanca(25.-75. Persantil)/ Ortalama±SS
Lökosit (/mm ³)	8700(2100-51500)
Hemoglobin (g/dL)	8,62±2,01
Hematokrit (%)	24,8(22,3-29,0)
Trombosit (/mm ³)	59000(26000-106000)
Nötrofil (/mm ³)	1200(200-4100)
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,7-1,1)
ALP (U/L)	75(55-93)
GGT (U/L)	32(19-48)
CRP (mg/L)	3,8(0,9-9,7)
LDH (U/L)	406(308-776)
Albumin (g/dL)	3,59±0,57

ALP: Alkalen Fosfataz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; CRP: C Reaktif Protein; LDH: Laktat Dehidrogenaz; SS: Standart Sapma.

Tablo 16. Laboratuvar parametrelerinin genetik anomalilere göre dağılımı

Parametreler	Sitogenetik Anomali		P	Moleküler Genetik Anomali			P
	İyi prognozlu	Kötü prognozlu		NPM 1 (+) FLT3 (-)	NPM 1 (-) FLT3 (+)	NPM 1 (-) FLT3 (-)	
Lökosit (/mm ³)	6500 (2350-21450)	7150 (2350-39175)	0,517	6850 (3750-109750)	49350 (10375-81675)	6800 (2025-29375)	0,177
Hemoglobin(g/dL)	10,25±2,28	8,07±1,76	0,004	8,43±1,49	7,23±1,41	8,75±2,15	0,204
Hematokrit (%)	29,30 (24,40-33,25)	23,45 (20,10-26,32)	0,243	24,55 (20,67-27,75)	23,30 (20,57-24,10)	24,20 (22,25-29,97)	0,393
Trombosit (/mm ³)	38000 (19000-66000)	51000 (26000-106000)	0,460	62500 (37500-119500)	56500 (31750-109750)	49500 (19750-104250)	0,404
Nötrofil (/mm ³)	400 (150-1100)	1250 (200-5250)	0,001	450 (175-22675)	2650 (1425-8225)	600 (200-3950)	0,570

Laboratuvar parametreleri diğer değişkenler ile kıyaslamalı olarak incelenmiştir (Tablo 16). Cinsiyetlere göre incelendiğinde her iki cinsiyet arasında lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, nötrofil, ALP, CRP ve LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,384$; $p:0,059$; $p:0,80$; $p:0,616$; $p:0,231$; $p:0,427$; $p:0,605$; $p:0,237$). Kreatinin, GGT ve Albumin düzeyleri ise erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p:0,003$; $p:0,026$; $p:0,038$).

Yaş kategorilerine göre incelendiğinde 60 yaş altı ile 60 yaş ve üzeri grupta lökosit, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, ALP, GGT, CRP ve LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,440$; $p:0,083$; $p:0,193$; $p:0,191$; $p:0,079$; $p:0,284$; $p:0,293$; $p:0,341$). Öte yandan trombosit ve kreatinin değerleri 60 yaş ve üzeri grupta, albümin değeri ise 60 yaş altı grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,05$; $p<0,001$; $p:0,001$).

ECOG skorlamasına göre gruplara ayrıldığında gruplar arasında lökosit, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, ALP, GGT, CRP, ve LDH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,080$; $p:0,057$; $p:0,245$; $p:0,418$; $p:0,124$; $p:0,582$; $p:0,360$; $p:0,183$). Kreatinin değerlerinin ECOG puanı arttıkça arttığı, Albumin değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$; $p:0,008$). Trombosit değerleri açısından incelendiğinde ise ECOG “1” olan grubun trombosit değerlerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlenmiş olup ($p:0,014$) diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Verilen tedavi rejimine göre laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 17’de verilmiştir. Buna göre “3+7” ve ATRA tedavisi alan 3 kişi sayı azlığından dolayı karşılaştırmanın dışında bırakılmıştır. Buna göre “3+7” rejimi uygulanan grupta kreatinin değerleri tek başına azasitidin rejimi ve azasitidin + venetoklaks rejimi uygulanan gruba göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir ($p<0,001$). Öte yandan tek başına azasitidin uygulanan grubun albumin değerleri “3+7” rejimi uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p:0,001$). Her ne kadar tek başına azasitidin tedavisi alan grupta albümin değeri azasitidin+ venetoklaks tedavisi alan grup ortancasına göre düşük izlense de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p:0,133$).

Tablo 17. Tedavi rejimlerine göre laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Parametreler	“3+7” rejimi Ort(25.-75.per)	Azasitidin Ort(25.-75.per)	AZA+VEN Ort(25.-75.per)	p
Lökosit (/mm ³)	6500(2800-27400)	6800(2175-44575)	30200(2075-82350)	0,326
Hemoglobin (g/dL)	9,15±2,11*	8,04±1,44*	8,48±2,11*	0,129
Hematokrit (%)	25,4(23,1-31,1)	23,8(20,5-27,4)	24,7(22,27-28,0)	0,279
Trombosit (/mm ³)	41000 (26000-100000)	80500 (60250-139750)	68500 (43750-129750)	0,359
Nötrofil (/mm ³)	1000(200-3200)	900(325-5900)	3250(375-13400)	0,135
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,6-0,9)	0,98(0,72-1,47)	1,0(0,8-1,15)	<0,001
ALP (U/L)	62,0(48,0-93,0)	78,5(64,3-88,8)	79,0(59,0-127,0)	0,062
GGT (U/L)	29,0(18,0-47,0)	31,0(16,3-57,0)	27,0(20,8-52,5)	0,769
CRP (mg/L)	2,6(0,6-8,4)	6,3(0,4-14,9)	4,4(1,1-20,9)	0,209
LDH (U/L)	398,0 (308,0-582,0)	474,0 (293,0-784,3)	507,0 (347,0-915,0)	0,396
Albumin (g/dL)	3,79±0,57*	3,3±0,40*	3,7±0,54 *	0,001

ALP: Alkalen Fosfataz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; CRP: C Reaktif Protein; LDH: Laktat Dehidrogenaz; SS: Standart Sapma; AZA+VEN: Azasitidin+Venetoklaks; * Ortalama(±Standart Sapma).

ELN risk skorlamasına göre gruplandırıldığında laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 18’ te verilmiştir. ELN risk skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında laboratuvar parametreleri bakımından anlamlı istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 18. European Leukemia Network risk skor gruplarına göre laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Parametreler	ELN risk skoru Ort(25.-75.per)			p
	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Lökosit (/mm³)	6500(2350-21700)	5800(1890-48325)	21800(2750-64950)	0,309
Hemoglobin (g/dL)	9,19±2,14*	8,89±1,76*	8,24±2,07*	0,183
Hematokrit (%)	25,0(22,70-29,6)	27,2(23,0-30,2)	23,7(21,4-27,5)	0,241
Trombosit (/mm³)	38000 (19500-66000)	77000 (31250-112500)	68000 (30000-106000)	0,076
Nötrofil (/mm³)	600(200-2250)	1200(200-4550)	2400(500-7450)	0,164
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,7-1,03)	0,8(0,7-1,1)	0,9(0,8-1,23)	0,223
ALP (U/L)	75,0(46,5-89,0)	77,5(59,5-98,5)	69,0(54,5-91,0)	0,490
GGT (U/L)	29,0(18,5-40,0)	32,0(18,0-52,2)	26,0(17,0-45,0)	0,702
CRP (mg/L)	2,2(0,7-7,5)	5,9(1,2-11,8)	3,2(0,4-15,2)	0,509
LDH (U/L)	375,0(304,5-591,5)	404,0(319,2-650,5)	448,0(313,0-936,0)	0,543
Albumin (g/dL)	3,64±0,58*	3,69±0,57*	3,60±0,53*	0,837

ALP: Alkalen Fosfataz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; CRP: C Reaktif Protein; LDH: Laktat Dehidrogenaz; SS: Standart Sapma. * Ortalama± Standart sapma; Ort(25.-75.per): ortanca (25.-75. Persantil).

Laboratuvar parametreleri ve yaş, Charlson indeksi, blast yüzdesi gibi sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon testleri ile değerlendirilerek Tablo 19’da sunulmuştur. Buna göre yaş ile Charlson indeksi, kreatinin ve trombosit düzeyleri arasında doğru yönlü anlamlı korelasyon izlenmişken, albumin ile ters yönlü anlamlı korelasyon izlenmiştir. Kemik iliği blast yüzdesi ile lökosit sayısı arasında anlamlı korelasyon izlenmişken diğer laboratuvar parametreleri ile ilişki bulunmamıştır. Charlson indeksi ile yaş, trombosit sayısı, kreatinin ve ALP arasında aynı yönlü korelasyon izlenmişken, albumin ile ters yönlü korelasyon izlenmiştir. Laboratuvar parametrelerinin kendileri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, beyaz küre sayısı ile LDH, CRP, GGT ve kreatinin değerleri arasında aynı yönlü korelasyon izlenmiş olup, benzer şekilde nötrofil sayıları ile LDH, CRP, GGT, ALP ve kreatinin arasında da aynı yönlü korelasyon izlenmiştir.

Tablo 19. Sürekli sayısal değişkenler arasındaki ilişki analizi

		Ch. I.	Alb	LDH	CRP	GGT	ALP	Kre	Neu	Plt	Hct	Hgb	Bk	Kİ Blast
Yaş	r	0,878	-	0,100	0,096	-	0,160	0,425	0,150	0,199	-	-	0,092	-
	p	0,001	0,372	0,297	0,314	0,122	0,093	0,001	0,115	0,037	0,110	0,164	0,336	0,161
KİB	r	-	-	0,177	0,155	0,066	-	-	0,064	-	0,044	0,036	0,271	-
	p	0,064	0,097	0,069	0,112	0,500	0,019	0,019	0,513	0,041	0,651	0,715	0,005	0,092
Bk	r	0,144	-	0,750	0,259	0,337	0,175	0,375	0,777	-	0,155	0,110		
	p	0,130	0,070	0,001	0,006	0,001	0,066	0,001	0,001	0,157	0,104	0,248		
Hgb	r	-	0,203	0,042	-	0,181	0,017	0,076	0,120	0,202	0,968			
	p	0,110	0,033	0,665	0,010	0,058	0,860	0,429	0,211	0,033	0,001			
Hct	r	-	0,180	0,077	0,017	0,170	0,021	0,140	0,150	0,248				
	p	0,049	0,059	0,423	0,861	0,075	0,830	0,144	0,115	0,009				
Plt	r	0,206	-	-	-	0,030	0,067	0,009	-					
	p	0,030	0,106	0,241	0,084	0,758	0,486	0,922	0,054					
Neu	r	0,176	-	0,546	0,218	0,368	0,262	0,407						
	p	0,064	0,041	0,001	0,021	0,001	0,006	0,001						
Kre	r	0,467	0,023	0,274	0,182	0,210	0,225							
	p	0,001	0,808	0,004	0,055	0,027	0,017							
ALP	r	0,208	-	0,197	0,290	0,500								
	p	0,029	0,132	0,039	0,002	0,001								
GGT	r	-	-	0,318	0,380									
	p	0,060	0,174	0,001	0,001									
CRP	r	0,104	-	0,239										
	p	0,275	0,357	0,012										
LDH	r	0,179	-											
	p	0,060	0,096											
Alb	r	-												
	p	0,276												

Kİb: Kemik iliği blast yüzdesi; **Bk:** Beyaz küre; **Hgb:** Hemogloblin; **Hct:** Hematokrit; **Plt:** Trombosit; **Neu:** Nötrofil; **Kre:** Kreatinin; **ALP:** Alkalen Fosfataz; **GGT:** Gama Glutamil Transferaz; **CRP:** C-Reaktif Protein; **LDH:** Laktat Dehidrogenaz; **Alb:** Albumin; **Ch. I.:** Charlson İndeksi; **r:** Spearman correlation coefficient.

TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalara verilen tedavi sonrasında toplam 80 (%72,07) hastanın kemik iliği biyopsisi ile indüksiyon yanıtı değerlendirilmiştir. Yanıt değerlendirilenler içerisinde 53 (%66,3) hastada tam yanıt, 2(%2,5) hastada parsiyel yanıt saptanmışken 25 (%31,3) hasta yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Parsiyel yanıtı hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı hastalar tam yanıt ve yanıtı grup olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasındaki parametrelerin dağılımları Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. İndüksiyon yanıtına göre hastaların özellikleri

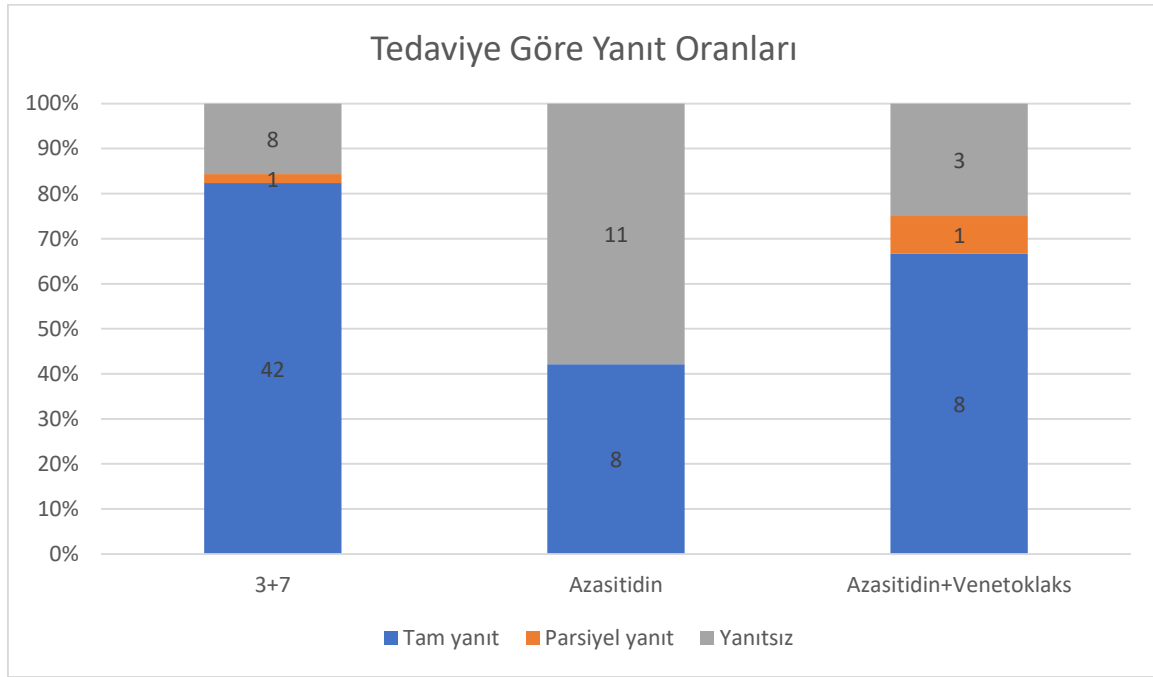
Parametreler		İndüksiyon yanıtına göre gruplandırma		p
		Tam yanıt n (%)	Yanıtız n (%)	
Cinsiyet	Erkek	32(%60,4)	14(%56,0)	0,714
	Kadın	21(%39,6)	11(%44,0)	
Yaş		59,0(43,0-69,0)*	69,0(53,0-76,5)*	0,025
Yaş grupları	<60 yaş	29(%54,7)	8(%32,0)	0,061
	≥60 yaş	24(%45,3)	17(%68,0)	
ECOG	0	40(%75,5)	12(%48,0)	-
	1	10(%18,9)	7(%28,0)	
	2	2(%3,8)	5(%20,0)	
	3	1(%1,9)	1(%4,0)	
Charlson indeksi		3,0(2,0-4,0)*	4,0(3,0-6,0)*	0,037
Kİ Blast %		%65,0(32,0-80,0)*	%42,0(30,0-72,5)*	0,317
Splenomegali	Var	12(%22,6)	5(%20,0)	0,792
	Yok	41(%77,4)	20(%80,0)	
Hepatomegali	Var	16(%30,2)	6(%24,0)	0,571
	Yok	37(%69,8)	19(%76,0)	
Lenfadenomegali	Var	8(%15,1)	3(%12,0)	1,000
	Yok	45(%84,9)	22(%88,0)	
Aldığı tedavi	3+7	39(%73,6)	11(%44,0)	-
	Azasitidin	6(%11,3)	10(%40,0)	
	Azasitidin+Venetoklaks	6(%11,3)	3(%12,0)	
	3+7+ATRA	2(%3,8)	1(%4,0)	

* Ortanca(25.-75. Persantil).

İndüksiyon tedavisi yanıtına göre değerlendirme yapıldığında yanıtız grupta yaş ve Charlson indeksi puanları tam yanıtlı gruba oranla anlamlı yüksek saptanmıştır. ECOG puanları açısından “1”, “2” ve “3” puan alan gruplar birleştirilerek incelenmiş olup tam yanıtlı hasta grubunda yanıtız gruba göre “0” puanı daha yüksek oranda saptanmıştır (p: 0,016). Aldığı tedaviye göre yanıt alt grup analizi yapıldığında “3+7” tedavisini alan grupta tam yanıt oranı tek başına azasitidin tedavisi alan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p: 0,002). “3+7” tedavisi alan ile azasitidin + venetoklaks tedavisi alan gruplar arasında yanıt oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,431). Yine tek başına azasitidin tedavisi alan grup ile azasitidin+venetoklaks tedavisi alan grup arasında tedavi yanıt oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. “3+7+ATRA” tedavisi alan grup sayısı yetersiz olması sebebiyle grup kıyaslamalarına dahil edilmemiştir. Tedaviye göre yanıt oranları Şekil 5’te verilmiştir.

Tedaviye yanıt ile laboratuvar parametreleri (lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, nötrofil, ALP, GGT, LDH, kreatinin, CRP, albümin) arasındaki ilişkiler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tedavi yanıt grupları arasında anlamlı farklılık gözlenen yaş, ECOG puanı, charlson indeksi ve aldığı tedavi rejimi parametreleri regresyon modeline dahil edilerek ileri analiz yapılmıştır. Her ne kadar basit analizlerde anlamlı farklılıklar gözlene de regresyon modelizasyonunda parametrelerin tedavi yanıtını etkilediği saptanmamıştır.



Şekil 5. Tedaviye göre yanıt oranları

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların takipleri sırasında izlenmiş olan febril nötropeni, tiflitis, mukozit, invaziv fungal enfeksiyon ve sepsis öyküleri değerlendirildi. Doksan dört (%84,7) kişide febril nötropeni, yirmi beş (%22,5) olguda tiflitis, beş (%4,5) olguda mukozit, yirmi altı (%23,4) olguda invaziv fungal enfeksiyon ve otuz sekiz (%34,2) olguda sepsis durumu izlenmiştir. Mukozit izlenen grupta hasta sayısının az olmasından dolayı karşılaştırmalı analizleri yapılamamıştır.

Febril Nötropeni Durumu

Takibi sırasında febril nötropeni izlenen ve izlenmeyen grupların çeşitli parametreler açısından karşılaştırmalı analizleri Tablo 21’de verilmiştir. Febril nötropeni izlenen ve

izlenmeyen gruplar arasında cinsiyet, kemik iliği blast yüzdesi, sitogenetik ve moleküler genetik anomali varlığı, organomegali ve indüksiyon yanıtı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Öte yandan febril nötropeni izlenen grubun yaş ortancaları izlenmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yine yaş grupları kıyaslandığında febril nötropeni izlenen grupta 60 yaş altı birey sayısı anlamlı olarak fazla saptanmıştır. ECOG puanlarına göre “0” puan alanlar ve ECOG puanı 1-4 arasında olanlar şeklinde kategorize edildiğinde febril nötropeni izlenenlerde ECOG “0” puan alanların sayısı izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (p: 0,004).

Tablo 21. Febril nötropeni izlenme durumuna göre grupların karşılaştırılması

Parametreler		Febril nötropeni varlığına göre gruplandırma		P
		Febril nötropeni izlenen n (%)	Febril nötropeni izlenmeyen n (%)	
Cinsiyet	Erkek	55(%58,5)	9(%52,9)	0,669
	Kadın	39(%41,5)	8(%47,1)	
Yaş		62,5(47,0-71,0)*	75,5(67,5-81,0)*	0,002
Yaş grupları	<60 yaş	42(%44,7)	3(%17,6)	0,037
	≥60 yaş	52(%55,3)	14(%82,4)	
ECOG	0	58(%61,7)	4(%23,5)	-
	1	24(%25,5)	4(%23,5)	
	2	10(%10,6)	7(%41,2)	
	3	2(%2,1)	2(%11,8)	
Charlson indeksi		4,0(2,8-5,3)*	6,0(4,3-7,0)*	0,002
Kİ Blast %		%60,0(30,0-80,0)*	%40,0(31,3-80,0)*	0,508
Sitogenetik anomali	Var	17(%28,8)	2(%22,2)	1,000
	Yok	42(%71,2)	7(%77,8)	
Moleküler kötü prognostik genetik anomali	Var	26 (%42,6)	7 (%70,0)	0,171
	Yok	35 (%57,4)	3 (%30,0)	
Splenomegali	Var	24(%25,5)	3(%17,6)	0,759
	Yok	70(%74,5)	14(%82,4)	
Hepatomegali	Var	27(%28,7)	3(%17,6)	0,553
	Yok	67(%71,3)	14(%82,4)	
Lenfadenomegali	Var	15(%16,0)	1(%5,9)	0,458
	Yok	79(%84,0)	16(%94,1)	
Tedavi Rejimi	3+7	58(%63,7)	2(%11,8)	-
	Azasitidin	20(%22,0)	8(%47,1)	
	Azasitidin+Venotoklaks	13(%14,3)	7(%41,2)	
İndüksiyon yanıtı	Tam yanıt	48(%69,6)	5(%55,6)	0,457
	Yanıtız	21(%30,4)	4(%44,4)	

* Ortanca (25.-75. Persantil)

Charlson indeksi açısından da benzer şekilde febril nötropeni izlenen grupta puan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Tedavi rejimine göre kıyaslama yapıldığında gruplardaki sayıların yetersiz olmasından ve grupların birleştirilememesinden dolayı istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tiflitis Durumu

Takibi sırasında tiflitis izlenen ve izlenmeyen grupların çeşitli parametreler açısından karşılaştırmalı analizleri Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Tiflitis izlenme durumuna göre grupların karşılaştırılması

Parametreler		Tiflitis varlığına göre gruplandırma		p
		Tiflitis izlenen n (%)	Tiflitis izlenmeyen n (%)	
Cinsiyet	Erkek	17(%68,0)	47(%54,7)	0,234
	Kadın	8(%32,0)	39(%45,3)	
Yaş		56,0(39,8-61,5)*	68,0(54,5-75,3)*	0,003
Yaş grupları	<60 yaş	16(%64,0)	29(%33,7)	0,007
	≥60 yaş	9(%36,0)	57(%66,3)	
ECOG	0	19(%76,0)	43(%50,0)	-
	1	4(%16,0)	24(%27,9)	
	2	1(%4,0)	16(%18,6)	
	3	1(%4,0)	3(%3,5)	
Charlson indeksi		3,0(2,0-4,0)*	4,5(3,0-6,0)*	0,030
Kİ Blast %		%62,5(38,8-83,8)*	%60,0(30,0-80,0)*	0,533
Sitogenetik anomali	Var	8(%38,1)	11(%23,4)	0,212
	Yok	13(%61,9)	36(%76,6)	
Moleküler kötü prognostik genetik anomali	Var	4 (%22,2)	29 (%54,7)	0,027
	Yok	14 (%77,8)	24 (%45,3)	
Splenomegali	Var	5(%20,0)	22(%25,6)	0,567
	Yok	20(%80,0)	64(%74,4)	
Hepatomegali	Var	7(%28,0)	23(%26,7)	0,901
	Yok	18(%72,0)	63(%73,3)	
Lenfadenomegali	Var	2(%8,0)	14(%16,3)	0,517
	Yok	23(%92,0)	72(%83,7)	
Tedavi Rejimi	3+7	21(%87,5)	39(%46,4)	0,001
	Azasitidin	1(%4,2)	27(%32,1)	
	Azasitidin+Venotoklaks	2(%8,3)	18(%21,4)	
İndüksiyon yanıtı	Tam yanıt	15(%78,9)	38(%64,4)	0,238
	Yanıtsız	4(%21,1)	21(%35,6)	

* Ortanca (25.-75. Persantil)

Buna göre tiflitis izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında cinsiyet, kemik iliği blast yüzdesi, sitogenetik ve moleküler genetik anomali varlığı, organomegali ve indüksiyon yanıtı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tiflitis izlenen grubun yaş ortancası izlenmeyen gruba göre anlamlı düşük izlenmiştir. Yine yaş grupları kıyaslandığında tiflitis izlenen grupta 60 yaş hasta sayısı izlenmeyen gruba göre anlamlı fazla saptanmıştır. ECOG puanlarına göre “0” puan alanlar ve diğerleri şeklinde kategorize edildiğinde tiflitis

izlenenlerde ECOG “0” puan alanların sayısı izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (p :0,021). Yine tiftitis izlenen grupta Charlson indeksi puanı da anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Tedavi rejimleri kıyaslandığında “3+7” tedavisi alan grupta tiftitis gözlenme oranı diğer tedavileri alan gruplara göre anlamlı olarak fazla izlenmiştir.

İnvaziv Fungal Pnömoni Durumu

Takibi sırasında invaziv fungal pnömoni izlenen ve izlenmeyen grupların çeşitli parametreler açısından karşılaştırmalı analizleri Tablo 23’te gösterilmiştir. Buna göre invaziv fungal pnömoni izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında cinsiyeti yaş, yaş grupları, ECOG puanları, Charlson indeksi, kemik iliği blast yüzdesi, sitogenetik ve moleküler genetik anomali varlığı, organomegali ve tedavi rejimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Öte yandan tedavi sonrası tam yanıt izlenen grupta invaziv fungal pnömoni görülme oranı yanıtsız gruba oranla anlamlı yüksek saptanmıştır.

Tablo 23. İnvaziv fungal pnömoni izlenme durumuna göre grupların karşılaştırılması

Parametreler		İFP varlığına göre gruplandırma		P
		İFP izlenen n (%)	İFP izlenmeyen n (%)	
Cinsiyet	Erkek	19(%73,1)	45(%52,9)	0,069
	Kadın	7(%26,9)	40(%47,1)	
Yaş		59,5(39,8-69,3)*	67,0(48,3-75,0)*	0,123
Yaş grupları	<60 yaş	13(%50,0)	32(%37,6)	0,262
	≥60 yaş	13(%50,0)	53(%62,4)	
ECOG	0	16(%61,5)	46(%54,1)	-
	1	9(%34,6)	19(%22,4)	
	2	1(%3,8)	16(%18,8)	
	3	0(%0)	4(%4,7)	
Charlson indeksi		4,0(3,0-6,0)*	4,0(3,0-6,0)*	0,230
Kİ Blast %		%70,0(37,5-90,0)*	%60,0(30,0-80,0)*	0,296
Sitogenetik anomali	Var	4(%21,1)	15(%30,6)	0,431
	Yok	15(%78,9)	34(%69,4)	
Moleküler kötü prognostik genetik anomali	Var	8 (%44,4)	25 (%47,2)	0,841
	Yok	10 (%55,6)	28 (%52,8)	
Splénomegali	Var	7(%26,9)	20(%23,5)	0,724
	Yok	19(%73,1)	65(%76,5)	
Hepatomegali	Var	9(%34,6)	21(%17,6)	0,319
	Yok	17(%65,4)	64(%75,3)	
Lenfadenomegali	Var	7(%26,9)	9(%10,6)	0,054
	Yok	19(%73,1)	76(%89,4)	
Tedavi Rejimi	3+7	18(%72,0)	42(%50,6)	0,138
	Azasitidin	5(%20,0)	23(%27,7)	
	Azasitidin+Venotoklaks	2(%8,0)	18(%21,7)	
İndüksiyon yanıtı	Tam yanıt	18(%85,7)	35(%61,4)	0,041
	Yanıtsız	3(%14,3)	22(%38,6)	

* Ortanca (25.-75. Persantil); İFP:İnvazif fungal pnömoni.

Sepsis Durumu

Takibi sırasında sepsis izlenen ve izlenmeyen grupların çeşitli parametreler açısından karşılaştırmalı analizleri Tablo 24'te gösterilmiştir. Buna göre sepsis izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında cinsiyeti yaş, yaş grupları, ECOG puanları, Charlson indeksi, kemik iliği blast yüzdesi, sitogeneik, organomegali, tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kötü prognostik moleküler genetik anomalisi olmayan grupta sepsis izlenme oranı, anomalisi olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 24. Sepsis izlenme durumuna göre grupların karşılaştırılması

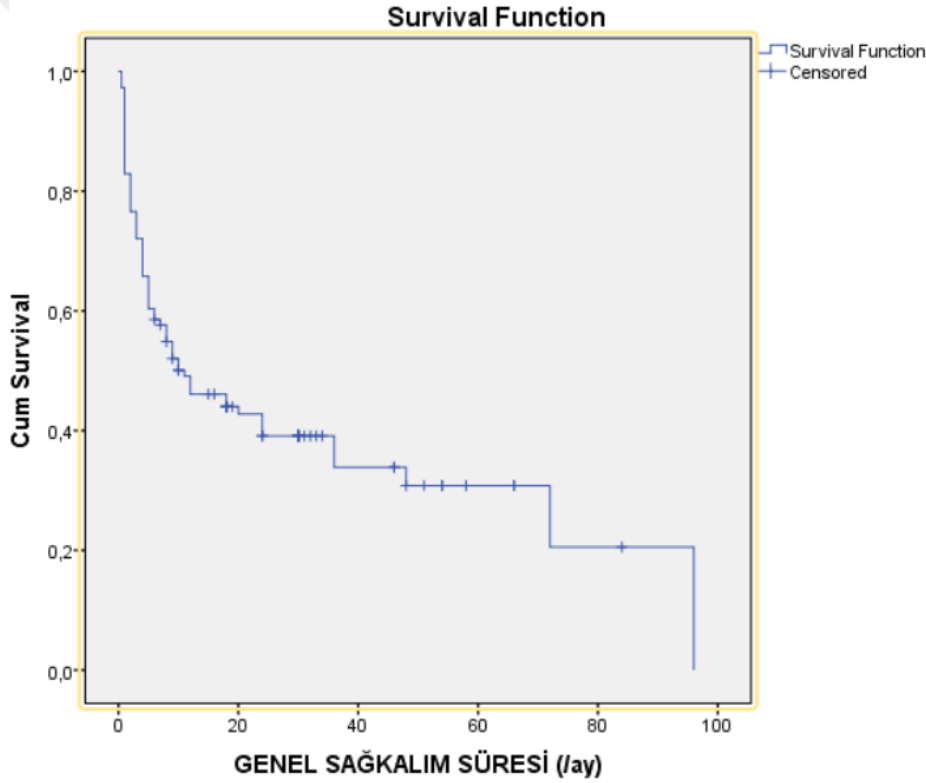
Parametreler		Sepsis varlığına göre gruplandırma		p
		Sepsis izlenen n (%)	Sepsis izlenmeyen n (%)	
Cinsiyet	Erkek	23(%60,5)	41(%56,2)	0,659
	Kadın	15(%39,5)	32(%43,8)	
Yaş		65,0(48,0-73,0)*	66,0(47,5-73,5)*	0,612
Yaş grupları	<60 yaş	16(%42,1)	29(%39,7)	0,809
	≥60 yaş	22(%57,9)	44(%60,3)	
ECOG	0	24(%63,2)	38(%52,1)	-
	1	9(%23,7)	19(%26,0)	
	2	3(%7,9)	14(%19,2)	
	3	2(%5,3)	2(%2,7)	
Charlson indeksi		4,0(3,0-6,0)*	4,0(3,0-6,0)*	0,376
Kİ Blast %		%60,0(30,0-73,5)*	%70,0(30,0-90,0)*	0,157
Sitogenetik anomali	Var	7(%33,3)	12(%25,5)	0,508
	Yok	14(%66,7)	35(%74,5)	
Moleküler kötü prognostik genetik anomali	Var	6 (%27,3)	27 (%55,1)	0,030
	Yok	16 (%72,7)	22 (%44,9)	
Splenomegali	Var	12(%31,6)	15(%20,5)	0,199
	Yok	26(%68,4)	58(%79,5)	
Hepatomegali	Var	10(%26,3)	20(%27,4)	0,903
	Yok	28(%73,7)	53(%72,6)	
Lenfadenomegali	Var	6(%15,8)	10(%13,7)	0,766
	Yok	32(%84,2)	63(%86,3)	
Tedavi Rejimi	3+7	23(%62,2)	37(%52,1)	0,605
	Azasitidin	8(%21,6)	20(%28,2)	
	Azasitidin+Venotoklaks	6(%16,2)	14(%19,7)	
İndüksiyon yanıtı	Tam yanıt	17(%65,4)	36(%69,2)	0,732
	Yanıtsız	9(%34,6)	16(%30,8)	

* Ortanca (25.-75. Persantil).

SAĞKALIM ANALİZLERİ

Genel Sağ Kalım

Hastaların ortalama takip süresi 9,0 ay (3,0-30,0) olup, minimum takip süresi 1ay maksimum takip süresi ise 96 ay olarak izlenmiştir. Takip edilen 111 hastanın 70'i (%63,1) vefat etmişken 41'i (%36,9) sağ kalmıştır, yani 8 yıllık izlemde sağkalım %36,9 olmuştur. Hastaların ortalama genel sağkalım süresi $34,22 \pm 4,52$ (%95GA: 25,35-43,091) ay, ortalama genel sağkalım süresi ise $11,0 \pm 3,85$ (%95GA: 3,44-18,55) ay olarak hesaplanmıştır. 1. yılda kümülatif sağkalım oranı %46($\pm 0,05$), 2. yılda kümülatif sağkalım oranı %39($\pm 0,005$) olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım eğrisi Şekil 6'da gösterilmiştir.

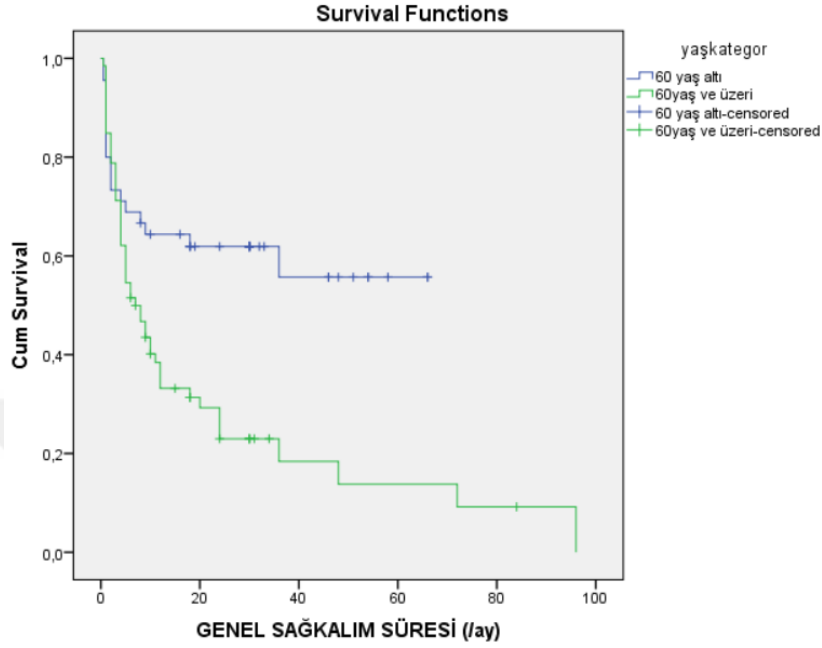


Şekil 6. Hastaların genel sağkalım eğrisi

Cinsiyetlere göre genel sağkalım değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama genel sağkalım $12,0 \pm 6,87$ (%95 GA: 0,0-25,48) ay kadınlarda ise $9,0 \pm 2,67$ (%95 GA: 3,75-14,24) ay olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak hesaplanmıştır (log rank p: 0,739).

Yaş kategorileri ile genel sağkalım değerlendirildiğinde 60 yaş altı ortalama genel sağkalım $18,0 \pm 2,96$ (%95GA: 16,66-28,63) ay, 60 yaş ve üzeri ortalama genel sağkalım $7,0 \pm 1,65$

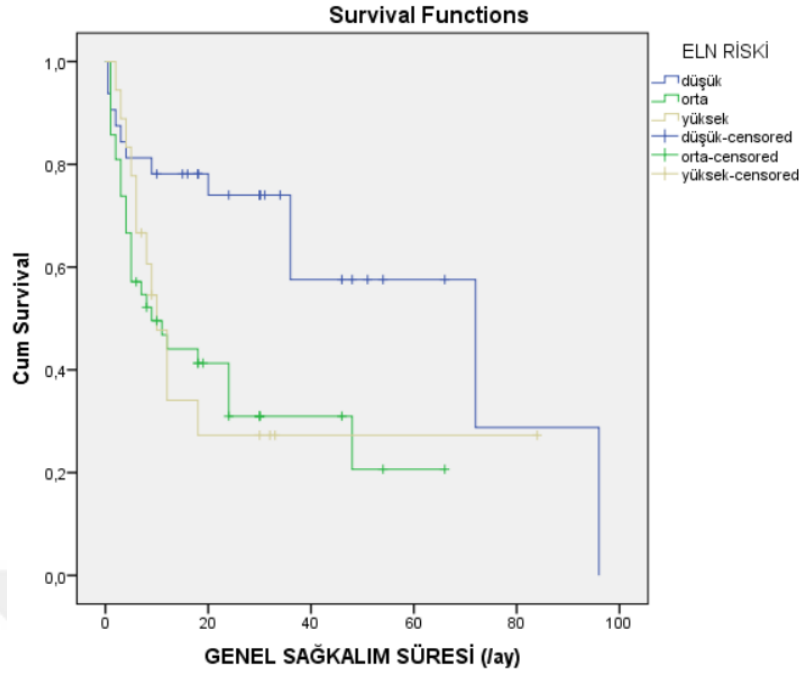
(%95GA: 3,75-10,24) ay olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (log rank p:0,001). Yaş kategorilerine göre genel sağkalım eğrisi Şekil 7’de sunulmuştur.



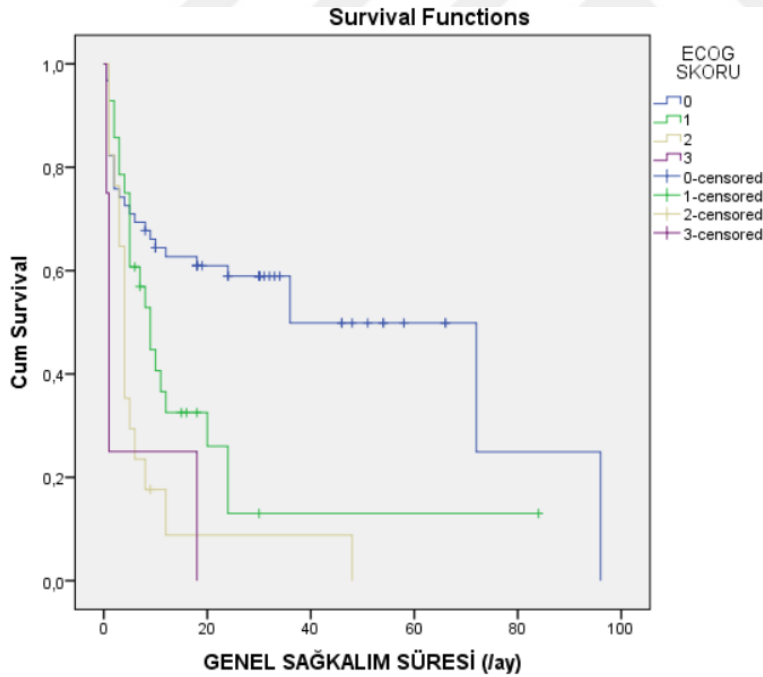
Şekil 7. Yaş gruplarına göre sağkalım eğrisi

Sitogenetik ve moleküler genetik analizlerine göre yapılan ELN skorlama gruplarının genel sağ kalımları kıyaslandığında düşük riskli grupta ortalanca genel sağkalım $56,0 \pm 9,44$ (%95GA:37,68-74,69) ay, orta riskli grupta ortalanca genel sağkalım $25,75 \pm 4,98$ (%95GA :15,98-35,52) ay ve yüksek riskli grupta ise ortalanca genel sağkalım $27,16 \pm 6,85$ (%95GA:13,73-40,59) ay olarak hesaplanmış olup düşük riskli grubun genel sağkalım süresi diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (log rank p:0,014). Sağkalım eğrisi Şekil 8’de sunulmuştur.

ECOG skorlamasına göre genel sağkalım kıyaslandığında “0” puan alan grupta ortalanca genel sağkalım $36,0 \pm (\%95GA:13,91-58,08)$ ay, “1” puan alan grupta $9,0 \pm 1,58$ (%95GA:5,89-12,10) ay, “2” puan alan grupta $4,0 \pm 0,394$ (%95GA:3,22-4,77) ay ve “3” puan alan grupta $1,0 \pm 0,21$ (%95GA: 0,57-1,42) ay olarak hesaplanmış olup ECOG puanı arttıkça sağkalımın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (log rank p:0,001). Sağkalım eğrisi Şekil 9’de gösterilmiştir.



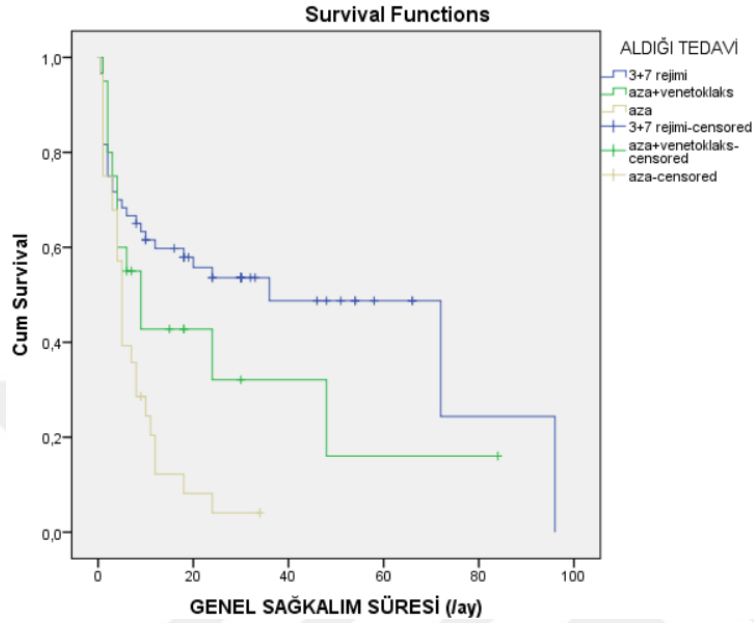
Şekil 8. ELN risk skorlamasına göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 9. ECOG puanlamasına göre genel sağkalım eğrisi

Hastaların aldığı tedavilere göre “3+7” ve ATRA tedavisi alan 3 kişi analiz dışında bırakılarak genel sağkalımları değerlendirildiğinde “3+7” rejimi alanlarda ortalama genel sağkalım $36,0 \pm 12,61$ (%95GA:11,284-60,716) ay, tek başına azasitidin tedavisi alan grupta $5,0 \pm 0,51$ (%95GA: 3,98-6,01) ay ve azasitidin + venetoklaks tedavisi alan grupta ise $9,0 \pm 2,83$

(%95GA: 3,45-14,54) ay olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (log rank p:0,001). Tedavi gruplarının genel sağkalım eğrisi Şekil 10'da sunulmuştur.



Şekil 10. Tedavi gruplarına göre genel sağkalım eğrisi

Takipleri sırasında gelişen komplikasyon durumları ile genel sağkalım arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Mukozit gözlenme sayısı yetersiz olmasından dolayı analiz dışında bırakılmıştır. Bulgular Tablo 25'te özetlenmiştir. Buna göre febril nötropeni, tiflitis ve invazif fungal pnömoni izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında genel sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Öte yandan sepsis gözlenen hastalarda gözlenmeyen hastalara göre genel sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak hesaplanmıştır.

Tablo 25. Komplikasyon durumlarında göre genel sağ kalım süreleri

Komplikasyonlar		Sağkalım			p
		Ortanca (ay)	S.H.	%95GA	
Febril nötropeni	İzlendi	12,0	5,31	1,57-22,42	0,139
	izlenmedi	5,0	1,52	2,01-7,98	
Tiflitis	izlendi	20,0	12,06	0,0-43,63	0,727
	izlenmedi	10,0	2,13	5,83-14,17	
İnvazif fungal enfeksiyon	İzlendi	12,0	6,69	0,0-25,11	0,346
	izlenmedi	10,0	2,63	4,83-15,16	
Sepsis	İzlendi	3,0	1,71	0,0-6,35	0,002
	İzlenmedi	20,0	11,53	0,0-42,60	

SH: Standart Hata; %95GA: %95 Güven Aralığı.

Sayısal Parametrelerin Ölüm Üzerine Etkileri

Hastaların sağ kalma durumuna göre yaş, Charlson indeksi, tanı anındaki kemik iliği blast yüzdeleri, lökosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit, nötrofil, kreatinin, ALP, GGT, CRP, LDH ve albümin değerleri karşılaştırılmış ve Tablo 26’da sunulmuştur. Buna göre exitus olan grupta yaş, Charlson indeksi ve kreatinin sağ kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek iken hemoglobin, hematokrit ve albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Diğer parametreler açısından her iki grupta da anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sağkalım Üzerine Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Tek değişkenli analizlerde sağ kalan ve vefat eden grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olan yaş, Charlson indeksi, kreatinin, hemoglobin, hematokrit ve albümin parametreleri ile Log Rank analizlerinde sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenen yaş grupları, ELN skoru, ECOG puanları, tedavi rejimi ve sepsis durumu parametreleri çoklu analize dahil edilmiştir. Yaş ve yaş grupları ile hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında izlenen yüksek korelasyon nedeniyle modellemeye yaş grupları ve hemoglobin değeri dahil edilirken yaş ve hematokrit parametreleri modellemeden çıkarılmıştır.

Tablo 26. Sağ kalan ve vefat eden gruplarda sayısal parametrelerin dağılımları

	Sağ kalan grup Ort(25.-75.per)	Vefat eden grup Ort(25.-75.per)	P
Yaş	55,5(42,25-67,50)	68,0(57,75-75,25)	<0,001
Charlson İndeksi	3,0(2,0-4,0)*	5,0(3,75-7,0)*	<0,001
KiB. Yüzdesi (%)	%60,0(32,8-80,0)	%60,0(30,0-80,0)	0,694
Beyaz Küre (/mm³)	6850(1950-27100)	12800(2075-52775)	0,209
Hemoglobin (g/dL)	9,16±2,06	8,23±1,87	0,035
Hematokrit (%)	26,1(23,30-30,38)	23,55(21,28-27,35)	0,034
Trombosit (/mm³)	50000(27250-106750)	59500(25750-102750)	0,730
Nötrofil (/mm³)	750(125-3500)	1500(300-5075)	0,172
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,70-0,87)	0,9(0,70-1,10)	0,020
ALP (U/L)	69,5(48,75-96,50)	75,0(57,50-93,50)	0,658
GGT (U/L)	30,5(16,0-64,75)	31,5(22,0-48,25)	0,788
CRP (mg/L)	2,6(0,52-8,1)	4,75(1,46-13,92)	0,085
LDH (U/L)	370,0(276,75-549,25)	493,0(314,0-872,0)	0,059
Albumin (g/dL)	3,81±0,55*	3,50±0,57*	0,006

* Ortalama± Standart sapma; Ort(25.-75.per): ortanca (25.-75. Persantil); KiB: Kemik iliği blast yüzdesi; ALP: Alkalen Fosfataz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; CRP: C-Reaktif Protein; LDH: Laktat Dehidrogenaz

Uygun modelizasyonun belirlenmesi amacıyla geriye doğru seçim yöntemi ile modelizasyon oluşturulmuş ve en anlamlı modelizasyon Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Sağkalım üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi

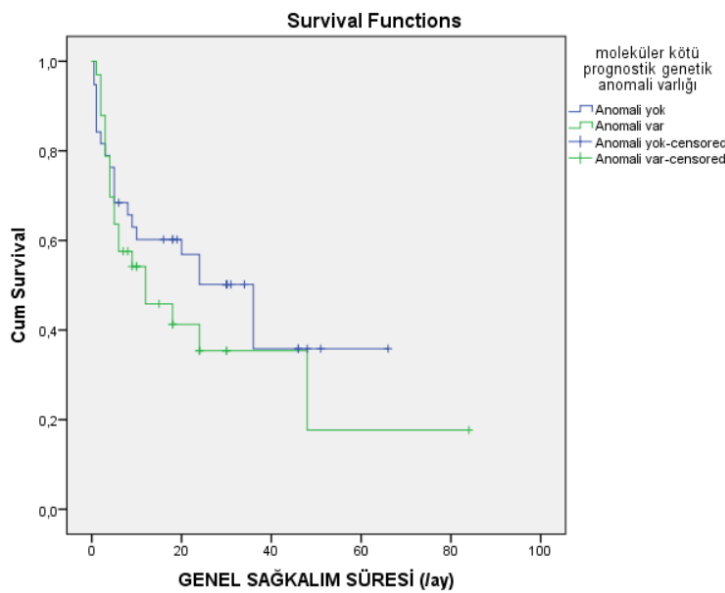
	HO	%95 GA	p*
Charlson indeksi	1,319	1,169-1,488	<0,001
Sepsis durumu	1,967	1,109-3,486	0,021

HO: Hazard Oranı; **%95GA:** %95 Güven Aralığı.

* Sadece modelde kalan değişkenler için verilmiştir. Diğer parametreler modellemede etkili bulunmadıklarından ($p>0,05$) model dışında kalmışlardır.

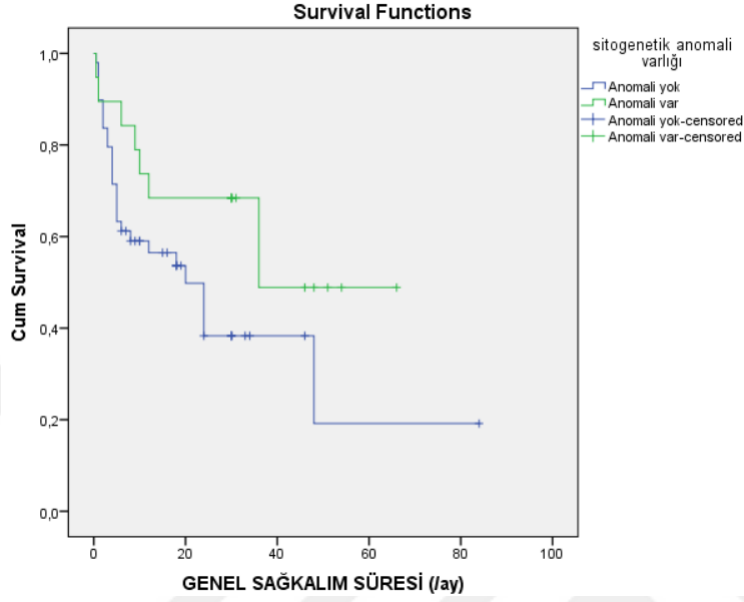
Modele göre Charlson indeksinde her bir birimlik artış 1.319 kat, sepsis gelişimi ise 1,967 kat dönemsel ölüm riski getirdiği hesaplanmıştır. Diğer değişkenlerin (yaş, yaş grupları, kreatinin, hemoglobin, hematokrit, aldığı tedavi, ELN skoru, ECOG puanlaması ve albümin) her ne kadar tek değişkenli analizlerde farklılıklar gözlense de, sağkalıma etki eden bağımsız faktörler olma durumu istatistiksel olarak gösterilememiştir.

Moleküler kötü prognostik faktör varlığına göre sınıflandırıldığında kötü prognostik anomaliye sahip olanlar ile olmayanlar arasında genel sağ kalım bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p: 0,307$) (Şekil 10). Moleküler kötü prognostik faktör varlığına göre sınıflandırıldığında kötü prognostik anomaliye sahip olanlar ile olmayanlar arasında genel sağ kalım bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p: 0,307$) (Şekil 11).



Şekil 11. Moleküler genetik anomali varlığına göre genel sağkalım eğrisi

Sitogenetik anomali varlığına göre gruplandırıldığında sitogenetik anomalisi olan ve olmayan gruplar arasında genel sağkalım bakımından anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p: 0,071) (Şekil 12).



Şekil 12. Sitogenetik anomali varlığına göre genel sağkalım eğrisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri Cd’de verilmiştir (EK-2).

TARTIŞMA

Çoğunlukla ileri yaşta görülen AML erişkin yaşta görülen en sık lösemi tipi olup görülme sıklığının giderek artması, morbidite ve mortalite oranının yüksek olması bakımından son derece önemli bir hastalıktır. Prognoz tayininde ve tedavi seçiminde yaş, performans durumu, lösemik klonun sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri çok önemli rol oynamaktadır.

Dünyada, AML insidansı son 28 yılda kademeli olarak arttığı gözlenmektedir, 1990'da $63,84 \times 10^3$ 'ten, 2017'de $119,57 \times 10^3$ vakaya, %87,3 oranında arttığı izlenmiştir. Coğrafi bölgelere göre analiz edildiğinde, Batı Avrupa ve Güney Asya'da vakalara daha fazla oranda rastlanıldığı gösterilmiştir (Batı Avrupa: 1990'da $11,94 \times 10^3$ ve 2017'de $20,02 \times 10^3$; Güney Asya: 1990'da $10,06 \times 10^3$ ve 2017'de $21,46 \times 10^3$). Ülke düzeyinde değerlendirildiğinde, Hindistan, Çin ve ABD'de en yüksek vaka sayılarına sahip olduğu bildirilmiştir (sırasıyla 1990'da $7,4 \times 10^3$, $6,9 \times 10^3$ ve $5,4 \times 10^3$ vaka; 2017 yılında $15,8 \times 10^3$, $13,2 \times 10^3$, $10,6 \times 10^3$ vaka) (69). Yaşa göre uyarlanmış 2012-2016 yılları arasındaki National Cancer Institute (NCI) verilerine göre yeni tanı konulan AML hastası sayısı yılda 4,3/100.000 olgu olarak saptanmıştır (70).

NCİ SEER 21 verilerinin analizine göre göre AML tanısı alan hastaların ortalama yaşı 68 olarak saptanmıştır (70). Medeni ve ark. (71)'nin ülkemizde 2015 yılında yaptığı 140 hastayı içeren çalışmasında ortalama yaş $53 \pm 15,3$ olarak bildirilmiştir. Cömert ve ark. (72)'nin ülkemizde 2014 yılında yaptığı 87 hastayı içeren bir diğer çalışmada ise ortalama yaş 52,44 olduğu raporlanmıştır. Yüz on bir hastayı içeren çalışmamızda da ortalama yaş 66,0 (48,0-75,0) olup erkeklerin yaş ortancası 60,0 (47,0-71,8), kadınların ise 68,0 (56,0-76,0) olarak

saptanmıştır. NCI SEER 21 verilerinin analizine göre AML tanısı alan hastaların erkek/kadın oranı 1,44 olarak saptanmıştır (70). Çalışmamıza dâhil edilen 111 hastanın 64'ü (%57,7) erkek; 47'si (%42,3) kadın idi, literatüre benzer şekilde Erkek/Kadın:1,36 idi. Medeni ve Cömert'in çalışmalarındaki yaşlar bizim çalışmamıza göre daha genç hastaları içermekte bizim gerek yaş ortalaması ve gerekse cinsiyet oranı uluslararası oranlara uygunluk göstermektedir.

Hasta popülasyonumuzu coğrafi dağılımını belirlemek amacıyla adresine ulaşılabilen 111 hasta içinde %29 Edirne, %17 Kırklareli, %10 İstanbul, %8 Tekirdağ, %8 Yurt dışı, %6 Çanakkale, %2 Bursa ve her biri <%1 olmak üzere Türkiye'nin diğer illerinde geldiği saptandı. Olgularımızın Trakya dışından gelenlerin oranı %46'dır. Hastanemizin olanakları nedeniyle hastaların yarısının dışarıdan gelmesi yurt içi ve yurt dışı sağlık turizmi açısından önemli bir orandır. Ayrıca %8'lik yurt dışı hastasının mevcudiyeti hastanemiz ve bilim dalımıza gösterilen güvenin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların 26'sı 2021'de 26'sı 2020'de 26'sı 2019'da 18'i 2018'de ve 15'i 2017'de tanı aldığı ve yıllara göre tanı alan hasta sayısının arttığı gözlemlendi bu da yıllar içerisinde AML konusunda tanı ve tedavi açısından kliniğimizin gelişme kaydettiğini bize düşündürmektedir. Geçen iki yıllık pandemi süreci göz önüne alındığında hasta sayısının giderek artması ve pandemi döneminde azalmaması da kliniğimize duyulan güvenin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların yarısından fazlası >60 yaş olmasına rağmen kırılğan olmadıkları ECOG skorları ve Charlson indeksleri ile saptanmıştır. Yaş grupları ile ECOG puanları kıyaslandığında 60 yaş ve üzeri grubun ECOG puanının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

AML hastasının sitogenetik ve moleküler genetik analizi, hastalık patogenezinde ve hastaların prognozunda önemli bir öneme sahiptir ve AML hastalarının değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. AML sınıflandırmasında moleküler çalışmaların önemi DSÖ'nün (WHO) AML sınıflandırmasında açıkça belirtilmiştir (24). AML olguları genetik özelliklerine göre alt gruplara ve risk gruplarına ayrılmakta; verilen tedavi buna göre şekillenmektedir. Grimwade ve ark. (73)'nin 5876 hastayı içeren çalışmasında hastaların %60'ında en az bir genetik anomali saptanmıştır. Medeni ve ark. (71)'nin 140 hastayı içeren çalışmasında ise FLT-3 pozitifliği hastaların %15'inde görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastaların 8'inde (%11,4) FLT-3 pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda 10 hastada (%14,3) NPM1 mutasyonu saptanmış olup bu oran literatürden daha az izlenmiştir bu durum ulaşılamayan verilerin olması ve hasta sayısının azlığına bağlanmıştır (74). Bu mutasyonları saptamanın hedefe yönelik tedaviler

açısından önemli olduğu bilinmektedir. FLT3 inhibitörlerinin kullanımı son yıllarda günlük pratiğimize girmiştir. Erken zamanda bu mutasyonların saptanması bu grup tedavilerin ana anti lösemik tedavi protokollerine eklenmesi için yararlı olacaktır.

Literatürde AML hastalarının tanı anındaki ortalanca lökosit değerleri 10.000/ μ L ile 25.000/ μ L arasında tanımlanmıştır (38,75). Çalışmamızda tanı anında ortalanca lökosit değeri literatürden farklı olarak 8700/ μ L olarak saptanmıştır. AML'li hastaların tanı sırasında trombosit sayıları, hastaların yaklaşık %75'inde 100.000/ μ L altında ve yaklaşık %25'inde 25.000/ μ L altındadır (60). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki trombosit değerleri literatür ile uyumlu olarak; hastaların %79 (%71,2)'unda 100.000/ μ L altında saptanmıştır. Literatürde AML hastalarının çoğu tanı anında anemiktir ancak hemogloblin değerlerini değerlendiren geniş çaplı bir yayın mevcut değildir. Çalışmamızda hastaların %96,4'ünde değişen derecelerde anemi saptanmıştır ve hemogloblin ortalanca değeri 8,62 $\pm$ 2,01 gr/dL olarak bulunmuştur. Wang ve ark. (76)'nın 243 hastayı içeren çalışmasında ortalanca albümin değeri 3,59 $\pm$ 0,57 olarak bildirilmiş ve hastaların %42'sinde hipoalbuminemi saptanmıştır. Hipoalbuminemi olan olgular içinde CRP yüksekliği eşlik edenlerin oranı %43 olarak saptanmış olup, albüminin negatif akut faz reaktanı olduğu ve vücuttaki enflamasyona sekonder olarak bu sonuçların elde edildiği düşünülmüştür. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalanca albümin değeri 3,8 gr/dL (1,61-4,88) olarak saptanmıştır. Ejaz ve ark. (77)'nin 183 hastayı içeren çalışmasında ortalama LDH değerinin 785 $\pm$ 96,3 U/L olduğu gösterilmiştir. Germin ve ark. (78)'nin yaptığı 882 hastayı içeren çalışmadan hastaların %35'inde artmış LDH düzeyleri saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalanca LDH değeri 406 U/L (308-776) olarak saptanmıştır.

Chang ve ark. (79)'nin 379 hastayı içeren çalışmasında 192 hastada (%59,8) tam remisyon görülmüştür. Hastalara verilen tedavi sonrasında toplam 80 (%72,07) hastanın kemik iliği biyopsisi ile indüksiyon yanıtı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak yanıt değerlendirilenler içerisinde <60 yaş 29 hasta, >60 yaş 24 hasta olmak üzere toplamda 53 (%66,3) hastada tam yanıt, 2(%2,5) hastada parsiyel yanıt saptanmışken <60 yaş 8 hasta >60 yaş 17 hasta olmak üzere toplamda 25 (%31,3) hasta yanıtız olarak değerlendirilmiştir.

Son yıllarda genetik anomalilerinin saptanması ve fizyopatolojik olaylarda hiper metilasyon öneminin gösterilmesi yeni tedavi modalitelerinin kullanmasına yol açmıştır. Hipometilleyici ajanlar olarak tanımlanan 2 molekülün kullanım alanına girmesi miyeloproliferatif hastalıkların seyrini değiştirdiği görülmüştür (80). 5-Azasitidin ve

desitabin'in AML'de kullanımında etkililiği ve güvenilirliği ile ilgili yayınlar mevcuttur. HMA tedavileri kırılğan olarak tanımlanan (ECOG: ≥ 3 , Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi: ≥ 3) hastalara yani komorbid durumları hastalığın seyrini değiştirmeyi amaçlayan tedaviye izin vermeyen hastalarda seçilmektedir. Bizim çalışmamızda 20 (%18,0) hasta Azasitidin + Venetoklaks rejimi, 28 (%25,2) hasta tek başına Azasitidin rejimi almakta olup tedaviye tam yanıt alınan olgular içerisinde %22,6'lık kısmı oluşturmaktadır.

Aldığı tedaviye göre yanıt alt grup analizi yapıldığında 3+7 tedavisini alan grupta tam yanıt oranı tek başına azasitidin tedavisi alan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,002). "3+7" tedavisi alan ile azasitidin + venetoklaks tedavisi alan gruplar arasında yanıt oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,431). Yine tek başına azasitidin tedavisi alan grup ile azasitidin+venetoklaks tedavisi alan grup arasında tedavi yanıt oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi yanıt grupları arasında anlamlı farklılık gözlenen yaş, ECOG puanı, Charlson indeksi ve aldığı tedavi rejimi parametreleri regresyon modeline dahil edilerek ileri analiz yapılmıştır. Her ne kadar basit analizlerde anlamlı farklılıklar gözlense de regresyon modelizasyonunda parametrelerin tedavi yanıtını etkilediği saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı, çoğu hastaya "3+7" protokolünün uygulanması ve hastaların indüksiyon tedavi yanıtının sitogenetik risk grupları gibi alt gruplar için incelenememiş olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Özellikle >60 yaş hastalar için HMA ajan ile tedavi "3+7" tedavisine göre komplikasyonlarının belirgin şekilde düşük olmasından ötürü önemli bir seçenek olarak düşünülmektedir.

Hämäläinen ve ark. (81)'nin 84 hastayı içeren çalışmasında hastaların 35'inde sepsis kliniği görüldüğü ve 9 hastanın (%25) bu nedenle vefat ettiği bildirilmiştir. Malik ve ark. (82)'nin 5501 hastayı içeren çalışmasında hastaların %16'sında sepsis kliniği görüldüğü ve bu hastaların %30'unun bu nedenle vefat ettiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 38 (%34,2) olguda sepsis kliniği görüldü ve hastaların %39'unun bu nedenle vefat ettiği saptandı. Çalışmamızda daha yüksek oranda sepsis görülmesi iki nedene bağlı olabilir. Birincisi ülkemizde antibiyotik kullanımının Avrupa Birliği ortalamasının üzerinde olması ve antibiyotik direncinde Avrupa Birliği ülkelerinde ikinci sırada olmamız olarak düşünüldü (83). İkinci olarak ise kıyaslama yapılan ülkelere göre daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmamız olabilir.

Tedavi rejimleri tiflitis gözlenme oranına göre kıyaslandığında "3+7" tedavisi alan grupta diğer tedavileri alan gruplara göre anlamlı olarak fazla izlenmiştir. Literatürde AML tanılı hastalarda %2 ile %50 arasında değişen invaziv mantar enfeksiyonu bildirilmektedir (84).

Çalışmamızda literatür ile uyumu olarak 26 (%23,4) kişide invaziv mantar enfeksiyonu saptanmıştır ve 14 (%53,8) olgu vefat etmiştir.

ECOG puanlarına göre “0” puan alanlar ve ECOG puanı 1-4 arasında olanlar şeklinde kategorize edildiğinde febril nötropeni izlenenlerde ECOG “0” puan alanların sayısı izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir, bu sonuç kırılğan olmayan hastaların aldığı sitotoksik tedavinin komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir.

ECOG çalışmasında 2.413 hastanın ortanca genel sağkalım 11,9 ay, 1.642 hastayı içeren SWOG çalışmasında ortanca OS 9,3 ay, 2.228 hastayı içeren MDA çalışmasında ortanca genel sağkalım 10,3 ay olarak saptanmıştır (85). Çalışmamızda ise hastaların ortalama genel sağkalım süresi $34,22 \pm 4,52$ (%95GA: 25,35-43,091) ay, ortanca genel sağkalım süresi ise $11,0 \pm 3,85$ (%95GA: 3,44-18,55) ay olarak hesaplanıp literatür ile benzer saptanmıştır. Hastaların ortanca takip süresi 9,0 ay (3,0-30,0) olup minimum takip süresi 1 ay maksimum takip süresi ise 96 ay olarak izlenmiştir. Takip edilen 111 hastanın 70’i (%63,1) vefat etmişken 41’i (%36,9) sağ kalmıştır toplamda 8 yıllık izlemde sağkalım %36,9 olarak hesaplanmıştır. Yukarıda bildirilen 3 çalışma ile uyumlu bir ortanca sağ kalım süresi elde etmemiz kliniğimizin akut lösemi tedavi ve takiplerinin universal standart yapıya geldiğini ve lösemi hastalarının takip ve tedavi merkezi olduğumuzun göstergelerinden biridir.

EUROCORE-5 çalışmasında AML hastalarının 1,3 ve 5 yıllık OS oranları erkek ve kadın cinsiyette benzer saptanmıştır (86). Çalışmamızda da cinsiyetlere göre genel sağkalım değerlendirildiğinde erkeklerde ortanca OS $12,0 \pm 6,87$ (%95 GA:0,0-25,48) ay kadınlarda ise $9,0 \pm 2,67$ (%95 GA:3,75-14,24) ay olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak hesaplanmıştır (log rank p: 0,739). Cinsiyetler arasında her ne kadar da 3 aylık ortalama sağkalım farkı görülmüş olsa da, istatistiksel olarak gösterilmiş olan anlamlı çıkmaması Charlson skorlarının da cinsiyete göre farklı olmaması ile açıklanabilmektedir.

Walter ve ark. (85)’nın ECOG, SWOG ve MDA çalışmalarını içeren (toplam 6.283 hasta) meta-analizinde; 3 yıllık OS oranı %21,2, 5 yıllık OS oranı %15,9 olarak saptanmıştır. Hastalar yaşa göre gruplandığında 60 yaş üzeri hastalarda 3 yıllık OS oranı %10, 5 yıllık OS oranı %4,9; 60 yaş altı hastalarda 3 yıllık OS oranı %28,3, 5 yıllık OS oranı %22,9 olarak saptanmıştır. Çalışmamız da ise yaş kategorileri ile genel sağkalım değerlendirildiğinde 60 yaş altı ortanca genel sağkalım $18,0 \pm 2,96$ (%95GA: 16,66-28,63) ay, 60 yaş ve üzeri ortanca genel sağkalım $7,0 \pm 1,65$ (%95GA: 3,75-10,24) ay olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (log rank p:0,001). Bizim çalışmamızda 3 yıllık OS oranı %42, 5 yıllık OS oranı %40 olarak saptanmıştır. Hastalar yaşa göre gruplandığında 60 yaş üzeri hastalarda 3 yıllık OS oranı %24,

5 yıllık OS oranı %21; 60 yaş altı hastalarda 3 yıllık OS oranı %53, 5 yıllık OS oranı %55,5 olarak saptanmıştır. Tedavi seçiminde ve prognoz tayininde kullandığımız yaş faktörünün 60 yaş ve üzeri olguların sağ kalımına etkisini çalışmamız da anlamlı verilerle desteklemektedir.

Sitogenetik ve moleküler genetik analizlerine göre yapılan ELN skorlama gruplarının genel sağ kalımları kıyaslandığında düşük riskli grupta ortalama genel sağkalım $72,0 \pm 26,53$ (%95GA:19,98-124,01) ay, yüksek riskli grupta ise ortalama genel sağkalım $10,0 \pm 1,84$ (%95GA:6,37-13,62) ay olarak hesaplanmış olup düşük riskli grubun genel sağkalım süresi diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (log rank p: 0,007). Sitogenetik risk gruplarının OS üzerine etkisi literatürde açıkça ortaya konmuştur (87). Bizim çalışmamızda da ELN risk skorlamasına uyan şekilde düşük riskli grubun yüksek sağ kalım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

ECOG skorlamasına göre genel sağkalım kıyaslandığında “0” puan alan grupta ortalama genel sağkalım 36,0 (%95GA:13,91-58,08) ay, “1” puan alan grupta $9,0 \pm 1,58$ (%95GA:5,89-12,10) ay, “2” puan alan grupta $4,0 \pm 0,394$ (%95GA:3,22-4,77) ay ve “3” puan alan grupta $1,0 \pm 0,21$ (%95GA: 0,57-1,42) ay olarak hesaplanmış olup, ECOG puanı arttıkça sağkalımın anlamlı olarak azaldığı ve ECOG skorunun doğrudan genel sağkalımla ilişkisi olduğu saptanmıştır (log rank p:0,001). ECOG performans skorunun düşüklüğü ile genel sağ kalımda artışın ilişkisi literatürde gösterilmiştir (88). Bu anlamlı ilişki verilen tedavi seçimine etkisi ve olguların gelişen komplikasyonları ECOG skoru yüksek hastalara göre daha iyi tolere edip daha az komorbiditeye sahip hastalar oluşuyla ilişkilendirilmiştir.

Hastaların aldığı tedavilere göre “3+7” ve ATRA tedavisi alan 3 kişi analiz dışında bırakılarak genel sağkalımları değerlendirildiğinde, “3+7” rejimi alanlarda ortalama genel sağkalım $36,0 \pm 12,61$ (%95GA:11,284-60,716) ay, tek başına azasitidin tedavisi alan grupta $5,0 \pm 0,51$ (%95GA: 3,98-6,01) ay ve azasitidin + venetoklaks tedavisi alan grupta ise $9,0 \pm 2,83$ (%95GA: 3,45-14,54) ay olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (log rank p:0,001). Azasitidine venetoklaks eklenmesi 4 aylık bir avantaj sağlamıştır. Hedefe yönelik tedavinin (bcl-2 inhibitörünün) eklenmesinin sağ kalımı uzattığı ancak “3+7” kadar etkili olmadığı görülmektedir. Venetoklaks eklenmesi kemoterapi alamayacak olan olgular için bir seçenek olduğu bizim çalışmamız yanında pek çok uluslararası çalışmada da gösterilmiştir (80).

Karakuş ve ark. (89)’nın ülkemizde geriye dönük yaptığı AML tanılı 519 hastanın incelemesinde ortalama takip süresi 14 ay, hastaların %44,5’i kadın, ortalama yaş 54(18-89) olarak saptanmış olup, çalışmamızda ortalama takip süresi 9 ay, hastalarımızın %42,3’ü kadın

ve ortalama yaş 66 olarak saptanmıştır. Beş yüz ondokuz hastanın %64,7'si orta risk, %24,7'si düşük risk, %14,7 yüksek risk olarak saptanmış olup, bizim çalışmamızda ise 29 (%31,5) hasta düşük riskli, 34 (%37,0) hasta orta riskli ve 29 (%31,5) hasta yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında ilk indüksiyon tedavisi için hastaların %89'u antrasiklin ve ARA-C'den oluşan yoğun rejimler almış bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %54'ü yoğun rejimler verilmiştir. Bu farklılık çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşının yüksek olması ve eşlik eden komorbiditelerinin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Verilen tedavilere göre yanıtlar kıyaslandığında %68,9 tam yanıt %11,9 parsiyel yanıt, %11,1 yanıtız bizim çalışmamızda 53 (%66,3) hastada tam yanıt, 2(%2,5) hastada parsiyel yanıt saptanmışken 25 (%31,3) hasta yanıtız olarak değerlendirildi. Çalışmada değerlendirilen ortalama sağ kalım tüm hasta popülasyonu için 22,5 ay olarak saptanırken bizim çalışmamızda ortalama genel sağkalım süresi 34,22±4,52 (%95GA: 25,35-43,091) ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda verilerimiz ulusal verilerle korele izlenmiş olup hastanemizde yapılan takibin ulusal takip ölçütlerine uygun yapıldığını düşündürmektedir.

Sayısal parametreler incelendiğinde vefat eden grupta yaş ($p<0,001$), Charlson indeksi ($p<0,001$) ve kreatinin ($p<0,02$) sağ kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek iken hemoglobin ($p<0,035$), hematokrit ($p<0,034$) ve albümin ($p<0,006$) düzeyleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Charlson indeksinde her bir birimlik artış 1.319 kat, sepsis gelişimi ise 1,967 kat dönemsel ölüm riski arttırdığı hesaplanmıştır. Diğer değişkenlerin (yaş, yaş grupları, kreatinin, hemoglobin, hematokrit, aldığı tedavi, ELN skoru, ECOG puanlaması ve albümin) her ne kadar tek değişkenli analizlerde farklılıklar gözlense de sağkalıma etki eden bağımsız faktörler olma durumu istatistiksel olarak gösterilememiştir. Yüksek yaş, düşük Charlson indeksi, yüksek kreatinin, düşük albümin seviyeleri OS ile ilişkilendirilmiştir. Bunu ispatlayan çalışmaları eklemek ve başlangıç değerlendirmesinde bu parametrelere bakmak hastanın yaşam geleceği açısından önemli olduğu çalışmamız verileri ile bir kez daha vurgulamıştır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan akut miyeloid lösemili hastaların demografik özellikleri, sitogenetik ve moleküler genetik analizleri, verilen tedavilerin yanıtları ve komplikasyonları, laboratuvar parametreleri ve sağkalım analizlerinin geri dönük olarak incelenmesini içeren çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışmamıza dâhil edilen 111 hastanın 64'ü (%57,7) erkek; 47'si (%42,3) kadın idi (E/K:1,36).
2. 111 hasta içinde %29 Edirne, %17 Kırklareli, %10 İstanbul, %8 Tekirdağ, %8 Yurt dışı, %6 Çanakkale, %2 Bursa ve her biri <%1 olmak üzere Türkiye'nin diğer illeri etmekte olduğu saptandı.
3. Hastaların tanı anındaki genel durumları ECOG ve Charlson İndeksi ile değerlendirilmiştir. Buna göre ECOG skoru 62 (%55,9) hastada "0"; 28 (%25,2) hastada "1"; 17 (%15,3) hastada "2" ve 4 (%3,6) hastada "3" olarak hesaplanmıştır.
4. ECOG sınıflamasına göre "0" puanı alan grubun yaş ortancası "0"dan büyük puan alan grubun yaş ortancasına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.
5. Charlson indeksi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Yaş arttıkça Charlson indeksinin de arttığı gözlenmiştir.
6. Hastaların organomegali durumları incelendiğinde 27 (%24,3) splenomegali, 30'unda (%27,0) hepatomegali ve 16'sında (%14,4) lenfadenomegali saptanmıştır.
7. Sitogenetik sonuçlar cinsiyetlere göre incelendiğinde toplam 68 sonucun 43'ü (%63,2) erkek, 25'i (%36,8) kadındı. On üç (%30,2) erkekte sitogenetik anomali mevcut iken 6 (%24,0) kadında sitogenetik anomali mevcuttu.

8. Uygulanan tedaviler incelendiğinde 60 (%54,1) hasta “3+7” rejimi, 20 (%18,0) hasta Azasitidin + Venetoklaks rejimi, 28 (%25,2) hasta tek başına Azasitidin rejimi, 3 (%2,7) hasta ise AML M3 tanısı ile 3+7 +ATRA tedavisi verilmiştir.
9. Yaş grupları kıyaslandığında “3+7” tedavisi alan grubun %95,6’sı 60 yaş altı hastalardan oluşmakta olup diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur
10. ECOG puanlarına göre “0” puan alan ve diğerleri şeklinde sınıflandırıldığında “3+7” tedavisi alan grupta “0” puan alan hasta sayısı diğer 2 gruba göre anlamlı olarak fazla saptanmışken, diğer tedavileri alan hastaların ECOG puanları daha yüksek saptanmıştır
11. Hemogram sonuçları kesim değerlerine göre incelendiğinde 38 (%34,2) hastada lökopeni, 54 (%48,6) hastada lökositoz izlenmiş olup 19 (%17,1) hastada lökosit değerleri normal aralıkta gözlenmiştir. Yine nötrofil düzeylerine göre 61 (%55,0) hastada nötropeni izlenmişken, 50 (%45,0) hastada nötropeni izlenmemiştir. Hemogloblin düzeyleri değerlendirildiğinde 107 (%96,4) hastada anemi mevcutken, 4 (%3,6) hastada normal aralıklarda izlenmiştir. Trombosit sayıları incelendiğinde ise 79 (%71,2) hastada trombositopeni, 2(%1,8) hastada trombositoz saptanmış olup, 30 (%27,0) hastada normal aralıklarda izlenmiştir.
12. Kreatinin, GGT ve Albumin düzeyleri ise erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.
13. Trombosit ve kreatinin değerleri 60 yaş ve üzeri grupta, albümin değeri ise 60 yaş altı grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
14. Kreatinin değerlerinin ECOG puanı arttıkça arttığı, Albumin değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.
15. Yaş ile Charlson indeksi, kreatinin ve trombosit düzeyleri arasında doğru yönlü anlamlı korelasyon izlenmişken, albümin ile ters yönlü anlamlı korelasyon izlenmiştir.
16. Hastalara verilen tedavi sonrasında toplam 80 (%72,07) hastanın kemik iliği biyopsisi ile indüksiyon yanıtı değerlendirilmiştir. Yanıt değerlendirilenler içerisinde 53 (%66,3) hastada tam yanıt, 2(%2,5) hastada parsiyel yanıt saptanmışken 25 (%31,3) hasta yanıtızsız olarak değerlendirilmiştir.
17. Aldığı tedaviye göre yanıt alt grup analizi yapıldığında “3+7” tedavisini alan grupta tam yanıt oranı tek başına azasitidin tedavisi alan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır.
18. Doksan dört (%84,7) kişide febril nötropeni, yirmi beş (%22,5) olguda tiflitis, beş (%4,5) olguda mukozit, yirmi altı (%23,4) olguda invaziv fungal enfeksiyon ve otuz sekiz (%34,2) olguda sepsis durumu izlenmiştir.

19. ECOG puanlarına göre “0” puan alanlar ve ECOG puanı 1-4 arasında olanlar şeklinde kategorize edildiğinde febril nötropeni izlenenlerde ECOG “0” puan alanların sayısı izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir.
20. Yaş grupları kıyaslandığında tiflitis izlenen grupta 60 yaş hasta sayısı izlenmeyen gruba göre anlamlı fazla saptanmıştır.
21. Tiflitis izlenen grupta Charlson indeksi puanı da anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.
22. Tedavi rejimleri kıyaslandığında “3+7” tedavisi alan grupta tiflitis gözlenme oranı diğer tedavileri alan gruplara göre anlamlı olarak fazla izlenmiştir.
23. Hastaların ortalama takip süresi 9,0 ay (3,0-30,0) olup, minimum takip süresi 1 ay maksimum takip süresi ise 96 ay olarak izlenmiştir. Takip edilen 111 hastanın 70’i (%63,1) vefat etmişken 41’i (%36,9) sağ kalmıştır, yani 8 yıllık izlemde sağkalım %36,9 olmuştur.
24. Yaş kategorileri ile genel sağkalım değerlendirildiğinde 60 yaş altı ortalama genel sağkalım $18,0 \pm 2,96$ (%95GA: 16,66-28,63) ay, 60 yaş ve üzeri ortalama genel sağkalım $7,0 \pm 1,65$ (%95GA: 3,75-10,24) ay olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.
25. Sitogenetik ve moleküler genetik analizlerine göre yapılan ELN skorlama gruplarının genel sağ kalımları kıyaslandığında düşük riskli grupta ortalama genel sağkalım $56,0 \pm 9,44$ (%95GA:37,68-74,69) ay, orta riskli grupta ortalama genel sağkalım $25,75 \pm 4,98$ (%95GA :15,98-35,52) ay ve yüksek riskli grupta ise ortalama genel sağkalım $27,16 \pm 6,85$ (%95GA:13,73-40,59) ay olarak hesaplanmış olup düşük riskli grubun genel sağkalım süresi diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.
26. ECOG puanı arttıkça sağkalımın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.
27. “3+7” rejimi alanlarda ortalama genel sağkalım $36,0 \pm 12,61$ (%95GA:11,284-60,716) ay, tek başına azasitidin tedavisi alan grupta $5,0 \pm 0,51$ (%95GA: 3,98-6,01) ay ve azasitidin + venetoklaks tedavisi alan grupta ise $9,0 \pm 2,83$ (%95GA: 3,45-14,54) ay olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.
28. Exitus olan grupta yaş, Charlson indeksi ve kreatinin sağ kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek iken hemoglobin, hematokrit ve albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir.
29. Genel sağkalım süresinin bölgesel olarak ciddi farklılıklara sahip olduğu literatürde kanıtlamıştır. Bu durum AML hastalığında bölgesel çalışmaların önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle çalışmamız retrospektif çalışmaların kısıtlılıklara rağmen

AML'yi anlamak ve gelecekteki çalışmalara yol göstermek için temel bir hazine sunmaktadır.



ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız merkezimizde akut miyeloid lösemi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik ve patolojik özelliklerini geriye dönük olarak ortaya koymak; bunların hastaların tedavi yanıtlarına, prognoza, genel ve hastalıksız sağkalım oranlarına katkısını değerlendirerek literatüre Trakya Bölgesi verileri ile katkıda bulunmaktır.

Merkezimizde Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında European Leukemia Network tanı ölçütlerine göre 18 yaş üstü akut miyeloid lösemi tanısı ile takip edilen 111 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak hasta yönetim bilgi sisteminden elde edilmiştir.

111 hastanın %57'si erkek, %43'ü kadındı. Yaş ortalaması 66'ydı. Altmış yaş ve üzeri hasta oranı %59,5'ti. İndüksiyon tedavisi (3+7, azasitidin, azasitidin+venetoklaks) ile %68,5 hastada remisyon sağlandı. Doksan dört (%84,7) kişide febril nötropeni, 25 (%22,5) kişide tiflitis, 5 (%4,5) kişide mukozit, 26 (%23,4) kişide invazif fungal enfeksiyon ve 38 (%34,2) kişide sepsis durumu görüldü. Elli üç (%66,3) hastada tam yanıt, 2(%2,5) hastada parsiyel yanıt saptanmışken 25 (%31,3) hasta yanıtızsız olarak değerlendirilmiştir. Remisyona giren hastaların %30'unda nüks görüldü. Ortalama remisyon süresi 1,8 aydı. Takip süresince mortalite %63,3 oranında görüldü, en sık sebep sepsisti. Yaş hem indüksiyon yanıtı hem de hastalıksız sağ kalım ve genel sağkalım üzerine etkili faktör olarak saptandı. Sayısal parametreler incelendiğinde vefat eden grupta yaş ($p<0,001$), Charlson indeksi ($p<0,001$) ve kreatinin ($p<0,02$) sağ kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek iken hemogloblin($p<0,035$), hematokrit ($p<0,034$) ve albümin ($p<0,006$) düzeyleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Charlson indeksinde her bir birimlik artış 1.319 kat, sepsis gelişimi ise 1,967 kat dönemsel ölüm riski arttırdığı hesaplanmıştır. Diğer değişkenlerin (yaş, yaş grupları, kreatinin, hemogloblin, hematokrit, aldığı tedavi, European

Leukemia Network skoru, Eastern Cooperative Oncology Group puanlaması ve albümin) her ne kadar tek değişkenli analizlerde farklılıklar gözlenirse de sağkalıma etki eden bağımsız faktörler olma durumu istatistiksel olarak gösterilememiştir.

Akut myeloid lösemi nadir bir kanser türü olmasına karşın artan insidans oranı, yüksek mortalite ve kısa yaşam süresi nedeniyle önemli bir hastalıktır. Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirildi. Yüksek yaş, düşük Charlson indeksi, yüksek kreatinin, düşük albümin seviyeleri genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bunu ispatlayan çalışmaları eklemek ve başlangıç değerlendirmesinde bu parametrelere bakmak hastanın yaşam geleceği açısından önemli olduğu çalışmamız verileri ile bir kez daha vurgulamıştır. Genel sağkalım süresinin bölgesel olarak ciddi farklılıklara sahip olduğu literatürde kanıtlamıştır. Bu durum Akut myeloid lösemi hastalığında bölgesel çalışmaların önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle çalışmamız retrospektif çalışmaların kısıtlılıklara rağmen Akut miyeloid lösemiye anlamak ve gelecekteki çalışmalara yol göstermek için temel bir hazine sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, Akut nonlenfoblastik lösemi, Akut miyeloid lösemiler

**REVIEW OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA
FOLLOWED IN TRAKYA UNIVERSITY MEDICAL FACULTY
DEPARTMENT OF INTERNAL DISEASES HEMATOLOGY**

SUMMARY

Our aim in this study is to retrospectively reveal the demographic, clinical, laboratory, genetic and pathological characteristics of the patients followed up in our center with the diagnosis of acute myeloid leukemia; To contribute to the literature with data from the Thrace Region by evaluating their contribution to the treatment responses, prognosis, overall and disease-free survival rates of the patients.

111 patients over the age of 18 who were followed up in our center with the diagnosis of acute myeloid leukemia according to the diagnostic criteria of the European Leukemia Network between January 2017 and December 2021 were included in our study. The data of the patients were obtained retrospectively from the patient management information system.

Of 111 patients, 57% were male and 43% were female. The average age was 66. The rate of patients aged 60 and over was 59.5%. Remission was achieved in 68.5% of patients with induction therapy (3+7, azacitidine, azacitidine+venetoclax). Febrile neutropenia in 94 (84.7%) people, typhitis in 25 (22.5%) people, mucositis in 5 (4.5%) people, invasive fungal infection in 26 (23.4%) people, and 38 (34.2%)) patient was found to have sepsis. Complete response was found in 53 (66.3%) patients, partial response was found in 2 (2.5%) patients, while 25 (31.3%) patients were evaluated as unresponsive. Relapse was seen in 30% of patients who entered remission. The mean remission time was 1.8 months. During the follow-up period,

mortality was 63.3%, the most common cause was sepsis. Age was found to be an effective factor on both induction response, disease-free survival and overall survival. When the numerical parameters were examined, age ($p<0.001$), Charlson index ($p<0.001$) and creatinine ($p<0.02$) were significantly higher in the deceased group compared to the survivor group, while hemoglobin ($p<0.035$), hematocrit ($p<0.034$) and albumin ($p<0.006$) levels were significantly lower. It has been calculated that each unit increase in the Charlson index increases the risk of periodic death 1.319 times, and the development of sepsis 1.967 times. Other variables (age, age groups, creatinine, hemoglobin, hematocrit, treatment received, European Leukemia Network score, Eastern Cooperative Oncology Group score, and albumin) could not be statistically demonstrated to be independent factors affecting survival, although differences were observed in univariate analyzes.

Although acute myeloid leukemia is a rare type of cancer, it is an important disease due to its increasing incidence rate, high mortality and short life expectancy. The data in our study were evaluated as similar to the literature. High age, low Charlson index, high creatinine, low albumin levels were associated with overall survival. Adding studies that prove this and looking at these parameters in the initial evaluation have once again emphasized that it is important for the patient's future life, with the data of our study. It has been proven in the literature that the overall survival time has serious regional differences. This situation reveals the importance of regional studies in acute myeloid leukemia disease. Therefore, despite the limitations of retrospective studies, our study provides a fundamental treasure for understanding acute myeloid leukemia and guiding future studies.

- **Key words:** Acute myeloid leukemia, Acute Nonlymphoblastic Leukemia, Acute Myeloid Leukemias

KAYNAKÇA

1. Godin IE, Garcia-Porrero JA, Coutinho A, Dieterlen-Lièvre F, Marcos MA. Para-aortic splanchnopleura from early mouse embryos contains B1a cell progenitors. *Nature* 1993;364(6432):67-70.
2. 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.
3. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. Wintrobe's clinical hematology. Daniel A. Arber (Ed). 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.43-8.
4. Benz E, Ebert B, Hoffman R. Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias *Hematology: Basic Principles and Practice*. Edited by Hoffman R, Benz EJJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave (Eds) Elsevier. 2009. p.1277-1296.
5. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):379-90.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a Cancer J clin* 2018;68(1):7-30.
7. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119(1):34-43.
8. Sant M, Minicozzi P, Primic-Žakelj M, Otter R, Francisci S, Gatta G, et al. Cancer survival in Europe, 1999–2007: Doing better, feeling worse? *Euro J Cancer* 2015;51(15):2101-3.
9. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British J Cancer* 2011;105(11):1684-92.

10. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29.
11. Weiss MJ, Orkin SH. Transcription factor GATA-1 permits survival and maturation of erythroid precursors by preventing apoptosis. *Proceed Nat Acad Sci* 1995;92(21):9623-7.
12. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N England J Med* 2014;371(26):2477-87.
13. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N England J Med* 2014;371(26):2488-98.
14. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20(12):1472-8.
15. Reilly JT. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv (16)(p13; q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? *British J Haematol* 2005;128(1):18-34.
16. Bachas C, Schuurhuis GJ, Hollink IH, Kwidama ZJ, Goemans BF, Zwaan CM, et al. High-frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: implications for personalized medicine. *Blood* 2010;116(15):2752-8.
17. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Avvisati G, Mele L, Mele A, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *British J Haematol* 2001;112(1):109-17.
18. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2897-903.
19. Wölfler A, Erkeland SJ, Bodner C, Valkhof M, Renner W, Leitner C, et al. A functional single-nucleotide polymorphism of the G-CSF receptor gene predisposes individuals to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005;105(9):3731-6.
20. Hunter MG, Avalos BR. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in severe congenital neutropenia transforming to acute myelogenous leukemia confer resistance to apoptosis and enhance cell survival. *Blood* 2000;95(6):2132-7.
21. Hershman D, Neugut AI, Grann V. Response: Re: Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Following Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factors During Breast Cancer Adjuvant Chemotherapy. *J Nat Cancer Institute* 2007;99(13):1051-2.
22. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, Raimondi S, Behm FG, Sandlund JT, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101(10):3862-7.

23. 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.
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
25. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
26. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019-32.
27. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 2009;113(9):1906-8.
28. 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.
29. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992;19(1):47-84.
30. Little JB. Cellular, molecular, and carcinogenic effects of radiation. *Hematol Oncol Clin N Am* 1993;7(2):337-52.
31. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Int Med* 1985;103(4):620-5.
32. 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.
33. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):357.
34. Ratnam KV, Khor CJ, Su WD. Leukemia cutis. *Dermatol Clin* 1994;12(2):419-31.
35. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(14):3785-93.
36. Cassileth PA, Sylvester L, Bennett J, Begg C. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(3):495-8.

37. Dekker A, Elderson A, Punt K, Sixma J. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia incidence, management, and predictive factors. *Cancer* 1985;56(8):2078-82.
38. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012;118(1):112-7.
39. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sulé N, Mrózek K, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood* 2001;97(11):3574-80.
40. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Labor Med* 2017;141(10):1342-93.
41. Shah A, Andersson TML, Rachet B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *British J Haematol* 2013;162(4):509-16.
42. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001;92(5):1059-73.
43. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Kern W, Schnittger S, et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003;21(2):256-65.
44. 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* 2017;129(4):424-47.
45. Larson RA. Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-medically-fit-adults>. 16.06.22 tarihinde erişilmiştir.
46. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):385-95.
47. Weldeab LG. The effect of phytosubstances and plant-derived synthetic analogs on acute myeloid leukemia cells: The University of Bergen; 2021.
48. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American J Clin Oncol* 1982;5(6):649-56.

49. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109(7):1376-83.
50. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;127(1):53-61.
51. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(12):1136-52.
52. Willemze R, Suci S, Meloni GR, Labar B, Marie JP, Halkes CJ, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(3):219-28.
53. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer* 2006;107(1):116-24.
54. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(1):26-8.
55. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019;104(1):113.
56. Kapp-Schworer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Krönke J, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. *Blood* 2020;136(26):3041-50.
57. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3360-8.
58. Larson RA. Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults>. 21.06.22 tarihinde erişilmiştir.
59. Ades L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111(3):1078-84.
60. Schiffer CA. Overview of the complications of acute myeloid leukemia: UpToDate [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-acute-myeloid-leukemia>. 24.06.22 tarihinde erişilmiştir.
61. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, Botton Sd, Revel Td, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2012;53(6):1068-76.

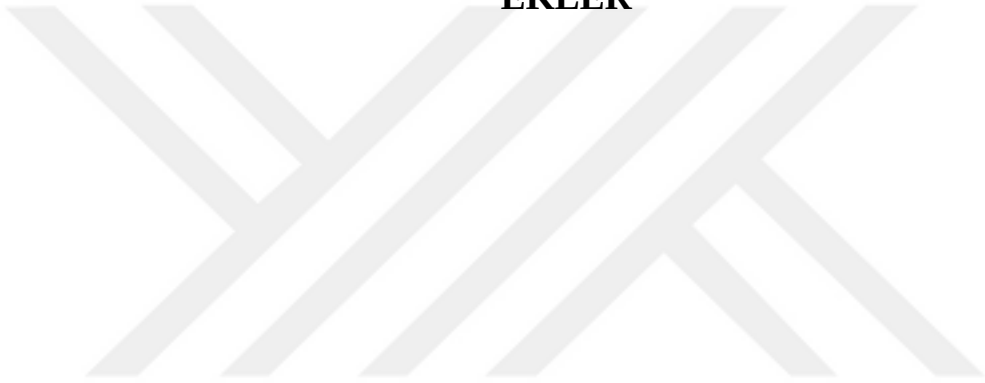
62. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(30):3043-54.
63. Schnoll-Sussman F, Kurtz RC. Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27(3):270-83.
64. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113(17):3911-7.
65. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4848-57.
66. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Coutre SE, Damon LE, et al. Acute myeloid leukemia. *JNCCN* 2011;9(3):280-317.
67. Serefhanoglu S, Büyükaşık Y, Göker H, Sayinalp N, Haznedaroğlu İ, Aksu S, et al. Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol) therapy. *Leuk Res* 2010;34(12):e317-9.
68. Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M, Boyle M, Slater S, Amess JA, et al. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *British J Haematol* 2001;113(2):443-5.
69. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):1-16.
70. SEER cancer stat facts: acute myeloid leukemia: National Cancer Institute. [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. 04.07.22 tarihinde erişilmiştir.
71. Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Celal A, Türkyılmaz D, Kaya SY, Tunalı S, et al. Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2015;29(2):65-9.
72. 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.
73. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354-65.
74. Network CGAR. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N England J Med* 2013;368(22):2059-74.

75. 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.
76. Wang N, Desai A, Ge B, Li W, Jin X, Bai H, et al. Prognostic value of hypoalbuminemia at diagnosis in de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020;61(3):641-9.
77. Ejaz AA, Pourafshar N, Mohandas R, Smallwood BA, Johnson RJ, Hsu JW. Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS One* 2015;10(3):e0119497.
78. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2005;19(12):2223-31.
79. Chang H, Salma F, Yi Q-l, Patterson B, Brien B, Minden MD. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004;28(1):43-8.
80. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7-17.
81. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008;49(3):495-501.
82. Malik IA, Cardenas-Turanzas M, Gaeta S, Borthakur G, Price K, Cortes J, et al. Sepsis and acute myeloid leukemia: a population-level study of comparative outcomes of patients discharged from Texas hospitals. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2017;17(12):e27-e32.
83. Kılıç E, Yenilmez F. Türkiye ve AB ülkelerinde antibiyotik kullanımı ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme-an evaluation on antibiotic use, antibiotic resistance and trade balance in turkey and eu countries. *Estüdam Halk Sağlığı Derg* 2019;4(1):45-54.
84. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2013;75(2):144-9.
85. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and MD Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1766.
86. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Euro J Cancer* 2015;51(15):2254-68.

87. Bill M, Mrózek K, Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Nicolet D, Papaioannou D, et al. PF232 Prognostic impact of the 2017 european leukemianet (eln) classification of younger adult patients with acute myeloid leukemia (aml) treated on cancer and leukemia group b (calgb)/alliance protocols. *Hema Sphere* 2019;3(1):68-9.
88. Foran JM, Sun Z, Claxton DF, Lazarus HM, Arber DA, Rowe JM, et al. Maintenance decitabine (DAC) improves disease-free (DFS) and overall survival (OS) after intensive therapy for acute myeloid leukemia (AML) in older adults, particularly in FLT3-ITD-negative patients: ECOG-ACRIN (EA) E2906 randomized study. *Blood* 2019;134:115.
89. Karakuş V, Sevindik OG, Karatas A, Yenihayat EM, Polat MG, Çelik S, et al. Retrospective Analysis of Turkish AML Registry Database, on Behalf of AML Working Group of Turkish Society of Hematology. *Blood* 2022;140(1):8946-7.



EKLER



Ek 1

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/350	
	PROTOKOL ADI	Akut Myeloid Lösemili Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15/01		
	Tarih: 14.09.2020		
Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Faruk YILDIZ'ın 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 ödenmediği 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
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	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	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 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	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ 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.

Ek 2

