**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

**Dr. Firdevs Pelin Eskin**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANTALYA/2022**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

**Dr. Firdevs Pelin Eskin**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANTALYA/2022**

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER** ..... III

**TEŞEKKÜR** ..... I

**SİMGE VE KISALTMALAR** ..... II

**TABLO LİSTESİ** ..... IV

**ŞEKİL LİSTESİ** ..... VII

**ÖZET** ..... VIII

**ABSTRACT** ..... X

**1.GİRİŞ VE AMAÇ** ..... 1

**2.GENEL BİLGİLER** ..... 3

**2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANIMI** ..... 3

**2.2. EPİDEMİYOLOJİ** ..... 3

**2.3. ETİYOLOJİ** ..... 4

2.3.1. Genetik Yatkınlık ..... 4

2.3.2. Çevresel Maruziyet ..... 5

2.3.3. Enfeksiyöz Etkenler ..... 5

**2.4. PATOBİYOLOJİ** ..... 5

**2.5. TANI** ..... 6

2.5.1. Morfoloji ..... 6

2.5.2. İmmün Fenotiplendirme ..... 7

2.5.3. Sitogenetik ve moleküler sitogenetik ..... 8

**2.6. SINIFLAMA** ..... 8

2.6.1. FAB ve WHO Sınıflandırma Sistemi ..... 8

**2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER ..... 10**

**2.8. KLİNİK BULGULAR ..... 11**

**2.9. LABORATUVAR BULGULARI ..... 12**

**2.10. TEDAVİ ..... 13**

2.10.1. İndüksiyon Tedavisi ..... 15

2.10.1.1. 60 yaş altı hastalar için indüksiyon tedavisi: ..... 15

2.10.1.2. 60 yaş üzeri hastalar için indüksiyon tedavisi: ..... 15

2.10.2. Konsolidasyon Tedavisi ..... 17

2.10.2.1. 60 yaş altı hastalar için konsolidasyon tedavisi: ..... 17

2.10.2.2. 60 yaş üzeri hastalar için konsolidasyon tedavisi: ..... 17

2.10.3. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu (KHT) ..... 18

2.10.4. Akut Promyelositik Lösemi Tedavisi ..... 18

2.10.4.1. Destek tedavi: ..... 19

2.10.4.2. APL'de indüksiyon tedavisi: ..... 20

2.10.4.3. APL'de konsolidasyon tedavisi: ..... 20

2.10.4.4. İdame tedavisi: ..... 21

**2.11. KOMPLİKASYONLAR ..... 21**

**3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 23**

**3.1. BIREYLER ..... 23**

**3.2. KLİNİK, RADYOLOJİK, LABORATUVAR VE SİTOGENETİK DEĞERLENDİRMELERİ ..... 23**

**3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME ..... 27**

**4. BULGULAR ..... 28**

**4.1. EPİDEMİYOLOJİK VE DEMOGRAFİK VERİLER ..... 28**

**4.2. KEMİK İLİĞİ BULGULARI ..... 30**
4.2.1. Tanı Anında Kemik İliği Blast Oranı ..... 30
4.2.2. Kemik İliği Morfolojik Değerlendirmesi ..... 31
4.2.2.1. FAB sınıflaması: ..... 31
4.2.2.2. Kemik iliği retikülin fibrozis değerlendirmesi: ..... 32
4.2.3. Kemik İliği Sitogenetik Ve Moleküler Genetik İncelemesi ..... 34
**4.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ ..... 36**
4.3.1. Tam Kan Sayımı Değerlendirmesi ..... 36
4.3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi ..... 37
4.3.3. Viral Hepatit Serolojisinin Değerlendirilmesi ..... 37
**4.4. RİSK SINIFLAMASI ..... 38**
**4.5. TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ..... 40**
4.5.1. Uygulanan Kemoterapi Protokolleri ..... 40
4.5.1.1. Remisyon İndüksiyon tedavisi: ..... 40
4.5.1.2. Konsolidasyon tedavisi: ..... 40
4.5.1.3. Lökoforez uygulaması: ..... 41
**4.6. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ ..... 42**
4.6.1. Remisyon İndüksiyon Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ..... 42
4.6.2. Hastaların Remisyon Zamanları ..... 43
4.6.3. Genel Tedavi Yanıtına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. 44
4.6.4. Hastaların Son Klinik Durumları ..... 46
**4.7. AML VE TEDAVİ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR ..... 47**
4.7.1. Kanama ..... 47
4.7.2. Sepsis ..... 47
4.7.3. Sekonder Enfeksiyon ..... 47

4.7.4. İnvaziv Mantar Enfeksiyonu ..... 52
4.7.5. ATRA sendromu ..... 52
4.7.6. SSS Tutulumu ..... 52
4.7.7. Febril Nötropeni ..... 53
4.7.8. DİK (Dissemine İntravasküler Koagülasyon) ..... 53
4.7.9. Diğer ..... 53
**4.8. NÜKS OLGULAR ..... 53**
4.8.1. Nüks Zamanı ..... 54
4.8.2. Nüks Tedavisi Ve Kurtarma Tedavisi Yanıtı ..... 54
4.8.3. Nükse Etki Eden Faktörler ..... 55
**4.9. MORTALİTE ..... 58**
4.9.1. Mortalite Nedenleri ..... 61
**4.10. SAĞKALIM ANALİZLERİ ..... 62**
4.10.1. Hastalıksız Sağkalım İle İlişkili Faktörler ..... 62
**5.TARTIŞMA ..... 73**
**6. SONUÇLAR ..... 101**
**7. KAYNAKLAR ..... 108**
**ÖZGEÇMİŞ ..... 123**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren bu zorlu süreci benim için kolaylaştıran değerli tez danışmanım sevgili hocam SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği Şefi,

Prof Dr. Erdal Kurtoğlu'na,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her konudaki sorunumuzda bizimle ilgilenen, bilimsel eğitimimiz için gösterdiği çabayı hayranlıkla taktir ettiğim Dahiliye A.B.D.'nı bir arada tutan klinik şefimiz, kıymetli hocam

Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin' e,

Tezimde çok büyük emeği olan, aynı yolda yürümekten büyük mutluluk ve gurur duyduğum, her durumda yanımda olduğunu bildiğim, hayatımdaki huzur ve güveni sağlayan tüm koşullarda desteği ile ayakta kalabildiğim sevgili eşim

Dr. Enes Eskin'e

Tezimin hazırlanması ve yazımı aşamasında destek olup bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sevgili kıymetli hocam Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Ali Sait Kavaklı' ya,

Şartsız ve koşulsuz destekleri ile tüm başarılarımın görünmeyen mimarı, beni ben yapan canım aileme,

Genellikle yoğun çalışma temposu içinde geçen bu süreçte, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nin tüm uzman ve asistan hekimleri, hemşireleri, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Son olarak, yaşadığımız COVID-19 pandemi sürecinde gecesini gündüzüne katarak canları pahasına iyilik hali için çalışan ve hatta bu uğurda hastalanıp hayatını kaybeden tüm sağlık çalışanlarına, saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Firdevs Pelin Eskin Antalya/2022

# SİMGE VE KISALTMALAR

**5+2** İdarubisin, sitarabin

**3+7** İdarubisin, sitarabin

**AML** Akut myeloid lösemi

**APL** Akut promiyelositik lösemi

**ATO** Arsenik trioksit

**ATRA** All trans retionik asit

**CD** Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation)

**CR** Tam yanıt

**CRi** Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile birlikte tam yanıt

**CRP** C reaktif protein

**DFS** Hastalıksız sağkalım

**DM** Diabetes Mellitus

**DİK** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**ECOG** Eastern Cooperative Oncology Group

**ELN** European LeukemiaNet

**FAB** French–American–British

**FISH** Floresan in-situ hibridizasyon

**FLAG** Fludarabin, sitarabin,

**FLT-3** FMS benzeri tirozin kinaz 3

**G-CSF** Granülosit koloni uyarıcı faktör

**HBV** Hepatit B virüsü

**HiDAC** Yüksek doz sitarabin

**HLA** Human leukocyte antigen

**İDAC** İntermediate doz sitarabin

**İV** İntravenöz

**KHT** Kök Hücre Transplantasyonu

**KT** Kemoterapi

**LDAC** Düşük doz sitarabin

**LDH** Laktat dehidrojenaz

**MCV** Ortalama eritrosit hacmi

**MDS** Miyelodisplastik sendromu

**MPO** Myeloperoksidaz

**MRD** Minimal rezidüel hastalık

**NCI** Ulusal kanser enstitüsü

**NPM-1** Nükleofosmin 1

**OS** Genel sağkalım

**PCR** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PH** Philadelphia

**PT** Protrombin zamanı

**PTT** Parsiyel tromboplastin zamanı

**RARA** Retinoik asit reseptör alfa

**RT-PCR** Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

**SC** Subkutan

**SSS** Santral sinir sistemi

**TKİ** Tirozin kinaz inhibitörü

**VTE** Venöz tromboemboli

**WBC** Beyaz kan hücresi

**WHO** Dünya sağlık örgütü

# TABLO LİSTESİ

**Tablolar dizini** **Sayfa**

Tablo 1. AML FAB sınıflaması……9

Tablo 2. WHO AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması – 2016 revizyonu…….9

Tablo 3. ELN AML risk sınıflaması – 2017 revizyonu……..11

Tablo 4. Akut Myeloid Lösemi için yanıt değerlendirmesi……14

Tablo 5. APL dışı AML'de remisyon indüksiyon tedavisi…….16

Tablo 6. APL dışı AML'de konsolidasyon tedavisi……18

Tablo 7. APL idame tedavisi……...21

Tablo 8. Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni sınıflaması……..23

Tablo 9. Hepatit B Serolojisinin yorumlanması……..24

Tablo 10. Hastaların genel özellikleri……..29

Tablo 11. Sekonder AML tanılı hastaların özellikleri…….30

Tablo 12. Tanı anında kemik iliği blast oranları……..31

Tablo 13. Hastaların FAB sınıflaması…….31

Tablo 14. Kemik iliği retikülin fibrozis derecesi değerlendirilmesi……32

Tablo 15. Kemik iliği retikülin fibrozis varlığı ile hasta özelliklerinin değerlendirilmesi…….33

Tablo 16. Hastaların sitogenetik ve moleküler genetik sonuçlarının değerlendirilmesi…….34

Tablo 17. Hastaların karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi……35

Tablo 18. Hastaların tam kan sayımı sonuçlarının değerlendirilmesi…….36

Tablo 19. Tanı sitopenilerin değerlerindirmesi……...37

Tablo 20. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal bulguları……37

Tablo 21. Hastaların HBV seroloji test bulguları……....38

Tablo 22. Hastalarda HBV profilaksisi/tedavisi için kullanılan antiviral ilaçlar……...38

Tablo 23. APL dışı hastalar için ELN 2017 risk sınıflaması……..39

Tablo 24. APL hastaları için GIMEMA ve PATHEMA risk sınıflaması……..39

Tablo 25. WBC>100bin/µl olan hastalarda lökoforezin mortaliteye ve nükse etkisi……..……..41

Tablo 26. APL dışı hastalara 1.indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları……..……..... 42

Tablo 27. APL hastalarına 1.indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları……..…….…….. 43

Tablo 28. Hastaların remisyona girme zamanlarının değerlendirilmesi……...43

Tablo 29. Genel tedavi yanıtına etki eden faktörler……..45

Tablo 30. Hastaların son klinik durumları……46

Tablo 31. Hastaların sekonder enfeksiyonlarının değerlendirilmesi……48

Tablo 32. Hastaların kültür üremesi sonuçları……..50

Tablo 33. APL dışı hastalarda nüks sonrası kurtarma tedavisinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları……..55

Tablo 34. APL hastalarında nüks sonrası kurtarma tedavisinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları…….……55

Tablo 35. Nüks ile ilişkili faktörler……..56

Tablo 36. İndüksiyon tedavisi ve nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi…….57

Tablo 37. Konsalidasyon tedavisi ve nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi……58
Tablo 38. Konsalidasyon sayısı ve nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi……58
Tablo 39. Mortalite zamanının değerlendirilmesi……..59
Tablo 40. İndüksiyon tedavisi ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi……59
Tablo 41. Konsalidasyon tedavisi ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi……60
Tablo 42. Nüks ile mortalite arasındaki ilişki……61
Tablo 43. Hastaların mortalite nedenleri……61
Tablo 44. Yaş gruplarına göre genel sağkalım oranları…….66
Tablo 45. İndüksiyon tedavisi ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi……69
Tablo 46. Sağkalım ile ilişkili faktörler……..71

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastalıksız sağkalım oranları……..62

Şekil 2. Yaşa göre hastalıksız sağkalım oranları……..63

Şekil 3. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım oranları……..63

Şekil 4. ELN risk sınıflamasına göre hastalıksız sağkalım oranları…….....64

Şekil 5. Genel sağkalım oranları……..65

Şekil 6. Yaşa göre genel sağkalım oranları……..66

Şekil 7. Cinsiyete göre genel sağkalım oranları……67

Şekil 8. ELN risk sınıflamasına göre genel sağkalım oranları…….68

Şekil 9. Birinci indüksiyon tedavi yanıtına göre genel sağkalım oranları……70

# ÖZET

**Amaç:** Çalışmamız sayesinde Literatur verilerine Akdeniz bölgesinin en büyük ve kapsamlı üçüncü basamak hastanesi verileri ile katkıda bulunulması amaçlanmıştır.Literatür verileri ile karşılaştırıldığında genel sağkalım (OS) süresinin bölgesel olarak farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek, AML tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, sitogenetik, moleküler genetik özellikler ve patolojik özelliklerini retrospektif olarak ortaya koymak; bunların hastaların tedavi yanıtlarına, prognoza, genel ve hastalıksız sağkalım oranlarına katkısını değerlendirerek literature katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010 ve Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı' nda Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD-10)'na göre kodlanan C92.0 AML tanısıyla takip edilen 157 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak hasta yönetim bilgi sisteminden elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızdaki 157 olgunun 91'i (%58) erkek ve 66'sı (%42) kadın olup yaş ortalaması 53,1±15 olarak saptandı. 147 hasta (%93,6) de novo ve 10 hasta (%6,4) sekonder AML olarak saptandı. Hastalar FAB sınıflamasına göre gruplandığında 133 hasta (%84,7) APL dışı ve 24 hasta (%15,3) APL olarak belirlendi. 105 hastanın (%66,9) kemik iliği sitogenetik sonucu normaldi. 17 hastada (%10,8) PML-RARA pozitifliği, 13 hastada (%8,8) RUNX1/RUNX1T1 pozitifliği ve 12 hastada (%8) FLT-3-ITD pozitifliği mevcuttu. Albümin ve LDH düzeyinin nüks üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Crp düzeyinin <20 olmasının OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sedimantasyon ve ferritin düzeyinin OS üzerine etkisi saptanmadı. İndüksiyon tedavisi verilen 139 hastadan 91'inde (%65,5) CR tam yanıt görüldü. 2 hastada (%1,4) kısmi yanıt görülürken 26 hasta (%18,7) refrakter hastalık olarak belirlendi.Birinci indüksiyon sonrası remisyona giren 91 hastanın 27'sinde (%29,7) nüks görüldü. Hastalar son klinik durumlarına göre değerlendirildiğinde: 106 hastanın (%67,5) öldüğü, 22 hastada (%14) tedavi reddi olduğu ve 14 hastaya (%8,9) Allo-KİT yapıldığı görüldü. Hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 64,9 aydır, ortalama OS süresi 35,6 ay olarak belirlenmiştir. APL tanılı hastaların OS oranları APL dışı hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek izlendi. Genel

sağkalımı etkileyen risk faktörleri; yaş, APL tanılı olma, genel tedavi yanıtı, 1.indüksiyon tedavi yanıtı, intrakranial kanama, sepsis, PML-RARA pozitifliği, lökositoz sınıflaması, CRP ve lenfosit olarak belirlendi.Genel tedavi yanıtı, invaziv mantar enfeksiyonu, total protein, albümin ve LDH nüks için risk faktörü olarak belirlendi.

**Tartışma ve Sonuç:** AML nadir bir kanser türü olmasına karşın yüksek mortalite ve kısa yaşam süresi nedeniyle önemli bir hastalıktır. OS süresinin bölgesel olarak ciddi farklılıklara sahip olduğu literatürde kanıtlamıştır. Bu durum AML hastalığında bölgesel çalışmaların önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle çalışmamız retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarına rağmen AML'yi anlamak ve gelecekteki çalışmalara yol göstermek için temel bir hazine sunmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Akut myeloid lösemi, sitogenetik, prognostik faktörler, tam remisyon, genel sağkalım

# ABSTRACT

**Aim:** Our aim in this study is to retrospectively reveal the demographic, clinical, laboratory, genetic and pathological characteristics of patients followed up with a diagnosis of AML in our center; to contribute to the literature with Mediterrenian data by evaluating their contribution to treatment responses, prognosis, and overall and disease-free survival rates.

**Patients and Methods:** 121 patients who were followed up with the diagnosis of AML between January 2010 and January 2020 in our center were included in our study. The data of the patients were obtained retrospectively from the patient management information system.

**Results:** 58% of 157 patients were male and 42% were female. The average age was 53,1±15. 6,4% of the patients were in the secondary AML group. When the patients were grouped according to the FAB classification, 133 patients (84.7%) were determined as non-APL and 24 patients (15.3%) as APL. Bone marrow cytogenetic results of 105 patients (66.9%) were normal. PML-RARA positivity in 17 patients (10.8%), RUNX1/RUNX1T1 positivity in 13 patients (8.8%), FLT-3-ITD positivity in 12 patients (8%) was present. Albumin and LDH levels were found to be effective on recurrence. A Crp level of <20 has been shown to be associated with overall survival. There was no effect of sedimentation and ferritin level on overall survival. In our study, leukopheresis was applied to 7 (50%) of 14 patients. Complete response to CR was observed in 91 (65.5%) of 139 patients who received induction therapy. Partial response was observed in 2 patients (1.4%), while 26 patients (18.7%) were identified as refractory disease. Recurrence was observed in 27 (29.7%) of 91 patients who went into remission after the first induction treatment. When the patients were evaluated according to their final clinical status: 106 patients (67.5%) died, 22 patients (14%) were refused treatment, and 14 (8.9%) patients underwent Allo-KIT. The mean disease-free survival of the patients was 64.9 months, and the mean overall survival was 35.6 months. The overall survival rates of patients diagnosed with APL were statistically higher than patients without APL.Risk factors affecting overall survival; Age, diagnosis of APL, general treatment response,

first induction treatment response, intracranial hemorrhage, sepsis, PML-RARA positivity, leukocytosis classification, CRP and lymphocyte were determined. Overall treatment response, invasive fungal infection, total protein, albumin and LDH were determined as risk factors for recurrence.

**Discussion and Conclusion:** Although AML is a rare type of cancer, it is an important disease due to its high mortality and short life expectancy. 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 AML disease. Therefore, despite the limitations of retrospective studies, our study provides a fundamental treasure for understanding AML and guiding future studies.

**KEY WORDS:** Acute myeloid leukemia, cytogenetics, prognostic factors, complete remission, overall survival

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliğindeki malign myeloid öncü hücrelerin proliferasyonu ve birikimi ile karakterize klonal bir hastalıktır. Etkilenen hücre, normal hematopoietik büyüme ve farklılaşmayı değiştirerek kemik iliğinde kontrolsüz bir şekilde çoğalır. Bu durum kemik iliğinde ve periferik kanda çok sayıda anormal, olgunlaşmamış myeloid hücre birikimine neden olur ve normal kan hücrelerinin üretimi azalır. Kemik iliği fonksiyonunun kaybı löseminin ölümcül seyreden klinik komplikasyonlarına yol açar: anemi, enfeksiyon ve kanama. AML yoğun kemoterapi veya hedefe yönelik tedavilerle birlikte destek tedavi ile multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmezse ölümcül seyreder. Çoğu hasta tanı aldıktan sonra birkaç hafta ile birkaç ay içinde ölür. Bununla birlikte, uygun tedavi protokolleri ile akut löseminin doğal seyri önemli ölçüde değiştirilebilir ve birçok hasta tedavi edilebilir [1].

Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir [2]. AML'de en önemli prognostik faktörler; hastanın yaşı, performans durumu (performans skalasına göre), lösemik klonun moleküler ve sitogenetik özellikleridir [3]. Hastanın ileri yaşta olması (>60), komorbiditesi, kötü ECOG performans durumu, sekonder AML varlığı, displazi varlığı, auer rod (blastların sitoplazmasında lizozomlar içinde bulunan azurofilik granüller) olmaması, M0, M5, M6 ve M7 alt tipler, CD56 ekspresyonu, CD34 ekspresyonu, ekstramedüller tutulum varlığı, kemik iliğinde fibrozis varlığı, sitoredüksiyona yanıtın yavaş olması, Philadelphia (Ph) kromozomu varlığı, 5. ve 7. kromozomdaki monozomiler, kompleks karyotipler, FLT3 varlığı kötü prognozla ilişkiliyken; auer rod varlığı, t(8;21), t(15;17), inv 16, t(16;16) varlığı ve nükleofosmin-1 (NPM1), CCAAT/enhancer binding protein alfa (CEBPA) varlığı iyi prognozla ilişkilidir [4, 5].

Hastalığın sınıflandırılmasında; 1976 yılında yayınlanan FAB sınıflaması ve 2016 yılında yayınlanan WHO sınıflaması kullanılmaktadır. 2016 WHO sınıflamasına göre AML; Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML, miyelodisplazi ilişkili değişiklikler içeren AML, tedavi ile ilişkili miyeloid

neoplaziler ve başka şekilde sınıflanamayan olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır [6, 7].

2019 Yılı Amerika kanser istatistiklerine göre AML tüm kanserler içinde %1,2 oranında paya sahiptir [8]. 2012-2016 yılları Amerikan Kanser Enstitüsü verilerine göre AML'ye bağlı ölüm sayısı yılda 2,8/100.000 kişi olarak bildirilmiştir. 2009-2015 yılları arasındaki veriler incelendiğinde ise 5 yıllık sağ kalım %25 olarak bulunmuştur [9]. AML istatiksel olarak nadir bir kanser türü olmasına rağmen tanı aşamasında atlanmaması gereken, tanıdan itibaren yakın takip ve tedavi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonları nedeniyle iyi bilinmesi gereken bir hastalıktır. Son yıllarda artan bilimsel çalışmalar, genetik analizler AML'yi daha iyi tanımamıza, hedefe yönelik tedavi protokollerinin ve yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunmuştur.

AML'nin klasik ve hedefe yönelik tedavisi konusunda ülkemizde yapılan retrospektif yayın sayısı ve yayınlardaki hasta sayısı kısıtlıdır [10-15]. Bilinmeyenleri çok olan AML tedavisinde ülkemiz verilerinin oluşması için daha çok yayına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen AML tanılı olguların tanımlayıcı istatistiksel özellikleri vurgulanması ve çalışmamız ile literatur verilerine Akdeniz bölgesinin en büyük ve kapsamlı üçüncü basamak hastanesi verileri ile katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında OS süresinin bölgesel olarak farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek, AML tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, sitogenetik, moleküler genetik ve patolojik özelliklerini retrospektif olarak ortaya koymak, bunların hastaların tedavi yanıtlarına, prognoza, genel ve hastalıksız sağkalım oranlarına katkısını değerlendirerek literature katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANIMI

Akut myeloid lösemi (AML) myeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemi türüdür [3].

AML granülositler, monositler, eritrositler ve megakaryositlerin öncü hücreleri dahil olmak üzere myeloid kök hücrelerden kaynaklanan lösemileri kapsar. AML, myeloid serinin hematopoietik kök veya progenitör hücrelerin farklılaşma bozukluğu ve aşırı çoğalması ile seyreden klonal bir hematopoietik kök hücre bozukluğudur. Kemik iliği ve ekstramedüller dokularda olgunlaşmamış ve farklılaşmamış myeloid blastların birikimi ile nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi komplikasyonlar oluşur [16].

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

American Cancer Society verilerine göre 2021 yılında tahminen 61.090 yeni lösemi vakası görülmesi ve bunların 11.230'u erkek, 9.010'u kadın olmak üzere toplam 20.240'ının AML olması beklenmektedir. 2021 yılında AML'ye bağlı 6620 erkek ve 4780 kadın olmak üzere toplam 11.400 hastanın AML'ye bağlı nedenlerle ölmesi muhtemeldir. 2021 yılına ait tahmin edilen yeni kanser tanılarının %1,1 oranında AML olması ve kanser ölümlerinin %1,9'sinin AML'ye bağlı olarak görülmesi olasıdır [17].

2007-2016 arasında AML insidansı yıllık %2 oranında artmıştır. Bu artışın aksine ölüm oranı sabit kalmıştır. Tedavideki ilerlemeler çoğu lösemi türü için sağ kalımda artışlara neden olmuştur [17]. Yaşa göre uyarlanmış 2014-2018 yılları National Cancer Institute verilerine göre yeni tanı konulan AML hastası sayısı yılda 4,3/100.000 kişi olarak bulunmuştu. AML'ye bağlı ölüm ise yılda 2,8/100.000 olarak gerçekleşmiştir [18]. AML genellikle yaşlı popülasyonun hastalığıdır. 45 yaşından önce daha az sıklıkta görülür. AML tanısı alan hastaların %60'ı 65 yaş ve üzerindedir. AML tanısı konduğunda hastaların ortalama yaşı 68'dir. Yaş ile beraber mortalite artar. Ölümlerin %72'si 65 yaş ve üzerinde görülür. AML'de ortalama ölüm yaşı 73'tür. Tüm yaş gruplarında 5 yıllık sağ kalım %29,5'tir [18]. AML,

kadınlara kıyasla erkeklerde biraz daha sık görülür, ancak her iki cinsiyette ortalama yaşam boyu AML tanısı alma olasılığı yaklaşık %0,5'dir. AML insidansı ve mortalitesi ırklara göre ufak değişkenlikler göstermektedir. Yılda 5,4/100.000 ile latin olmayan beyaz ırkta diğer etnik gruplara göre daha sık görülmektedir. Mortalite yılda 3.7/100.000 kişi ile latin olmayan beyaz ırkta diğer etnik gruplara göre daha fazladır [18].

### 2.3. ETİYOLOJİ

AML genetik yatkınlık ve çevresel faktöre bağlı gelişebilmektedir. Hastaların çoğunda bir etiyoloji saptanmaz.

#### 2.3.1. Genetik Yatkınlık

Genetik bozukluklar AML ile ilişkili en önemli risk faktörlerindendir. Bu faktörler konjenital kromozomal defektler, DNA onarım genlerindeki defektler, (Down sendromu, Bloom sendromu, Monosomy 7 sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Neurofibromatosis) ve kemik iliği yetmezlik sendromları (Fanconi anemisi, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond sendromu, Amegakaryositik trombositopeni, Blackfan-Diamond sendromu, Kostmann agranulositozis, Familyal aplastik anemi) olarak gruplandırılabilir [19].

Down sendromlu çocuklarda akut lösemi görülme olasılığı 10 ila 20 kat artmaktadır [20]. Kromozomal translokasyonlar sonucu protoonkogenler aktifleşir ve hücre proliferayonu artar. Mutasyona uğramış genlere; core binding factor (CBF), retinoic acid receptor alpha (RARA), homeobox (HOX) ailesi, mixed lineage leukemia (MLL) örnek verilebilir. Bu primer mutasyonlar AML gelişimi için tek başlarına yeterli değildir. Hücre proliferasyonunda artışa neden olan tirozin kinaz aktive edici mutasyonlar da gereklidir. Bu mutasyonlar arasında FLT3, KİT, N-RAS ve K-RAS sayılabilir [21]. Özellikle sekonder lösemi gelişmiş veya yaşlı AML tanılı hastaların %50-80'inde sonradan kazanılmış klonal kromozom bozuklukları bulunmuştur. AML'li hastalarda sıklıkla 5, 7, 9 veya Y kromozomunun delesyonu, t(8;21), t(15;17), trizomi 8 ve 21, 9. 11. ve 16. kromozomların diğer anormallikleri sık olarak görülür [22].

### 2.3.2. Çevresel Maruziyet

AML etiyolojisinde çevresel faktörler de rol oynamaktadır. İyonize radyasyona maruz kalma AML etiyolojisi ile yakın ilişkilidir. Japonya'da atom bombası patlamasından 5-7 yıl sonra sağ kurtulanlar arasında AML insidansındaki artışın pik yaptığı görülmüştür. Tedavi amacıyla uygulanan radyasyonun da sekonder AML riskini artırdığı görülmüştür [23]. Çocukluk veya genç yetişkinlik dönemindeki tümörlerden sağ kurtulanlarda tedavi ilişkili myeloid lösemi gelişme insidansı ciddi şekilde artmaktadır.

Tedavi ilişkili myeloid lösemiye neden olan sitotoksik ajanlar; alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz inhibitörleridir [24]. Kimyasallara kronik maruziyet de AML gelişme riskini arttırmaktadır. Üzerinde en çok çalışılan ve en yaygın kullanılan lökomojenik ajanlardan olan benzen, organik çözücüler, etilen oksit, herbisitler ve sigaranın AML gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür [16, 25].

### 2.3.3. Enfeksiyöz Etkenler

Lösemi tanısı ile tanı alındığı mevsim arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, 65 yaş üstü hastalar ve erkekler için Aralık ve Ocak ayları en fazla yeni tanı konulan iki ay olarak bulunmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar, enfeksiyöz ajanların AML etiyolojisindeki rolü hakkında dikkat çekmektedir [26].

## 2.4. PATOBİYOLOJİ

AML klonal bir bozukluktur ve lösemik kök hücreler hızla bölünür ve çoğalırlar, ancak fonksiyonel matür hücrelere farklılaşamazlar. Sürekli bölünen lösemik klon nedeniyle kemik iliği blastlarla infiltre olur, normal kan hücreleri üretilememeye başlar [27]. Hastalarda olgunlaşmamış blastların birikmesinden veya dolaylı olarak kemik iliği ve kandaki fonksiyonel matür hematopoietik hücrelerin azalmasından kaynaklanan komplikasyonlar görülür. Kemik iliğinin lösemik tutulumu sıklıkla pansitopeni tablosuna neden olur. Hastaların eritrosit ve trombosit transfüzyonu ihtiyacı olabilir. Hastalar nötropeni nedeniyle hayatı tehdit eden enfeksiyonlara açık hale gelir. AML hastalarının çoğu enfeksiyondan veya daha az

sıklıkla kanamadan ölür [28]. Morfolojik olarak benzer akut lösemili hastalar çok farklı klinik sonuçlarla karşımıza gelebilir. AML hastaları arasında sitogenetik ve mutasyon profillerinde belirgin heterojenite vardır [28]. FLT-3-ITD gibi bazı mutasyonlar nüksetme sırasında kaybolabilir veya edinilebilir. NPM1, PML-RARA ve CBF yeniden düzenlemeleri gibi bazı mutasyonlar ise tanı sırasında bulunur ve stabil kalır [29]. Yetişkinlerde çoğu AML vakası ilerleyen yaşla biriken sınırlı sayıda mutasyonun zemininde ortaya çıkar. Daha önce de belirtildiği gibi germline mutasyon yatkınlığı veya ilaç maruziyeti gibi açık bir nedeni olan vakalar nadirdir. Genişletilmiş klonları AML'ye dönüştüren çeşitli son hasarlar olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, tüm bu genetik sapmaların lösemik dönüşüme nasıl katkıda bulunduğu tam aydınlatılamamıştır [28].

### 2.5. TANI

Akut lösemiden klinik olarak şüphelenildiğinde, morfolojik değerlendirme (periferik kan yayması, kemik iliği yayması) ve akış sitometri analizleri gereklidir. Bunlara ek olarak tanıya yardımcı olmak, prognozu değerlendirmek ve en iyi tedavi yaklaşımını belirlemek için sitogenetik moleküler ve genetik testler zorunludur. İlk değerlendirmede tanı aşamasında hastalığa zemin hazırlayan faktörlerin (toksik madde maruziyeti, kemoteröpetik kullanımı, iyonize radyasyon,sigara öyküsü vb.) ve hastanın kemoterapiyi tolere etmesini etkileyebilecek hasta ile ilişkili faktörler gözden geçirilmeli, hastanın performans durumu değerlendirilmelidir. Hepatit A, B, C, HİV serolojisi, PA akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO), nörolojik bulgular eşlik ediyorsa lomber ponksiyon, ekstramedüller hastalık varlığından şüpheleniyor ise PET/BT istenmelidir. Eşlik eden hastalıklar açısından ayrıntılı tıbbi öykü alınmalıdır [3].

#### 2.5.1. Morfoloji

Kemik iliği aspirasyon yayması AML düşünülen vakalarda değerlendirmenin rutin bir parçasıdır. AML'de görülen lösemik hücrelerin çapı 12 ila 20 nm’dir. Ayrık nükleer kromatin, çoklu nükleoller ve azurofilik granüller içeren sitoplazma blastlar için tipiktir. AML için neredeyse patognomonik olan Wright-Giemsa boyası ile kırmızı boyanan ince, fusiform sitoplazmik inklüzyonlar olan Auer çubukları

hastaların %30 ile %50'sinde bulunur [1]. Morfolojik olarak blastların >% 3'ünün sitokimyasal MPO pozitif olması ve/veya Auer çubuklarının varlığı AML için tanısaldır. Ancak bu özelliklerin olmaması AML'yi dışlamaz [3].

AML'de kemik iliği genellikle hiperselülerdir ve megakaryositer seri azalmıştır ya da yoktur. İleri yaş hastalarda ya da tedavi ilişkili AML hastalarında kemik iliği hiposelüler olabilir [26]. Kemik iliği biyopsisi yetişkinlerde iliak kanattan ya da sternumdan yapılır. Kemik iliği biyopsisi, hücresellik ve histotopografi ile hematopoietik hücrelerin oranı ve hücre matürasyonu hakkında tamamlayıcı bilgi sağlar. Yağlı kemik iliği veya kemik iliğinde ileri derecede fibrozis olan vakalarda, blast sayısı sadece biyopsi örneğinde güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir. AML tanısı koyabilmek için kemik iliğindeki blast yüzdesi ≥%20 olmalıdır. Blast yüzdesi belirlenirken kemik iliği yaymalarında 500 çekirdekli hücre sayılmalıdır. Myeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar blast yüzdesine dahil edilmelidir. Monositik veya myelomonositik farklılaşma gösteren AML'de monoblastlar ve promonositler blast eşdeğerleri olarak sayılır [30]. Ayrıca immünohistokimya tarafından desteklenen histolojik değerlendirme, özellikle başka bir şekilde tanımlanmamış AML alt grubu (NOS) vakaları için sınıflandırmayı doğrulayabilir ve MDS ile AML arasındaki ayrımında yol gösterebilir [31, 32].

### 2.5.2. İmmün Fenotiplendirme

Akış sitometrisi ile immünofenotipleme, yeni tanı aşamasındaki akut lösemilerin myeloid-lenfoid seri blastların ayrımını yapmak ve anormal immünofenotipleri saptamak için kullanılır. Ayrıca tedavi sonrasında minimal rezidüel hastalık saptanmasında da kullanılabilir [1]. İmmün fenotipleme çalışmaları genellikle AML subgruplarının sınıflandırılmasında yardımcı olur. AML ve miks fenotipik akut lösemi tanısında kullanılan hücre yüzeyel ve sitoplazmik belirteçler şunlardır; Prekürsör belirteçler; CD34, CD38, CD117, CD33, CD13, CD123, CD133, HLA-DR, granülositik belirteçler; CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, sitoplazmik myeloperoksidaz (MPO), monositik belirteçler; CD14, CD36, CD64, CD13, CD33, megakaryositik belirteçler; CD41 (glikoprotein IIb/IIIa), CD 61(glikoprotein IIIa), CD42 (glikoprotein 1b), eritroid belirteçler; CD235a (glikoforin A), CD36 [3, 16].

### 2.5.3. Sitogenetik ve moleküler sitogenetik

Akut lösemi vakalarının %60'ında yapısal ya da sayısal kromozomal anormallik bulunur. Bu anormallikler basitçe tüm kromozomlarda kazanım veya kayıp şeklinde olabilir. Sıklıkla kromozomal translokasyonlar, delesyonlar veya inversiyonlar görülür. AML tanılı kromozomal anormallik olan hastalar tedavi sonrası tam remisyona girdiklerinde kromozomal anormallikler kaybolur. Nüks meydana geldiğinde kromozomal anormallik sıklıkla tekrar ortaya çıkar [1].

Moleküler çalışmaların önemi WHO'nun AML sınıflandırmasında açıkça tanımlanmaktadır [33]. Ancak günümüzde AML'nin klinik tanısı hala FAB sınıflandırmasına göre yapılmaktadır [34]. Sitogenetik; kromozom analizi (normal karyotipi ve anormal karyotipi net tanımlayabilmek için en az 20 metafaz değerlendirilmelidir) ve FISH tekniklerini kapsamaktadır. Kromozom analizi metafazların kromozom bantlanması ile yapılır. Moleküler sitogenetik ayrıca hastalık seyri, risk durumu değerlendirmesi, prognoz belirleme, tedavi yanıtı değerlendirmesi, rezidüel hastalık izlemi ve klonal evrimin karakterizasyonu için de önemlidir [29-32, 35]. APL'den şüphelenilen vakalarda, tanıyı hızla koymak için t(15;17) için FISH, PML-RARA için RT-PCR yapılmalıdır [36].

## 2.6. SINIFLAMA

### 2.6.1. FAB ve WHO Sınıflandırma Sistemi

FAB sınıflandırma sistemi 1976 yılında oluşturulan ilk sınıflandırma sistemidir. FAB sınıflandırma 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. FAB sınıflama sistemi ve görülme yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Son yıllarda artan literatür bilgisi, immün fenotiplendirme ve sitogenetik alanındaki gelişmeler sayesinde AML sınıflandırmasının revize edilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir [37]. Güncel bilgiler ışığında AML sınıflaması WHO tarafından revize edilmiştir. WHO AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması 2016 revizyonu Tablo 2'de gösterilmiştir.

*Tablo 1. AML FAB sınıflaması*

| Alt tip | Tanımlama | % |
|---|---|---|
| **M0** | Minimal farklılaşma gösteren akut myeloblastik lösemi | 5 |
| **M1** | Olgunlaşma göstermeyen akut myeloblastik lösemi | 15 |
| **M2** | Granülositik olgunlaşma gösteren akut myeloblastik lösemi | 25 |
| **M3** | Akut promyelositer lösemi | 10 |
| **M4** | Akut myelomonositer lösemi | 20 |
| **M4Eo** | Akut eozinofilik myelomonositer lösemi | 5 |
| **M5** | Akut monositik lösemi | 10 |
| **M6** | Akut eritrolösemi | 5 |
| **M7** | Akut megakaryoblastik lösemi | 5 |

*Tablo 2. WHO AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması – 2016 revizyonu*

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

## 2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

AML tedavisinde standart tedavi rejimleriyle bazı hastalarda kür elde edilebildiği gibi bazı hastalarda yoğun tedavi rejimlerine rağmen yanıt alınamamaktadır. Hastalığın seyrini ve tedavi yanıtını öngörebilmeyi sağlayan parametreler prognostik faktörler olarak adlandırılmaktadır [38].

Yaş her hastalıkta olduğu gibi AML'de de en önemli prognostik göstergelerdendir. 60 yaş üzeri hastalarda prognoz kötüdür [39]. Performans skoru hesaplamasında en sık kullanılan iki yöntem Karnofsky ve ECOG performans durumudur [40]. Yaş ve performans durumu erken ölüm göstergesi için en önemli prognostik faktörlerdir [41]. Tanı anında pulmoner sistem komplikasyonları (lösemik tutulum, enfeksiyon, pulmoner emboli) olan AML hastalarının prognozu daha kötüdür [42]. Myelodisplazi ilişkili değişiklikler ile birlikte olan ve tedavi ilişkili AML grubunda prognoz de novo AML grubundan daha kötüdür.

Myeloid sarkom ve tanı anında hiperlökositoz da kötü prognostik faktörlerdendir [38]. Displazi varlığı kötü prognostik faktördür. Bu nedenle FAB M0, M5, M6 ve M7 diğer FAB alt tiplerine göre daha kötü prognoz gösterir. İndüksiyon tedavisi ile tam remisyon elde edilen hastaların prognozu daha iyidir [38]. CD34, CD56, CD25 ekspresyonu de novo AML hastalarında kötü prognostik özellik taşır [43]. APL biyolojik ve klinik olarak farklı bir AML varyantıdır. Tedavi olmadan, APL'nin kanama komplikasyonu nedeniyle bir aydan daha kısa bir ortalama sağkalımı vardır. Bununla birlikte en yüksek tedavi başarısı APL'de görülür. 30 yaş altındaki hastalar ve tanıda beyaz küre sayısı 10.000/μL altında olan hastalar en iyi prognoza sahiptir [44, 45]. Spesifik sitogenetik ve moleküler özellikler AML'nin çeşitli prognostik gruplara sınıflandırılmasını sağlar. ELN, AML'deki sitogenetik ve moleküler mutasyonları kullanarak hastaları tam remisyon, hastalıksız sağkalım ve OS oranlarına göre ayıran üç prognostik risk grubuna bölmüştür. ELN AML risk sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir [30].

*Tablo 3. ELN AML risk sınıflaması – 2017 revizyonu*

| Risk durumu | Genetik anomaliler |
|---|---|
| **İyi-risk grubu** | t (8;21)<br>inv 16 veya t(16;16)<br>t (15;17)<br>Normal sitogenetik: NPM1 pozitif ve FLT-3-ITD negatif<br>NPM1 pozitif ve FLT-3-ITD düşük allel oranı (<0,5)<br>İzole biallelik CEBPA mutasyonu |
| **Orta-risk grubu** | NPM1 pozitif ve FLT-3-ITD yüksek allel pozitif (≥0,5)<br>Doğal NPM1 ve FLT-3-ITD negatif<br>Doğal NPM1 ve FLT-3-ITD düşük allel oranı (<0,5)<br>t(9;11)<br>Kötü ya da iyi prognoz olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anomaliler |
| **Kötü-risk grubu** | Kompleks karyotip (≥3 klonal kromozomal anomali)<br>monozomal karyotip<br>-5 veya del(5q);-7;7q-;17/17p anomali<br>11q23<br>inv(3), t(3;3)<br>t(6;9)<br>t(9;22)<br>Doğal NPM1 ve FLT-3-ITD yüksek allel pozitif (≥0,5)<br>TP53 mutasyonu<br>RUNX1 mutasyonu, ASXL1 mutasyonu (iyi-risk grubu akut myeloid lösemi olgularında kötü-risk faktörü olarak ele alınmazlar) |

## 2.8. KLİNİK BULGULAR

AML sıklıkla pansitopeni nedeniyle ortaya çıkan klinik bulgularla kendini gösterir. Anemi nedeniyle eforla nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik şikayetleri görülebilir. Lökopeni ve beyaz kürelerin fonksiyon bozukluğu nedeniyle ateş görülür. Hiperlökositoz ve lökostaz kan akımında bozulma ve hipoksi sonucu doku hasarına yol açar. Oküler, pulmoner, kardiyak, serebral disfonksiyona ve priapizme yol açabilir. Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı baş ağrısı, görme bulanıklığı,

tinnitus, ataksi, konfüzyon, deliryum, somnolans, stupor, koma, fokal defisit, retinal hemoraji, papil ödem, kranial sinir bulguları görülebilir. Akciğer tutulumuna bağlı hipoksemi, takipne, dispne, diffüz alverolar hemoraji, pulmoner infiltrat, akciğerlerde ral ve solunum yetmezliği gelişebilir. Kardiyovasküler sistem tutulumu olarak konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, nadiren periferik vasküler oklüzyon, akral livedosis ve retinal ven trombozu görülebilir. Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı peteşi, purpura, ekimoz, dişeti kanaması, epistaksis veya menoraji gelişebilir [46].

Lösemik hücrelerin cilt tutulumuna (lösemi kutis) bağlı kaşıntılı döküntü görülebilir. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali AML'de nadir görülen bulgulardandır [46]. Lösemik hücrelerin dişeti tutulumuna bağlı olarak dişeti hiperplazisi özellikle monositik tipte görülür [35].

## 2.9. LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımını, biyokimya (elektrolitler, kreatinin, bilirubin, transaminazlar, ürik asit, laktat dehidrojenaz) ve koagülasyon parametrelerini (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, d-dimer ve fibrinojen) içermelidir [26]. AML'li hastalarda normositik, normokromik anemi görülür. Anemi ve trombositopeni indüksiyon kemoterapisi ile derinleşir. Kan transfüzyonu ihtiyacı olur [41]. AML hastalarının tanı sırasında trombosit sayısı %75'inin 100.000/µL'nin, %25'inin ise 25.000/µL'nin altındadır [47]. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı düşük ya da yüksek olabilir. WBC çoğu hastada 5000/µL ile 100,000/µL arasında değişir. 100.000/µL veya daha yüksek WBC değerleri hastaların %10 ile %20'sinde görülür ve tıbbı acil durum olarak kabul edilir. Hastalık yükünü azaltmak için hızlı bir şekilde lökoredüksiyon yapılması gerekir. Çünkü vasküler yataktaki lökostaz akciğer ve santral sinir sisteminde ciddi klinik tablolara yol açabilir. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) sıklıkla miyelomonositik AML, akut promiyelositer lösemi ve yüksek WBC değerine sahip AML hastalarında görülür. PT, PTT ve fibrinojen düzeyleri yakın takip edilmelidir [26].

## 2.10. TEDAVİ

AML'nin patogenezi, sınıflandırılması, genomik özellikleri ve prognozu belirleyici faktörlerdeki önemli gelişmelere rağmen son 40 yıldır tedavisindeki yenilikler ve değişiklikler çok sınırlıdır. Yeni tanı konmuş yetişkin AML olgularında tedavi, remisyon indüksiyonu ve remisyon sonrası konsolidasyon tedavileri olarak ikiye ayrılır. Seçilecek tedavi rejimi hastanın yaşı ve sitogenetik riskine göre belirlenir. İndüksiyon kemoterapisinin amacı kemik iliğinde %5'ten az blast olması ve kan sayımının normale dönmesi (mutlak nötrofil sayısı>1000/μL ve trombosit sayısı>100.000/μL) olarak tanımlanan tam remisyon (CR)'dir. CR başarısı ya da başarısızlığı uzun dönem klinik sonuç için en iyi belirleyicidir. Kan hücrelerinin geri kazanılması olmaksızın kemik iliği yanıtı, eksik hematolojik iyileşme ile tam yanıt (CRİ) olarak tanımlanır. CRİ olan hastalar, CR olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Kan hücrelerinin normale dönmesi indüksiyon kemoterapisine başladıktan yaklaşık 4 hafta sonra gerçekleşir. CR, moleküler riske bağlı olarak genç hastaların %60 ile %90'ında ve 60 yaş üstü hastaların yaklaşık %40 ile %60'ında görülür [28]. AML tedavisine yanıt kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir [30].

*Tablo 4. Akut Myeloid Lösemi için yanıt değerlendirmesi*

| Yanıt tipi | Tanım |
|---|---|
| **Tam yanıt** | Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması ve Auer cisimciği içeren blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması:<br>• Mutlak nötrofil sayısının ≥1000 /ml olması<br>• Trombosit sayısının sayısının ≥100.000 /ml olması |
| **Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile birlikte tam yanıt** | Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması ve Auer cisimciği içeren blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması:<br>• Mutlak nötrofil sayısının <1000 /ml olması<br>• Trombosit sayısının sayısının <100.000 /ml olması |
| **Morfolojik lösemisiz durum** | Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması |
| **Minimal kalıntı hastalıksız tam yanıt** | Tedavi öncesi çalışılmış olan genetik belirtecin RT-qPCR ile negatifliği ile birlikte tam yanıt veya çok renkli akış negatifliği ile tam yanıt |
| **Primer dirençli hastalık** | 2 kür indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilememiş durum |
| **Nüks hastalık** | Tam yanıt sonrası periferik kanda yeniden blast görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast yüzdesinin %5 üzerine çıkması |
| **Kısmi yanıt** | Tam yanıttaki tüm hematolojik ölçütler mevcut olmakla birlikte kemik iliği aspirasyonundaki blast oranının %5-%25 oranında olması veya kemik iliği blast oranının tedavi öncesine göre en az %50 oranında azalması |

### 2.10.1. İndüksiyon Tedavisi

#### 2.10.1.1. 60 yaş altı hastalar için indüksiyon tedavisi:

40 yılı aşkın süredir yeni tanı konulmuş AML olgularının (APL dışında) standart indüksiyon tedavisi 7 gün sitozin arabinozid (SA), 3 gün antrasiklinden (genellikle daunorubisin) oluşan "7+3" tedavisidir. "7+3" protokolünde yer alan SA için standart doz 100-200 mg/m²/gün, 7 gün süre ile sürekli iv infüzyon, daunorubisin 60 mg/m2/gün iv puşe şeklinde yapılır. Sitarabinin serum yarılanma ömrü sadece 15 dakika olduğu için sürekli IV infüzyon olarak verilir. Sitarabin ve antrasiklin kombinasyonu 3+7 rejimi olarak bilinir. Bu kombinasyon tedavisi ile remisyon oranları %60 ile %80 arasında değişir ve uzun süreli hastalıksız sağkalım yaklaşık %35'tir. Remisyon sağlanamayan hastalarda; yeniden indüksiyon 3+7'nin bir tekrarı olan 2+5 rejimi ya da intensifikasyon tedavisi olarak orta doz sitarabin (IDAC) veya yüksek doz sitarabin (HiDAC) verilebilir [26]. Sık kullanılan indüksiyon rejimleri ve dozları Tablo 5'te gösterilmiştir. Hastaların çoğunda görülen hematolojik olmayan yaygın yan etkiler stomatit (çoğunlukla hafif), alopesi, bulantı ve kusma (%25'i şiddetli) ve ishaldir (çoğunlukla hafif ve orta). Daunorubisine bağlı olarak kardiyak aritmiler görülebilir [36].

#### 2.10.1.2. 60 yaş üzeri hastalar için indüksiyon tedavisi:

60 yaş üzeri AML hastalarında tedavi sonuçları çok başarılı değildir. Yaşlı hastalarda genellikle yoğun kemoterapi protokolleri iyi tolere edilemez. Performans durumları, komorbid hastalıkları, tedavi yan etkileri, özellikle enfeksiyonlar, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. 60 yaşın üzerindeki hastalarda sekonder AML ve kötü sitogenetik özellikler daha çok görülür [26].

60-74 yaş arası AML hastaları,ECOG performans durumu <2 ve komorbid hastalıkları yok ise standart indüksiyon tedavisi olarak genç hastalarda uygulanan "7+3" indüksiyon tedavisini alabilirler. Bu özelliklere sahip olmayan hastalara hipometilasyon ajanları (desitabin, azasitidin) verilir. Azasitidin 75 mg/m² dozunda, 7 gün boyunca, subkutan olarak, her 28 günde bir uygulanır. Tedavi yanıtı değerlendirmesi 4-6 kürden sonra yapılır. Desitabin 20 mg/m² dozunda, 1 saatlik İV infüzyon şeklinde, her dört haftada bir ardışık 5 ile 10 gün arasında verilir. Tedavi

yanıtı değerlendirmesi en az 2 kürden sonra yapılır. Düşük doz sitarabin günde 2 kere 20 mg, subkutan olarak, her 28 günde bir ardışık 10 ile 14 gün arasında yapılır. Düşük doz sitarabin olumsuz sitogenetik özelliklere sahip hastalarda etkisizdir [36]. Performans durumu kötü hastalarda AML tedavisi öncelikle semptomların giderilmesini, yaşam kalitesinin iyileştirilmesini amaçlar. Tedavi seçenekleri desitabin, azasitidin, düşük doz sitarabin, hedefe yönelik tedaviler veya destekleyici bakımdır [36].

***Tablo 5. APL dışı AML'de remisyon indüksiyon tedavisi***

| APL dışı AML Remisyon İndüksiyon Tedavisi | Tedavi | Öneriler |
|---|---|---|
| **16-60 yaş AML hastaları** | '7+3' protokolü;<br>3 gün intravenöz antrasiklin seçenekleri;<br>-Daunoblastin 60 mg/m²/gün<br>-mitoksantron 10-12 mg/m²/gün<br>-idarubisin 10-12 mg/m²/gün<br>-7 gün sitozin arabinozide (devamlı infüzyon) 100-200 mg/ m²/gün | Eğer parsiyel remisyon varsa 2. kez aynı indüksiyon tedavisi verilebilir. |
| **>60 yaş** | -İyi ve orta risk sitogenetik bulguları olan, komorbid hastalığı olmayan hastalar genç hastalar gibi tedavi edilir.Hastaya uygun doz ve süre ayarlaması yapılabilir. | Kötü sitogenetik risk grubunda olan ve/veya komorbid hastalığı bulunanlarda standart indüksiyon tedavisine yanıt iyi olamamaktadır.Bu hastalarda düşük doz tedaviler (düşük doz sitozin arabinozide, hipometile edici ajanlar; azasitidin desitabin) ya da sadece iyi destek tedavi (+hidroksiüre) önerilir. |

### 2.10.2. Konsolidasyon Tedavisi

Remisyon süresi kısa olduğundan ve ilave tedavi verilmezse hastaların hemen hepsi nüks edeceğinden remisyon sağlanan hastalarda ilave tedaviye ihtiyaç duyulur. Bu ilave tedaviye pekiştirme tedavisi (konsolidasyon tedavisi) denir. Konsolidasyon tedavileri; kemoterapi, otolog veya allojenik kök hücre transplantasyonudur. Konsolidasyon tedavisi esas olarak prognostik faktörlere göre belirlenir [35].

#### 2.10.2.1. 60 yaş altı hastalar için konsolidasyon tedavisi:

İyi risk hasta grubu: 1000-1500 mg/m² 12 saatte bir (1., 3., 5. günler) sitarabin veya 3000 mg/m² 12 saatte bir (1., 3., 5. günler) sitarabin uygulanır [3]. Yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon kemoterapisi myeloablatif değildir ve yaklaşık %5'lik düşük bir tedaviye bağlı mortalite oranına sahiptir. Yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon ile 4 yıllık sağkalım oranları %60 ile %75 arasındadır [48].

Orta risk hasta grubu: Yukarıdaki kemoterapi ile konsolide edilebilir veya allojenik kök hücre nakli uygulanabilir: Transplantasyon mortalite riski düşük-orta olan HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda tercih edilebilir [3]. Yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavisi verilen orta riskli hastalardaki dört yıllık hastalıksız sağkalım oranları yaklaşık % 30'dur [49].

#### 2.10.2.2. 60 yaş üzeri hastalar için konsolidasyon tedavisi:

Performans durumu iyi olan ve 3+7 veya düşük yoğunluklu tedavi (desitabin, azasitidin veya düşük doz sitarabin) ile remisyon sağlanan herhangi bir yaşlı hasta konsolidasyon tedavisi için bir adaydır. Performans durumu iyi, olumlu ve orta sitogenetik riske sahip hastalara orta doz sitarabin ile 2-4 kür arasında konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir. Sitarabin; 1000 mg/m² dozunda, sürekli İV infüzyon olarak, 3 gün boyunca uygulanır.

Performans durumu orta veya zayıf olan hastalar remisyon sonrası tedaviye aday değildir. Bu hastalara uygulanabilecek yeni konsolidasyon tedavilerini kapsayan klinik araştırma tedavileri önerilmelidir [50].

### 2.10.3. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu (KHT)

KHT, orta veya olumsuz prognozu olan AML hastası için, özellikle <60 yaş hastalar için tercih edilir. Refrakter hastalığı olan hastaların %15'i bu tedavi ile kurtarılabilir. KHT daha önce uygulanırsa, sonuç daha iyidir. İlk relapsta veya ikinci remisyonda KHT yapılan hastaların yaklaşık %30'unda, ilk remisyonda KHT yapılan hastaların %50'sinde yanıt alınır [1].

Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma göstermiştir ki; ilk remisyonda AML hastalarında HCT sonuçlarını kemoterapinin sonuçları ile prospektif olarak karşılaştırıldığında tedavi ilişkili mortalitenin daha yüksek olmasına rağmen, daha uzun hastalıksız ve OS süresi nedeniyle allojenik transplantasyon daha başarılı bulunmuştur. Meta-analizler, devam eden kemoterapiye kıyasla ilk remisyonda HLA eşleşen bir akrabadan KHT ile sağkalımın iyileştiği sonucuna varmıştır [1].

***Tablo 6. APL dışı AML'de konsolidasyon tedavisi***

| Konsolidasyon tedavisi | Tedavi Protokolü |
|---|---|
| **16-60 yaş AML hastaları** | İyi genetik risk grubunda;<br>- Sitozin arabinozide (1000-1500 mg/m²x2/gün) iv 1-3 gün veya 3000 mg/m²/gün iv 1-3 gün<br>Orta risk grubunda<br>- Yukarıdaki kemoterapi ile konsolide edilebilir veya<br>-Allo KİT<br>Kötü risk grubunda<br>-Kombine Kemoterapi (mitoksantrone-sitarabin) önerilir. |
| **>60 yaş AML hastaları** | İyi riskli ve komorbid hastalığı olmayanlarda;<br>-Sitozin arabinozide (500-1000 mg/m²x2/gün) iv 1-3 gün<br>Kötü riskli ve/veya komorbid hastalığı olanlarda;<br>Yoğun konsolidasyon tedavileri uygun olmamaktadır.<br>Yeni geliştirilen ilaçlar kullanılabilir. |

### 2.10.4. Akut Promyelositik Lösemi Tedavisi

Tüm AML'lerin %10'unu oluşturan nadir bir alt gruptur. Patofizyolojik, klinik ve terapötik özellikleri diğer AML tiplerinden farklılık gösterir. Tüm AML'ler içinde en iyi prognoza sahip gruptur. Ancak, hayatı tehdit edici kanama olayları (koagülopati, trombositopeni), farklılaşma (diferansiyasyon) sendromu veya enfeksiyöz komplikasyonlar yüksek mortaliteye neden olabilir (%20-%30). APL

morfolojik olarak tipik hipergranüler form ve mikrogranüler form şeklinde karşımıza çıkar. Olguların %80'inde, APL hücreleri çok sayıda Auer çubuğu içeren hipergranüler hücreler şeklindedir. Hipergranüler APL'de, promyelositlerde MPO güçlü pozitiftir ve iki loblu ya da böbrek şeklinde nükleusa sahiptirler. Mikrogranüler varyant sıklıkla lökositoz ile birliktelik gösterir [3].

Tanı için morfolojiye ek olarak sitogenetik ile t(15;17)'nin veya moleküler olarak PML/RARα'nın gösterilmesi gerekir. Sitogenetik veya moleküler olarak APL ile uyumlu olup morfoloji atipik olsa bile APL gibi tedavi edilmelidir. Ancak APL'de nadir olarak varyant translokasyonlar olabilir (t(5;17), t(11;17) gibi). APL şüphesi varsa tedaviye gecikmeksizin başlanılması önerilir. ATRA tedavisi 45 mg/m²/gün (dozu ikiye bölerek) başlanır.

Pethema ve Gimema sınıflamasına göre lökosit sayısı ≥10.000/mm3 ise yüksek risk, lökosit sayısı <10.000/ mm3 ve trombosit sayısı <40.000/mm3 ise orta risk ve lökosit sayısı <10.000/mm3 ve trombosit sayısı >40.000/mm3 ise düşük risk olarak kabul edilmektedir. Antrasiklinlerin kullanılamadığı olgularda ATRA'ya Arsenik trioksit (ATO) (0,15 mg/kg) eklenmesi önerilir. ATRA sendromu göz ardı edilmemelidir. ATRA sendromunu önlemek için, ATRA antrasiklinden birkaç saat sonra başlanmalıdır [3].

#### 2.10.4.1. Destek tedavi:

1. Kanamaya eğilim nedeni ile trombosit sayısı >30.000/mm3 olacak şekilde trombosit transfüzyonu ve fibrinojen >1 g/dl olacak şekilde kriyopresipitat veya taze donmuş plazma infüzyonu önerilir.

2. Yakın hemogram ve koagülasyon takibi önerilir (yüksek risk olgularda olgularda her 6 saatte bir).

3. Kanama ve tromboz risklerine karşı LP yapılması, kateter takılması, invaziv girişimler önerilmez. Gerekirse trombosit replasmanı yapılarak işlem yapılır.

4. Ani gelişen nefes darlığı ve kilo artışı durumunda ATRA sendromundan şüphelenilmeli (günlük kilo takibi yapılmalı) ve deksametazon 2x10 mg başlanmalıdır.

5. ATO kullananlarda seri EKG takibi yapılmalı, QTc uzaması açısından dikkatli olunmalıdır.

6. Günlük K+ ve Mg++ replasmanı yaparak normal düzeylerde tutulmalıdır.

**2.10.4.2. APL'de indüksiyon tedavisi:**

A. Yüksek riskli APL: lökosit sayısı ≥10.000/mm3:

1. Ara-C 100 mg/m² x 7 gün) veya

2. ATRA 45 mg/m² + idarubisin 12 mg/m² 2., 4., 6., 8. günler kullanılabilir.

Antrasiklin kullanamayacak olgularda;

ATRA 45 mg/m² + ATO (0,15 mg/kg/gün kemik iliğinde remisyon elde edilene dek uygulanmalı, en fazla 60 gün verilmelidir.

İndüksiyon tedavisinden sonra hemogram değerleri toparlanınca ya da düzelme olmazsa 3.-4. haftada kemik iliği aspirasyon kontrolü yapılır.

Tam yanıt elde edilen olgularda konsolidasyon tedavisine geçilir. Yüksek risk olgularda intratekal tedavi ile SSS profilaksisi uygulanmalıdır (her konsolidasyonda iki doz uygulanabilir. Toplam 4-6 kür yeterli olabilir) [3].

B. Düşük riskli APL: lökosit sayısı <10.000/mm3:

1. ATRA 45 mg/m² (iki bölünmüş dozda) + idarubisin 12 mg/m² (2,4,6,8)

**2.10.4.3. APL'de konsolidasyon tedavisi:**

1. ATRA + KT alan olgularda tam yanıt elde edildiğinde:

a. ATRA 45 mg/m² x 15 gün + İdarubisin 5 mg/m² x 4 gün 1 kür, ardından ATRA 45 mg/m² x 15 gün + Mitoksantron 10 mg/m²/gün x 3 gün 1 kür, sonrasında ATRA 45 mg/m² x 15 gün + idarubisin 12 mg/m² tek gün 1 kür olmak üzere 3 kürlük konsolidasyon tedavisi uygulanır.

2. ATRA + Arsenik trioksit indüksiyon tedavisi olarak kullanılmışsa:

a. Arsenik trioksit 0,15 mg/kg/gün IV (haftada 5 gün, 4 hafta süre ile 8 haftada bir=1 kür; 4 kür uygulanması) + ATRA 45 mg/m² x 15 gün 4 haftada bir, toplamda 7 kür uygulanması önerilir [3].

#### 2.10.4.4. İdame tedavisi:

Konsolidasyon sonrası (3 aylık ATRA'lı tedavi) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile moleküler remisyon durumu gözden geçirilir. Başlangıçta kemik iliğinden PCR ile PML-RARα bakılmış ise ilk örneklemenin hem kemik iliğinden hem de periferik kandan yapılması uygun olacaktır.

İzlemde periferik kandan PCR ile 3 ayda bir 2 yıl süre ile PML-RARα takip edilir. PCR negatif ise idame tedavisine geçilir. PCR pozitif ise 4 hafta içinde tekrar edilir. İdame tedavisi olarak 3 ayda bir ATRA 45 mg/m² x 15 gün (± 6-merkaptopürin 60 mg/m² /gün+ metotreksat 20 mg/m² /hafta) 2 yıl süre ile uygulanır. İzlemde PCR pozitifliği varsa nüks hastalık olarak kabul edilir [3].

***Tablo 7. APL idame tedavisi***

| Tedavi | İlaçlar | Doz |
|---|---|---|
| İdame | ATRA | 45 mg/m²/gün, 3 ayda bir 15 gün |
| | 6-MERKAPTOPÜRİN | 100 mg/m²/gün, 2 yıl |
| | METOTREKSAT | 10 mg/m²/hafta, 2 yıl |

## 2.11. KOMPLİKASYONLAR

AML vakalarında hastalığın kendisi ve uygulanan kemoterapiyle ilişkili uzun süreli nötropeni sıklıkla bakteriyel, fungal enfeksiyonlarla ve viral kaynaklı febril nötropeni ile ilişkilidir [51]. 490 AML hastalarını içeren bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi sırasında hasta başına 1.4 infektif olay görülmüştür. Hastaların sadece %5'inde ateş ya da infektif olay görülmemiştir. Ölümcül infektif komplikasyonlar genellikle invaziv mantar enfeksiyonu veya başta *P. aeruginosa* olmak üzere gram negatif organizmalarla ilişkili ciddi enfeksiyondan kaynaklanır [52]. Antibiyotik ve antifungal profilaksi nötropenik hastalarda infeksiyonla ilişkili ölümleri önemli ölçüde azaltmaktadır [1]. İndüksiyon tedavisi verilecek hastalara herpes simpleks virüsü (HSV) seropozitif hastalara asiklovir gibi nükleozid analoğu tabanlı antiviral profilaksi verilmelidir. Hepatit B virüsü reaktivasyonu riski yüksek olan hastalar için

entekavir veya tenofovir gibi nükleozid ters transkripsiyon inhibitörü ile tedavi önerilmektedir [53].

Nötropenik enterokolit (tiflit), kemoterapi uygulamasından sonra mutlak nötrofil sayısı <500/μL iken ortaya çıkar ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir [54]. Genellikle sağ alt kadranda karın ağrısı olan derin nötropenik hastaların ayırıcı tanısında nötropenik enterokolit akla gelmelidir. Ek semptomlar karında şişlik, bulantı, kusma ve sulu veya kanlı ishal olabilir. İshali olan hastalarda *C. difficile* enfeksiyonu açısından gaita tetkikleri yapılmalıdır [51]. AML hastasında kanama trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı olabilir. Klinik olarak anlamlı kanamanın AML'li trombositopenik hastaların yaklaşık % 20 - % 32'sinde (APL hariç) ve allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastaların %34-%58'inde meydana geldiği gösterilmiştir [55]. Hastalık sırasında intrakraniyal kanama, AML hastalarında diğer hematolojik malignitelerden daha sık görülür [56]. AML indüksiyon tedavisi sırasında akut akciğer yetmezliği ciddi bir komplikasyondur. Alveolar hemoraji, tümör lizis sendromu veya sıvı aşırı yüklenmesinden dolayı kapiller kaçak, enfeksiyonlar, sepsis ve ATRA sendromuna bağlı gelişebilir. 1541 hastayı içeren bir yayında %8 hastada indüksiyon tedavisi verilmesinden sonra iki hafta içinde akut akciğer yetmezliği gelişmiş ve ventilasyon desteği gerekmiştir. Bu hastalar için indüksiyon tedavisi sırasında mortalite %73 olarak görülmüştür [57]. AML hastaları, özellikle tedavinin ilk üç ayında VTE geçirme riskinde artışa sahiptir. Retrospektif analizler AML hastalarında yüzde 2 ila 13 arasında değişen VTE insidans oranları bildirmiştir[58, 59]. 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 [51]. Ateş, nefes darlığı, hipoksemi, pulmoner infiltratlar, periferik ödem, asit, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla karakterize kapiller kaçak sendromu ATRA başlanıldıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Mortalitesi %4-%13'tür. Tedavide ATRA kesilmeli ve İV deksametazon uygulanmalıdır [10, 27].

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. BIREYLER

S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında AML tanısı ile takip ve tedavi edilen 240 hasta saptandı. 01.04.2021 tarih ve 4/29 sayılı S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben; bu hastalardan verilerine ulaşılabilen 157 hasta çalışmaya dahil edildi.

## 3.2. KLİNİK, RADYOLOJİK, LABORATUVAR VE SİTOGENETİK DEĞERLENDİRMELERİ

Hastaların tanı ve takipteki verileri retrospektif olarak SARUS klinik portal bilgi sistemi üzerinden incelendi. Veriler aşağıda verilen tanımlama ve kriterlere göre değerlendirildi:

1. Tanı yaşı ve tanı tarihi,

2. Cinsiyet

3. Eşlik eden hastalıklar; diğer maligniteler, primer/sekonder AML varlığı, kronik hastalıklar, vb.

4. İlk başvurudaki laboratuvar değerleri

a. Tam kan sayımı (beyaz küre, monosit, lenfosit, eozinofil, bazofil, nötrofil hemoglobin, MCV ve trombosit). Beyaz küre, nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerlerindeki düşüklükler sınıflandırıldı (Tablo 8).

***Tablo 8. Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni sınıflaması***

| Sitopeni | Sınıf 1 | Sınıf 2 | Sınıf 3 | Sınıf 4 |
|---|---|---|---|---|
| **Anemi (gr/dl)** | 10-12,5 | 8-10 | 6,5-8 | <6,5 |
| **Lökopeni (µL)** | 2000-4000 | 1500-2000 | 500-1500 | <500 |
| **Nötropeni (µL)** | 1500-2000 | 1000-1500 | 500-1000 | <500 |
| **Trombositopeni (µL)** | 100.000-150.000 | 50.000-100.000 | 20.000-50.000 | <20.000 |

b. Biyokimyasal parametreler (total protein, albümin, vitamin B12, folik asit, ferritin, LDH, ürik asit, CRP ve sedimantasyon)

c. Viral seroloji; Hepatit B, Hepatit C ve HİV serolojisi (HBsAg, antiHBs, anti HBc IgG, anti HIV, anti HCV, HCV RNA).

Hastalar hepatit B serolojisi açısından gruplandırıldı (Tablo 9). Hastalar hepatit B serolojisine göre hepatit B profilaksisi açısından sınıflandırıldı.

***Tablo 9. Hepatit B serolojisi yorumu***

| Serolojik test | HBV ile karşılaşmamış | HBV aşısı | Akut HBV | İyileşmiş HBV | Kronik HBV | İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığı | Okült HBV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HBs Ag | - | - | + | - | + | + | - |
| Anti HBs | - | + | - | + | - | - | -/+ |
| Anti HBcIgG | - | - | + | + | + | + | -/+ |
| Anti HBcIgM | - | - | + | - | - | - | - |
| Anti HBe | - | - | - | + | -/+ | + | -/+ |
| HBe Ag | - | - | + | - | -/+ | - | -/+ |
| HBV DNA | - | - | + | - | + >10bin kopya | + <bin kopya | + <yüz kopya |

5. Başvuru anındaki kemik iliği incelemesi

a. Blast yüzdesi

b. Morfolojik değerlendirme

c. FAB sınıflaması

d. Kemik iliği fibrozis derecesi: WHO 2008 sınıflama kriterlerine göre evre 0,1,2 ve 3 olarak gruplandı.

e. Akım sitometrisi ile immün fenotiplendirme, moleküler ve sitogenetik inceleme: Hastaların PCR BCL-ABL, PCR PML-RARA, PCR ETO AML, FLT3-ITD, CEBPA,MLL, FISH ve karyotip sonuçları incelendi. Hastalar elde edilen

sonuçlara göre ELN 2017 risk sınıflamasında tanımlandığı üzere olumlu, orta riskli ve olumsuz prognostik sitogenetik şeklinde üç gruba ayrıldı [30].

6. Uygulanan kemoterapi protokolleri:

Hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri indüksiyon, konsolidasyon tedavisi başlıkları altında incelendi.

APL tedavisi, lökoferez uygulaması, intratekal tedavi, KHT'ye yönlendirilen olgular, KHT'ye yönlendirilme zamanı ve endikasyonu ile ilgili veriler incelendi.

7. İndüksiyon tedavisine yanıt değerlendirmesi:

ELN 2017 tedavi yanıt kriterleri revize edilerek Tablo 3'te gösterildiği gibi değerlendirildi. Hastalar bu yanıt kriterlerine göre hem birinci indüksiyon yanıtına göre hem de tüm indüksiyon tedavisi yanıtına göre incelendi.

8. Tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonların varlığı

a. Sepsis

b. İnvaziv mantar enfeksiyonu

c. Febril nötropeni gelişimi, FEN atak sayısı

ç. Kanama varlığı ve kanama yeri (GİS, intrakranial, göziçi, vaginal kanama)

d. Orbital selülit

e. ATRA sendromu

f. DİK

g. Hepatosplenik kandidiyazis

h. SSS tutulumu

ı. Leptomeningeal tutulum

i. Mukor enfeksiyonu

9. Sekonder enfeksiyon gelişimi, covid pnömonisi, zona zoster, akut böbrek yetmezliği, kan kültürü/balgam kültürü/idrar kültürü/kateter kültürü/BOS

kültürü/plevra kültürü/kulak akıntı kültürü/burun kültürü/gayta kültüründe üreyen mikroorganizmalar

10. Nüks olgular: İndüksiyon tedavisi ile tam remisyona girme tarihi ve nüks tarihi, nüks sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmesi

11. Ölen olgular: Ölüm tarihi, tedavinin hangi aşamasında öldüğü

12. Genel sağkalım: Tanıdan itibaren herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan olgular için son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Takip süresi: Ölen olgular için tanı-ölüm tarihi olarak süre, yaşayan olgular için tanı-son vizit tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı.

Hastalıksız sağkalım: Tedavi yanıtında CR ve CRi elde edilen hastalar için; remisyon tarihi ile herhangi bir sebeple ölüm ya da nüks tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Nüks gerçekleşmeyen hastalar için son vizit tarihine kadar olan süre olarak tanımlandı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve normal dağılmayanlar için medyan (IQR) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t-testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi ve post-hoc test olarak Tukey HSD testi kullanılmıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulurken, gruplar arasındaki OS ve hastalıksız sağkalım oranlarını karşılaştırmak amacıyla Log-Rank testi yapılmıştır. OS ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve tek değişkenli analizde $p<0,1$ çıkan çalışma parametreleri ile çok değişkenli regresyon modeli kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

## 4.1. EPİDEMİYOLOJİK VE DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya yaş ortalaması 53,1±15 yıl ve 33'ü (%21) 65 yaş üstü olan 157 hasta dahil edildi. Hastaların 66'sı (%42) kadın ve 91'i (%58) erkekti. 57 hastanın (%36,3) kan grubu A pozitif ve 47 hastanın (%29,9) 0 pozitifti. Hastaların %14,6'sında diyabet, %3,2'sinde hipertansiyon, %3,8'inde kronik böbrek hastalığı, %2,5'inde kalp yetmezliği, %1,9'unda KOAH, %1,3'ünde koroner arter hastalığı ve %1,9'unda hipertiroidi mevcuttu.

Çalışmamızdaki 147 hasta (%93,6) de novo ve 10 hasta (%6,4) sekonder AML olarak değerlendirildi. De novo AML hastalarının yaş ortalaması 52,7±15,2 yıl, sekonder AML hastalarının 58,4±11,5 yıl olup, iki grubun yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,248). De novo AML grubundaki hastaların 86'sı (%58,5) erkek, 61'i (%41,5) kadın; sekonder AML grubundaki hastaların 5'i (%50) erkek, 5'i (%50) kadındı. De novo AML ve sekonder AML grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,743). İki grubun kan grubu dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (p=0,006*). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, sekonder AML grubunda A pozitif (%50 ve %35,4), 0 negatif (%20 ve %6,1) ve de novo AML grubunda B pozitif (%15 ve %0) ve 0 pozitif (%32 ve %0) hasta oranı daha yüksekti. Hastaların AML tipine göre ek hastalık dağılımları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05). Tablo 10'da çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri verilmiştir.

*Tablo 10. Hastaların genel özellikleri*

| Değişkenler | Tüm hastalar (n:157) | De novo (n:147) | Sekonder (n:10) | p |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | 53,1±15 | 52,7±15,2 | 58,4±11,5 | 0,248 |
| ***65 yaş altı*** | 124(%79) | 117(%79,6) | 7(%70) | 0,439 |
| ***65 yaş üstü*** | 33(%21) | 30(%20,4) | 3(%30) | |
| **Cinsiyet** | | | | |
| ***Kadın*** | 66(%42) | 61(%41,5) | 5(%50) | 0,743 |
| ***Erkek*** | 91(%58) | 86(%58,5) | 5(%50) | |
| **Kan grubu** | | | | |
| ***Bilinmiyor*** | 2(%1,3) | 1(%0,7)[a] | 1(%10)[a] | **0,006*** |
| ***A pozitif*** | 57(%36,3) | 52(%35,4)[a] | 5(%50)[b] | |
| ***A negatif*** | 7(%4,5) | 7(%4,8)[a] | 0(%0)[a] | |
| ***B pozitif*** | 22(%14) | 22(%15)[a] | 0(%0)[b] | |
| ***B negatif*** | 2(%1,3) | 1(%0,7)[a] | 1(%10)[a] | |
| ***AB pozitif*** | 8(%5,1) | 7(%4,8)[a] | 1(%10)[a] | |
| ***AB negatif*** | 1(%0,6) | 1(%0,7)[a] | 0(%0)[a] | |
| ***0 pozitif*** | 47(%29,9) | 47(%32)[a] | 0(%0)[b] | |
| ***0 negatif*** | 11(%7) | 9(%6,1)[a] | 2(%20)[b] | |
| **Ek hastalıklar** | | | | |
| ***Diyabet*** | 23(%14,6) | 21(%14,3) | 2(%20) | 0,641 |
| ***Hipertansiyon*** | 5(%3,2) | 5(%3,4) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Kronik böbrek hastalığı*** | 6(%3,8) | 6(%4,1) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Kalp yetmezliği*** | 4(%2,5) | 4(%2,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Astım*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***KOAH*** | 3(%1,9) | 3(%2) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Chron hastalığı*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Koroner arter hastalığı*** | 2(%1,3) | 2(%1,4) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Atriyal fibrilasyon*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Gut*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***SVO*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Multıple skleroz*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Hipertiroidi*** | 3(%1,9) | 3(%2) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Talasemi intermedia*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |
| ***Tüberküloz*** | 1(%0,6) | 1(%0,7) | 0(%0) | 0,999 |

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Sekonder AML tanılı 10 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 1'i MDS, 1'i meme kanseri, 1'i esansiyel trombositoz, 1'i tiroid kanseri, 1'i granülositik sarkom, 1'i over kanseri, 1'i leiomiyosarkom, 1'i myelofibrozis, 1'i marjinal zone lenfoma ve 1'i seminom tanılıydı. MDS, granülositik sarkom, leiomiyosarkom, marjinal zone lenfoma ve seminom tanılı hastalar erkek; meme kanseri, esansiyel trombositoz, tiroid kanseri, over kanseri ve miyelofibrozis tanılı hastalar kadındı. Sekonder AML tanılı hastalara ait özellikler Tablo 11'de sunulmuştur.

***Tablo 11. Sekonder AML tanılı hastaların özellikleri***

| | | Cinsiyet | | |
|---|---|---|---|---|
| **Ek malignite, n (%)** | **Tüm hastalar (n:10)** | **Kadın (n:5)** | **Erkek (n:5)** | **Yaş** |
| **MDS** | 1(%10) | 0(%0) | 1(%20) | 78 |
| **Meme kanseri** | 1(%10) | 1(%20) | 0(%0) | 51 |
| **Esansiyel trombositoz** | 1(%10) | 1(%20) | 0(%0) | 64 |
| **Tiroid kanseri** | 1(%10) | 1(%20) | 0(%0) | 43 |
| **Granülositik sarkom** | 1(%10) | 0(%0) | 1(%20) | 65 |
| **Over kanseri** | 1(%10) | 1(%20) | 0(%0) | 59 |
| **Leiomiyosarkom** | 1(%10) | 0(%0) | 1(%20) | 54 |
| **Myelofibrozis** | 1(%10) | 1(%20) | 0(%0) | 73 |
| **Marjinal zone lenfoma** | 1(%10) | 0(%0) | 1(%20) | 50 |
| **Seminom** | 1(%10) | 0(%0) | 1(%20) | 47 |

## 4.2. KEMİK İLİĞİ BULGULARI

### 4.2.1. Tanı Anında Kemik İliği Blast Oranı

Medyan tanı anında blast oranı %57 (IQR: 39-77) olarak hesaplandı. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre blast oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,828 ve p=0,928). De novo AML grubunda medyan blast oranı %60 (IQR: 40-77), sekonder AML grubunda %41,5 (IQR: 25-59) olarak bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,198). Tablo 12'de hastaların tanı anında kemik iliği blast oranları verilmiştir.

*Tablo 12. Tanı anında kemik iliği blast oranları*

| Alt gruplar | Hasta sayısı n (%) | Ort±SS | Medyan (IQR) | p |
|---|---|---|---|---|
| **AML tipi** | | | | |
| ***De novo*** | 147(%93,6) | 56,78±21,94 | 60(40-77) | 0,198 |
| ***Sekonder*** | 10(%6,4) | 47±23,99 | 41,5(25-59) | |
| **Cinsiyet** | | | | |
| ***Kadın*** | 66(%42) | 56,41±23,3 | 59,5(35-79) | 0,928 |
| ***Erkek*** | 91(%58) | 55,97±21,36 | 56(40-75) | |
| **Yaş** | | | | |
| ***65 yaş altı*** | 124(%79) | 55,92±21,97 | 57(36,5-77) | 0,828 |
| ***65 yaş üstü*** | 33(%21) | 57,03±23 | 60(40-75) | |

Mann-Whitney U test.

### 4.2.2. Kemik İliği Morfolojik Değerlendirmesi

#### 4.2.2.1. FAB sınıflaması:

Çalışmamızdaki 133 hastanın (%84,7) FAB sınıflaması APL dışı ve 24 hastanın (%15,3) APL olarak belirlendi. APL dışı hasta oranı sekonder AML hastalarında %70, de novo grubunda %85,7; APL hasta oranı sekonder AML hastalarında %30, de novo grubunda %14,3'tü. Sekonder AML grubunda APL sınıflaması oranı daha yüksek gözlenirken anlamlı bulunmadı (p=0,182). Hastaların cinsiyetlerine göre FAB sınıflaması benzerdi (p=0,391). Ayrıca, yaş ile FAB sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,414). Tablo 13'te hastaların FAB sınıflamasına göre dağılımları sunulmuştur.

*Tablo 13. Hastaların FAB sınıflaması*

| Alt gruplar, n (%) | APL dışı (n:133) | APL (n:24) | p |
|---|---|---|---|
| **AML tipi** | | | |
| ***De novo*** | 126(%85,7) | 21(%14,3) | 0,182 |
| ***Sekonder*** | 7(%70) | 3(%30) | |
| **Cinsiyet** | | | |
| ***Kadın*** | 54(%81,8) | 12(%18,2) | 0,391 |
| ***Erkek*** | 79(%86,8) | 12(%13,2) | |
| **Yaş** | | | |
| ***65 yaş altı*** | 103(%83,1) | 21(%16,9) | 0,414 |
| ***65 yaş üstü*** | 30(%90,9) | 3(%9,1) | |

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

#### 4.2.2.2. Kemik iliği retikülin fibrozis değerlendirmesi:

Hastaların tamamına kemik iliği retikülin fibrozis derecesi açısından değerlendirmesi yapıldı. 120 hastada (%76,4) fibrozis olmadığı, 24 hastada (%15,3) birinci derece fibrozis, 7 hastada (%4,5) ikinci derece fibrozis ve 6 hastada (%3,8) üçüncü derece fibrozis görüldü. Cinsiyet (p=0,924), yaş (p=0,486) ve FAB sınıflamasına (p=0,419) göre fibrozis derecelerinin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. De novo AML grubunda fibrozis olmayan (%77,6 ve %60), sekonder AML grubunda ise ikinci derece fibrozis olan (%20 ve %3,4) hasta oranı daha yüksek olup anlamlı bulunmadı (p=0,057). Medyan blast oranı, en yüksek fibrozis olmayan veya birinci derece fibrozis olan hastalarda ve en düşük medyan blast oranı en düşük ikinci derece fibrozis olan hastalarda belirlenirken bu farkın anlamlı olmadığı izlendi (p=0,069). Hastaların kemik iliği retikülin fibrozis derecesine göre dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

***Tablo 14. Kemik iliği retikülin fibrozis derecesi değerlendirilmesi***

| Alt gruplar | Derece 0 (n:120) | Derece 1 (n:24) | Derece 2 (n:7) | Derece 3 (n:6) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **AML tipi** | | | | | |
| ***De novo*** | 114(%77,6) | 23(%15,6) | 5(%3,4) | 5(%3,4) | 0,057 |
| ***Sekonder*** | 6(%60) | 1(%10) | 2(%20) | 1(%10) | |
| **Cinsiyet** | | | | | |
| ***Kadın*** | 49(%74,2) | 11(%16,7) | 3(%4,5) | 3(%4,5) | 0,924 |
| ***Erkek*** | 71(%78) | 13(%14,3) | 4(%4,4) | 3(%3,3) | |
| **Yaş** | | | | | |
| ***65 yaş altı*** | 95(%76,6) | 20(%16,1) | 4(%3,2) | 5(%4) | 0,486 |
| ***65 yaş üstü*** | 25(%75,8) | 4(%12,1) | 3(%9,1) | 1(%3) | |
| **FAB sınıflama** | | | | | |
| ***APL dışı*** | 98(%73,7) | 22(%16,5) | 7(%5,3) | 6(%4,5) | 0,419 |
| ***APL*** | 22(%91,7) | 2(%8,3) | 0(%0) | 0(%0) | |
| **Blast oranı** | 61(40-78,5) | 59(33,5-77) | 39(23-54) | 48(28-59) | 0,069 |

Bulgular n (%) veya medyan (IQR) ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test, Fisher's Exact test.

Kemik iliği retikülin fibrozis varlığına göre hastaların cinsiyet (p=0,582) ve yaş (p=0,918) dağılımları açısından anlamlı fark bulunmadı. Sekonder AML grubunda fibrozis oranı (%40) de novo grubunda göre (%22,4) daha yüksek olup fark anlamlı değildi (p=0,247). ELN risk grubu iyi olan hastaların tamamında (%100) fibrozis görülmezken orta olanların %25,9'unda ve kötü olanların %24,6'sında fibrozis olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0,160). APL dışı hastalarda fibrozis oranı (%26,3) APL hastalarına göre (%8,3) daha yüksek olup fark anlamlı değildi (p=0,068). Tanı anında blast oranı fibrozis olan hastalarda daha yüksek belirlenirken anlamlı fark bulunmadı (p=0,086). Tablo 15'te kemik iliği retikülin fibrozis varlığına göre hasta özellikleri karşılaştırılmıştır.

***Tablo 15. Kemik iliği retikülin fibrozis varlığı ile hasta özelliklerinin değerlendirilmesi***

| Alt gruplar | Yok (Derece 0) (n:120) | Var (Derece 1-2-3) (n:37) | p |
|---|---|---|---|
| **AML tipi** | | | |
| ***De novo*** | 114(%77,6) | 33(%22,4) | 0,247 |
| ***Sekonder*** | 6(%60) | 4(%40) | |
| **Cinsiyet** | | | |
| ***Kadın*** | 49(%74,2) | 17(%25,8) | 0,582 |
| ***Erkek*** | 71(%78) | 20(%22) | |
| **Yaş** | | | |
| ***65 yaş altı*** | 95(%76,6) | 29(%23,4) | 0,918 |
| ***65 yaş üstü*** | 25(%75,8) | 8(%24,2) | |
| **ELN risk grubu** | | | |
| ***İyi*** | 11(%100) | 0(%0) | 0,160 |
| ***Orta*** | 60(%74,1) | 21(%25,9) | |
| ***Kötü*** | 49(%75,4) | 16(%24,6) | |
| **FAB sınıflama** | | | |
| ***APL dışı*** | 98(%73,7) | 35(%26,3) | 0,068 |
| ***APL*** | 22(%91,7) | 2(%8,3) | |
| **Blast oranı** | 61(40-78,5) | 49(28-65) | 0,086 |

Bulgular n (%) veya medyan (IQR) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

### 4.2.3. Kemik İliği Sitogenetik Ve Moleküler Genetik İncelemesi

Çalışmamızdaki 105 hastanın (%66,9) kemik iliği sitogenetik sonucu normaldi. 10 hastada (%6,4) sitogenetik bakılamamış. 18 hastada (%11,5) t (15;17) pozitifliği, 13 hastada (%8,8) t (8;21) pozitifliği, 5 hastada (%3,2) ınv (16) (p13 q22) pozitifliği, 3 hastada (%1,9) 11q23 translokasyonu ve 2 hastada (%1,3) p53 delesyonu pozitifliği bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki 119 hastanın (%75,8) kemik iliği moleküler genetik incelemesi normaldi. 10 hastada (%6,4) moleküler genetik inceleme yapılamadı. 17 hastada (%10,8) PML-RARA pozitifliği, 13 hastada (%8,8) RUNX1/RUNX1T1(AML1-ETO) pozitifliği ve 12 hastada (%8) FLT3-ITD pozitifliği, CBFB-MYH11 pozitifliği 5 hastada (%3,2) mevcuttu. Hastaların sitogenetik ve moleküler genetik sonuçlarına ait bulgular Tablo 16'da sunulmuştur.

***Tablo 16. Hastaların sitogenetik ve moleküler genetik sonuçlarının değerlendirilmesi***

| Bulgular | n | % |
|---|---|---|
| **Sitogenetik** | | |
| ***Normal*** | 105 | 66,9 |
| ***t (15,17)*** | 18 | 11,5 |
| ***t (8,21)*** | 13 | 8,8 |
| ***ınv (16) (p13 q22)*** | 5 | 3,2 |
| ***t (11q23)*** | 3 | 1,9 |
| ***del p53*** | 2 | 1,3 |
| ***del 5q*** | 1 | 0,6 |
| ***del 7*** | 1 | 0,6 |
| ***t (9,22)*** | 1 | 0,6 |
| ***t (8,21) ve del 9q*** | 1 | 0,6 |
| ***t (3,5)*** | 1 | 0,6 |
| ***t (1;11)*** | 1 | 0,6 |
| **Moleküler** | | |
| ***Normal*** | 119 | 75,8 |
| ***PML-RARA*** | 17 | 10,8 |

| Bulgular | n | % |
|---|---|---|
| **Moleküler** | | |
| ***RUNX1/RUNX1T1(AML1-ETO)*** | 13 | 8,8 |
| ***FLT3-ITD*** | 12 | 8 |
| ***CBFB-MYH11*** | 5 | 3,2 |
| ***del p53*** | 1 | 0,6 |
| ***BCL-ABL*** | 1 | 0,6 |
| ***C-erb B2*** | 1 | 0,6 |
| ***MLL*** | 1 | 0,6 |

Çalışmamızdaki 10 hastanın (%6,4) karyotipine bakılamamış. 70 hastanın (%44,6) karyotipi 46, XY, 53 hastanın (%33,8) 46, XX, 6 hastanın (%3,8) 45X (Y kromozom kaybı), 3 hastanın (%1,9) monozomal karyotip 45 XY,-7 (monozomi 7), 2 hastanın (%1,3) 47,XX izole trizomi 8, 2 hastanın (%1,3) monozomal karyotip 45 XY,-8 (monozomi 8) ve 2 hastanın (%1,3) 47,XXX olarak izlendi. Hastaların karyotip sonuçları Tablo 17'de değerlendirilmiştir.

***Tablo 17. Hastaların karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi***

| Karyotip | n | % |
|---|---|---|
| **46, XY** | 70 | 44,6 |
| **46, XX** | 53 | 33,8 |
| **45X (Y kromozom kaybı)** | 6 | 3,8 |
| **Monozomal karyotip 45 XY, -7 (monozomi 7)** | 3 | 1,9 |
| **47, XX izole trizomi 8** | 2 | 1,3 |
| **Monozomal karyotip 45 XY, -8 (monozomi 8)** | 2 | 1,3 |
| **47, XXX** | 2 | 1,3 |
| **47, XY,i(8) (q10) izokromozom 8** | 1 | 0,6 |
| **47, XX, +mar, monozomi 8** | 1 | 0,6 |
| **47, XXY klinefelter sendromu** | 1 | 0,6 |
| **45 X, -X (X kromozom kaybı)** | 1 | 0,6 |
| **47, XY, +11 (trizomi 11)** | 1 | 0,6 |
| **46, XX, 6.,13.,21. kromozom trizomisi** | 1 | 0,6 |
| **Nuc ish 17p13.1(TP53x1)** | 1 | 0,6 |
| **47, XY, +4 (TRİZOMİ 4)** | 1 | 0,6 |
| **47, XY, +8, +5, del(5q)** | 1 | 0,6 |
| **Bakılamamış** | 10 | 6,4 |

## 4.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

### 4.3.1. Tam Kan Sayımı Değerlendirmesi

Hastaların başvuru anındaki tam kan sayımı bulguları incelendiğinde, medyan WBC değeri 12600 (IQR3: 100-43200), monosit 2300 (IQR: 300-15600), lenfosit 2500 (IQR: 1200-5800), nötrofil 1900 (IQR: 500-9000), eosinofil 0 (IQR: 0-0), hemoglobin 8,2 (IQR: 7-9,8), MCV 93 (IQR: 87-99) ve trombosit değeri 39000 (IQR: 22000-68000) olarak hesaplandı. Tablo 18'de hastaların tam kan sayımı sonuçlarına ait istatistikler sunulmuştur.

***Tablo 18. Hastaların tam kan sayımı sonuçlarının değerlendirilmesi***

| Değişkenler | Ort±SS | Medyan (IQR) |
|---|---|---|
| **WBC (bin/µL)** | 33730,57±53136,31 | 12600(3100-43200) |
| **Monosit (bin/µL)** | 14218,47±30743,53 | 2300(300-15600) |
| **Lenfosit (bin/µL)** | 5959,75±9394,45 | 2500(1200-5800) |
| **Nötrofil (bin/µL)** | 13041,4±27378,04 | 1900(500-9000) |
| **Eosinofil (bin/µL)** | 74,84±192,04 | 0(0-0) |
| **Bazofil (bin/µL)** | 466,37±4890,28 | 0(0-100) |
| **Hemoglobin (gr/dL)** | 8,41±2,1 | 8,2(7-9,8) |
| **MCV (fL)** | 92,62±9,74 | 93(87-99) |
| **Trombosit (bin/µL)** | 62987,26±107652,93 | 39000(22000-68000) |

Çalışmamızdaki 150 hastada (%95,5) anemi saptandı. 23 hastada (%14,6) anemi sınıfının 1, 60 hastada (%38,2) sınıf 2, 45 hastada (%28,7) sınıf 3 ve 22 hastada (%14) sınıf 4 olduğu belirlendi. Hastalarının %26,1'inde lökopeni izlendi. Hastaların %10,8'i sınıf 1, %6,4'ü sınıf 2 ve %8,9'u sınıf 3 lökopeniydi. 79 hastada (%50,3) nötropeni görülürken, 9'unda (%5,7) sınıf 1, 16'sında (%10,2) sınıf 2, 15'inde (%9,6) sınıf 3 ve 39'unda (%24,8) sınıf 4 nötropeni saptandı. 147 hastada (%93,6) trombositopeni bulunmaktaydı. Hastaların %7,6'sında sınıf 1, %22,9'unda sınıf 2, %40,1'inde sınıf 3 ve %22,9'unda sınıf 4 trombositopeni belirlendi. Tablo 19'da hastaların tanı anındaki sitopenileri değerlendirilmiştir.

*Tablo 19. Tanı sitopenilerin değerlendirmesi*

| Değişkenler, n (%) | Sınıf 1 | Sınıf 2 | Sınıf 3 | Sınıf 4 | Toplam |
|---|---|---|---|---|---|
| **Anemi** | 23(%14,6) | 60(%38,2) | 45(%28,7) | 22(%14) | 150(%95,5) |
| **Lökopeni** | 17(%10,8) | 10(%6,4) | 14(%8,9) | 0(%0) | 41(%26,1) |
| **Nötropeni** | 9(%5,7) | 16(%10,2) | 15(%9,6) | 39(%24,8) | 79(%50,3) |
| **Trombositopeni** | 12(%7,6) | 36(%22,9) | 63(%40,1) | 36(%22,9) | 147(%93,6) |

### 4.3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anındaki biyokimyasal bulguları incelendiğinde, medyan total protein değeri 6,9 (IQR: 6,3-7,3), albümin değeri 3,7 (IQR: 3,3-4,1), B12 değeri 326 (IQR: 182-764), folik asit değeri 7,5 (IQR: 5,5-10), ferritin değeri 320 (IQR: 154-725), LDH değeri 410 (IQR: 269-694), ürik asit değeri 5,3 (IQR: 4,1-7), CRP değeri 25 (IQR: 8-73) ve sedimantasyon değeri 60 (IQR: 29-90) olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal bulgularına ilişkin istatistikler Tablo 20'de verilmiştir.

*Tablo 20. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal bulguları*

| Değişkenler | Ort±SS | Medyan (IQR) |
|---|---|---|
| **Total protein (gr/dL)** | 7,18±4,71 | 6,9(6,3-7,3) |
| **Albümin (gr/dL)** | 3,92±2,43 | 3,7(3,3-4,1) |
| **B12 (pg/mL)** | 540,87±456,83 | 326(182-764) |
| **Folik asit (ng/mL)** | 8,1±3,59 | 7,5(5,5-10) |
| **Ferritin (ng/mL)** | 677,1±1409,2 | 320(154-725) |
| **LDH (U/L)** | 560,9±457,67 | 410(269-694) |
| **Ürik asit (mg/dL)** | 5,87±2,6 | 5,3(4,1-7) |
| **CRP (mg/L)** | 50,44±64,79 | 25(8-73) |
| **Sedimantasyon (mm/sa)** | 64,85±43,83 | 60(29-90) |

### 4.3.3. Viral Hepatit Serolojisinin Değerlendirilmesi

Hastaların Hepatit B ve Hepatit C'ye yönelik viral serolojik test sonuçları değerlendirildiğinde, 1 hastada (%0,6) anti HCV pozitifliği görüldü. 94 hastanın (%59,9) HBV ile karşılaşmadığı, 34 hastanın (%21,7) HBV aşılı olduğu, 25 hastanın

(%15,9) HBV enfeksiyonu geçirdiği ve 4 hastanın (%2,5) kronik HBV enfeksiyonu olduğu izlendi (Tablo 21).

***Tablo 21. Hastaların HBV seroloji test bulguları***

| HBV serolojik durumu | n | % |
|---|---|---|
| **HBV aşılı** | 34 | 21,7 |
| **Kronik HBV enfeksiyonu** | 4 | 2,5 |
| **HBV ile karşılaşmamış** | 94 | 59,9 |
| **Geçirilmiş HBV enfeksiyonu** | 25 | 15,9 |

Hastalarda HBV profilaksisi/tedavisi için kullanılan antiviral ilaçların dağılımına bakıldığında, HBV aşılı ve HBV ile karşılaşmamış hastaların tamamına (%100) herhangi bir tedavi uygulanmadığı, kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %50'sine entekavir ve %50'sine lamivudin verildiği ve geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların %48'ine entekavir ve %40'ına lamivudin verildiği görüldü. Tablo 22'de hastalarda HBV profilaksisi/tedavisi için kullanılan antiviral ilaçların dağılımı sunulmuştur.

***Tablo 22. Hastalarda HBV profilaksisi/tedavisi için kullanılan antiviral ilaçlar***

| HBV serolojik durumu, n (%) | Yok | Entekavir | Lamivudin |
|---|---|---|---|
| **HBV aşılı** | 34(%100) | 0(%0) | 0(%0) |
| **Kronik HBV enfeksiyonu** | 0(%0) | 2(%50) | 2(%50) |
| **HBV ile karşılaşmamış** | 94(%100) | 0(%0) | 0(%0) |
| **Geçirilmiş HBV enfeksiyonu** | 3(%12) | 12(%48) | 10(%40) |

### 4.4. RİSK SINIFLAMASI

APL dışı hastalar risk gruplarına göre incelendiğinde, iyi risk grubunda 7 hasta (%5,3), orta risk grubunda 70 hasta (%52,6) ve kötü risk grubunda 56 hasta (%42,1) mevcuttu. APL dışındaki hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde, cinsiyet ile anlamlı bir ilişki bulunmazken (p=0,357) 65 yaş üstü hastalarda kötü risk grubunda olma oranı (%83,3 ve %30,1) 65 yaş altı hastalarda ise orta risk grubunda olma oranı (%63,1 ve %16,7) daha yüksek bulundu (p<0,001*) (Tablo 23).

*Tablo 23. APL dışı hastalar için ELN 2017 risk sınıflaması (n:133)*

| Faktörler, n (%) | İyi | Orta | Kötü | p |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | | | | |
| ***65 yaş altı*** | 7(%6,8) | 65(%63,1) | 31(%30,1) | **<0,001*** |
| ***65 yaş üstü*** | 0(%0) | 5(%16,7) | 25(%83,3) | |
| **Cinsiyet** | | | | |
| ***Kadın*** | 1(%1,9) | 28(%51,9) | 25(%46,3) | 0,357 |
| ***Erkek*** | 6(%7,6) | 42(%53,2) | 31(%39,2) | |
| **Toplam** | 7(%5,3) | 70(%52,6) | 56(%42,1) | - |

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

APL hastaları risk gruplarına göre incelendiğinde, iyi risk grubunda 4 hasta (%16,7), orta risk grubunda 11 hasta (%45,8) ve kötü risk grubunda 9 hasta (%37,5) bulunmaktaydı. APL tanılı hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, risk grupları ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,569 ve p=0,999) (Tablo 24).

*Tablo 24. APL hastaları için GIMEMA ve PETHEMA risk sınıflaması (n:24)*

| Faktörler, n (%) | İyi | Orta | Kötü | p |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | | | | |
| ***65 yaş altı*** | 4(%19) | 9(%42,9) | 8(%38,1) | 0,999 |
| ***65 yaş üstü*** | 0(%0) | 2(%66,7) | 1(%33,3) | |
| **Cinsiyet** | | | | |
| ***Kadın*** | 2(%16,7) | 7(%58,3) | 3(%25) | 0,569 |
| ***Erkek*** | 2(%16,7) | 4(%33,3) | 6(%50) | |
| **Toplam** | 4(%16,7) | 11(%45,8) | 9(%37,5) | - |

Fisher's Exact test.

## 4.5. TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### 4.5.1. Uygulanan Kemoterapi Protokolleri

#### 4.5.1.1. Remisyon İndüksiyon tedavisi:

Çalışmamızdaki 157 hastanın 139'una (%85,5) remisyon indüksiyon tedavisi uygulandı. 133 APL dışı hastanın 116'sı (%87,2) remisyon indüksiyon tedavisi alırken, 24 APL hastasının 23'ü (%95,8) remisyon indüksiyon tedavisi aldı. Remisyon indüksiyon tedavisi alan APL dışı hastaların 93'üne (%80,2) sitarabin+ idarubisin (3+7), 7'sine (%6) düşük doz sitozin arabinozid (LDAC), 6'sına (%5,2) Azasitidin, 6'sına (%5,2) sitarabin+idarubisin (5+2), 2'sine (%1,7) sitarabin+ daunorubisin (3+7) ve 2'sine (%1,7) Desitabin; APL grubu hastaların 22'sine (%95,7) ATRA+idarubicin ve 1'ine (%4,3) sitarabin+idarubisin (3+7) verildi.

Remisyon indüksiyon tedavisi alan hastalardan 21'i (%15,1) reindüksiyon tedavisi alırken, APL dışı hastalardan 20'si (%17,2) ve APL grubu hastalardan 1'i (%4,3) reindüksiyon tedavisi aldı. Reindüksiyon tedavisi alan APL dışı hastaların 9'una (%45) FLAG (fludarabin+sitozin arabinozid), 4'üne (%20) azasitidin (vidaza), 2'sine (%10) sitarabin+idarubisin (5+2), 2'sine (%10) FLAG-ida (fludarabin+sitozin arabinozid+idarubisin), 2'sine (%10) sitarabin+idarubisin (3+7) ve 1'ine (%5) desitabin; APL grubu hastaların 1'ine (%100) FLAG (fludarabin+sitozin arabinozid) verildi.

#### 4.5.1.2. Konsolidasyon tedavisi:

Çalışmamızdaki 157 hastanın 94'üne (%59,9) birinci konsolidasyon tedavisi uygulandı. 133 APL dışı hastanın 76'sı (%57,1) birinci konsolidasyon tedavisi alırken, 24 APL hastasının 18'i (%75) konsolidasyon tedavisi aldı. Birinci konsolidasyon tedavisi alan APL dışı hastaların 58'ine (%76,3) yüksek doz sitarabin (HİDAC), 16'sına (%21,1) intermediate doz sitarabin (İDAC) ve 2'sine (%2,6) düşük doz sitozin arabinozid (LDAC); APL grubu hastaların 17'sine (%94,4) ATRA+idarubicin ve 1'ine (%5,6) yüksek doz sitarabin (HİDAC) verildi.

Birinci konsolidasyon tedavisi alan hastalardan 18'i (%19,1) ikinci konsolidasyon tedavisi alırken, APL dışı hastalardan 1'i (%1,3) ve APL grubu hastalardan 17'si (%94,4) ikinci konsolidasyon tedavisi aldı. İkinci konsolidasyon tedavisi alan APL dışı hastaya intermediate doz sitozin arabinozid (İDAC); APL grubu hastaların 13'üne (%76,5) ATRA+mitoksantron ve 4'üne (%23,5) ATRA+idarubicin verildi.

#### 4.5.1.3. Lökoforez uygulaması:

Tanı anında WBC değeri 100 bin/µL üzerinde olan 14 hastanın 7'sine lökoforez uygulandı. Lökoforez uygulanmasının mortalite artışına ve nükse etkisi olmadığı belirlendi (p=0,999) (Tablo 25). WBC değeri 100 bin/µL üzerinde olan hastalarda lökoforez uygulamasının OS üzerine etkisi incelendiğinde, lökoforez uygulanan hastaların medyan OS süresi 6 (%95 GA: 3,434-8,566) ay, lökoforez uygulanmayan hastaların OS süresi 15 (%95 GA: 4,735-25,265) ay olarak hesaplandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Log-rank=0,085; p=0,770).

***Tablo 25. WBC>100bin/µl olan hastalarda lökoforezin mortaliteye ve nükse etkisi (n:14)***

| | **Lökoferez var** | **Lökoferez yok** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Sağkalım** | | | |
| ***Yaşıyor*** | 2(%28,6) | 2(%28,6) | 0,999 |
| ***Ölüm*** | 5(%71,4) | 5(%71,4) | |
| **Nüks** | | | |
| ***Nüks var*** | 2(%28,6) | 1(%14,3) | 0,999 |
| ***Nüks yok*** | 5(%71,4) | 6(%85,7) | |

Fisher's Exact test.

## 4.6. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### 4.6.1. Remisyon İndüksiyon Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki 18 hasta remisyon indüksiyon tedavisi almadı. İndüksiyon tedavisi verilen 139 hastadan 91'inde (%65,5) tam yanıt görüldü. 2 hastada (%1,4) kısmi yanıt görülürken 26 hasta (%18,7) refrakter hastalık kabul edildi. 19 hasta (%13,7) aplazide iken kaybedildi.

APL dışı hastalarda toplamda 73 hastada (%62,9) tam yanıt sağlanırken, sitarabin+idarubisin (3+7) verilen hastaların %74,2'sinde, sitarabin+idarubisin (5+2) alan hastaların %50'sinde, düşük doz sitozin arabinozid (LDAC) alan hastaların %14,3'ünde tam yanıt sağlandı. APL dışı hastalarda en yüksek tam yanıt oranının sitarabin + idarubisin (3+7) verilen hastalarda olduğu görüldü (p<0,001*) (Tablo 26).

***Tablo 26. APL dışı hastalara remisyon indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları***

| İndüksiyon tedavisi, n (%) | Tam yanıt | Kısmi yanıt | Refrakter hastalık | Aplazide ölüm | Belirsiz nedenle ölüm |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sitarabin+daunorubisin (3+7)** | 0(%0) | 0(%0) | 0(%0) | 1(%50) | 1(%50) |
| **Sitarabin + idarubisin (3+7)** | 69(%74,2) | 1(%1,1) | 13(%14) | 10(%10,8) | 0(%0) |
| **Azasitidin** | 0(%0) | 0(%0) | 5(%83,3) | 1(%16,7) | 0(%0) |
| **Desitabin** | 0(%0) | 1(%50) | 1(%50) | 0(%0) | 0(%0) |
| **Sitarabin+idarubisin (5+2)** | 3(%50) | 0(%0) | 3(%50) | 0(%0) | 0(%0) |
| **Düşük doz sitozin arabinozid (LDAC)** | 1(%14,3) | 0(%0) | 3(%42,9) | 3(%42,9) | 0(%0) |
| **Toplam** | 73(%62,9) | 2(%1,7) | 25(%21,6) | 15(%12,9) | 1(%0,9) |

APL hastalarında toplamda 18 hastada (%78,3) tam yanıt sağlanırken, sitarabin+idarubisin (3+7) verilen hastaların tamamında (%100), ATRA+idarubicin alan hastaların %77,3'ünde tam yanıt sağlandı. APL hastalarında tedavi protokolüne göre tam yanıt oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,999) (Tablo 27).

*Tablo 27. APL hastalarına remisyon indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları*

| İndüksiyon tedavisi, n (%) | CR: tam yanıt | Refrakter hastalık | Aplazide ölüm |
|---|---|---|---|
| **Sitarabin + idarubisin (3+7)** | 1(%100) | 0(%0) | 0(%0) |
| **ATRA+idarubicin** | 17(%77,30) | 1(%4,5) | 4(%18,2) |
| **Toplam** | 18(%78,3) | 1(%4,3) | 4(%17,4) |

### 4.6.2. Hastaların Remisyon Zamanları

İndüksiyon tedavisi alan 139 hastanın 41'inde (%29,5) remisyon sağlanmazken, 91'inde (%65,5) remisyon indüksiyonunda, 6'sında (%4,3) reindüksiyonda ve 1'inde (%0,7) ikinci reindüksiyonda remisyon sağlandı. Remisyon indüksiyon sonrası remisyona giren 91 hastanın 27'sinde (%29,7) nüks görülürken, reindüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan 6 hastanın 5'inde (%83,3) nüks görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p=<0,001*). Cinsiyet ile remisyona girme zamanı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,163). Remisyona girmeyen hastaların yaş ortalaması (58,6±12,7) remisyon indüksiyonda remisyona giren hastalara göre (47±11,9) anlamlı daha yüksekti (p<0,001*). Hastaların remisyona girme zamanları Tablo 28'de değerlendirilmiştir.

*Tablo 28. Hastaların remisyona girme zamanlarının değerlendirilmesi*

| Değişkenler | Remisyon indüksiyonda | Reindüksiyonda | Remisyon yok | p |
|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | | | | |
| ***Kadın*** | 42(%46,2) | 1(%16,7) | 13(%31,7) | 0,163 |
| ***Erkek*** | 49(%53,8) | 5(%83,3) | 28(%68,3) | |
| **Nüks** | | | | |
| ***Nüks var*** | 27(%29,7)$^{a}$ | 5(%83,3)$^{b}$ | 0(%0)$^{c}$ | **<0,001*** |
| ***Nüks yok*** | 64(%70,3)$^{a}$ | 1(%16,7)$^{b}$ | 41(%100)$^{c}$ | |
| **Tanı yaşı** | 47±11,9$^{a}$ | 52,5±12,3$^{a,b}$ | 58,6±12,7$^{b}$ | **<0,001*** |

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. One-Way ANOVA, Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

### 4.6.3. Genel Tedavi Yanıtına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Hastaların genel tedavi yanıtı ile AML tipi (p=0,741), tanı anında blast oranı (p=0,916), WBC (p=0,336), trombosit (p=0,110), HGB (p=0,393), ferritin (p=0,723), sedimentasyon (p=0,285), CRP (p=0,360), B12 (p=0,259), LDH (p=0,613) ve ürik asit (p=0,463) arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Tam yanıt olan hastaların yaş ortalaması 47,8±11,6 yıl ve diğer grupların 53,7±14,1 yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008*). Tam yanıt sağlananlarda kadın hasta oranı (%50) diğer gruplara göre (%31) anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,022*). Tam yanıt sağlanan hastalarda mortalite oranı (%32,4) diğer gruplara göre (%94,4) istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0,001*). Tam yanıt sağlanan grupta iyi risk (%14,7 ve %1,4), diğer yanıtların olduğu grupta ise kötü risk (%49,3 ve %22,1) sınıflaması oranı daha yüksekti (p<0,001*). Grupların FLT3-ITD (p=0,238) ve RUNX1/RUNX1T1 (p=0,676) pozitifliği açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, tam yanıt PML-RARA pozitifliği (%19,1) diğer gruplara göre (%5,6) anlamlı daha yüksek tespit edildi (p=0,015*). Hastalarda genel tedavi yanıtı ile ilişkili faktörler Tablo 29'da verilmiştir.

*Tablo 29. Genel tedavi yanıtına etki eden faktörler*

| Değişkenler | CR tam yanıt | Diğer | p |
|---|---|---|---|
| **Yaş** | 47,8±11,6 | 53,7±14,1 | **0,008*** |
| **Kadın** | 34(%50) | 22(%31) | **0,022*** |
| **Erkek** | 34(%50) | 49(%69) | |
| **AML tipi** | | | |
| ***De novo*** | 63(%92,6) | 67(%94,4) | 0,741 |
| ***Sekonder*** | 5(%7,4) | 4(%5,6) | |
| **Mortalite** | | | |
| ***Sağ*** | 46(%67,6) | 4(%5,6) | **<0,001*** |
| ***Ölü*** | 22(%32,4) | 67(%94,4) | |
| **Tanı anında blast oranı** | 59(36-78,5) | 55(40-79) | 0,916 |
| **WBC** | | | |
| ***<30 bin/µL*** | 51(%75) | 48(%67,6) | 0,336 |
| ***>30 bin/µL*** | 17(%25) | 23(%32,4) | |
| **Trombosit** | | | |
| ***<25 bin/µL*** | 19(%27,9) | 29(%40,8) | 0,110 |
| ***>25 bin/µL*** | 49(%72,1) | 42(%59,2) | |
| **Hgb** | | | |
| ***<7 gr/dL*** | 14(%20,6) | 19(%26,8) | 0,393 |
| ***>7 gr/dL*** | 54(%79,4) | 52(%73,2) | |
| **Ferritin** | | | |
| ***<1000 ng/mL*** | 58(%85,3) | 59(%83,1) | 0,723 |
| ***>1000 ng/mL*** | 10(%14,7) | 12(%16,9) | |
| **Sedimentasyon** | | | |
| ***<100 mm/sa*** | 55(%80,9) | 52(%73,2) | 0,285 |
| ***>100 mm/sa*** | 13(%19,1) | 19(%26,8) | |
| **CRP** | | | |
| ***<20 mg/L*** | 34(%50) | 30(%42,3) | 0,360 |
| ***>20 mg/L*** | 34(%50) | 41(%57,7) | |
| **B12** | 421,5(219,5-822,5) | 308(153-732) | 0,259 |
| **LDH** | 420,5(286-661) | 444(261-791) | 0,613 |
| **Ürik asit** | 5,2(4,05-6,55) | 5,2(4-7) | 0,463 |
| **ELN risk sınıflaması** | | | |
| ***İyi*** | 10(%14,7)[a] | 1(%1,4)[b] | **<0,001*** |
| ***Orta*** | 43(%63,2)[a] | 35(%49,3)[a] | |
| ***Kötü*** | 15(%22,1)[a] | 35(%49,3)[b] | |
| **PML-RARA** | 13(%19,1) | 4(%5,6) | **0,015*** |
| **FLT3-ITD** | 2(%2,9) | 0(%0) | |
| **RUNX1/RUNX1T1** | 3(%4,4) | 2(%2,8) | |

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

### 4.6.4. Hastaların Son Klinik Durumları

Hastalar son durumlarına göre değerlendirildiğinde, 106 hastanın (%67,5) öldüğü, 22 hastada (%14) tedavi reddi olduğu ve 14 hastaya (%8,9) Allojenik nakil yapıldığı görüldü. Hastaların cinsiyetlerinin sağkalım (p=0,847), tedavi reddi (p=0,908) ve allojenik nakil yapılması (p=0,948) üzerine etkisi olmadığı saptandı. Ex olan hastalarda yaş ortalaması (56,7±14,9) yaşayanlara göre (45,5±12,4) anlamlı daha yüksek bulundu (p<0,001*). Tedavi reddi olan hastaların yaş ortalaması 60,7±18,6 yıl, olmayanların 51,8±14,1 yıl olup, tedavi reddi olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,043*). Allojenik nakil yapılmayan hastaların yaş ortalaması (54,2±14,8) yapılanlara göre (41,4±12,2) istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,002*) (Tablo 30).

***Tablo 30. Hastaların son klinik durumları***

| Durum | Tüm hastalar | Kadın | Erkek | Ortalama Yaş | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sağkalım** | | | | | |
| ***Yaşıyor*** | 51(%32,5) | 22(%33,3) | 29(%31,9) | 45,5±12,4 | **<0,001*** |
| ***Ölüm*** | 106(%67,5) | 44(%66,7) | 62(%68,1) | 56,7±14,9 | |
| **Tedavi reddi** | | | | | |
| ***Var*** | 22(%14) | 9(%13,6) | 13(%14,3) | 60,7±18,6 | **0,043*** |
| ***Yok*** | 135(%86) | 57(%86,4) | 78(%85,7) | 51,8±14,1 | |
| **Allojenik nakil** | | | | | |
| ***KİT yapıldı*** | 14(%8,9) | 6(%9,1) | 8(%8,8) | 41,4±12,2 | **0,002*** |
| ***KİT yapılmadı*** | 143(%91,1) | 60(%90,9) | 83(%91,2) | 54,2±14,8 | |

Student's t-test, Pearson ki-kare test.

## 4.7. AML VE TEDAVİ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Çalışmamızdaki 61 hastada (%38,9) AML ve tedavi ilişkili komplikasyon görülmezken, 96 hastada (%61,1) komplikasyon geliştiği belirlendi. Komplikasyon gelişen hastaların 59'u erkek (%61,5) gelişmeyenlerin 32'si erkek (%52,5) olup fark anlamlı bulunmadı (p=0,266). Komplikasyon görülen hastaların ortalama tanı yaşı 57,68±14,82 iken komplikasyon görülmeyen hastaların ortalama yaşı 55,34±17,37 yıl olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=0,157).

50 hastada (%31,8) invaziv mantar enfeksiyonu, 23 hastada (%14,6) sepsis, 7 hastada (%4,5) intrakranial kanama, 4 hastada (%2,5) gastrointestinal kanama, 3 hastada (%1,9) SSS tutulumu, 2 hastada (%1,3) vaginal kanama, 2 hastada (%1,3) ATRA sendromu, 2 hastada (%1,3) hepatosplenik kandidiyazis, 2 hastada (%1,3) göz içi kanama ve 1 hastada (%0,6) orbital selülit görüldü.

### 4.7.1. Kanama

Hastalar kanama türlerine göre incelendiğinde, 7 hastada (%46,7) intrakranial kanama, 4 hastada (%26,7) gastrointestinal kanama, 2 hastada (%13,3) vaginal kanama ve 2 hastada (%13,3) göz içi kanama görüldü. Kanama geçiren hastaların tanı anındaki trombosit değerleri incelendiğinde, 3 hastada sınıf 2 trombositopeni, 9 hastada sınıf 3 trombositopeni ve 3 hastada sınıf 4 trombositopeni mevcuttu.

### 4.7.2. Sepsis

Çalışmamızdaki 23 hastada (%14,6) sepsis izlendi. Sepsis geçiren hastaların tanı anındaki lökosit değerleri incelendiğinde, 3 hastada sınıf 2 ve 1 hastada sınıf 3 lökopeni bulundu. Hastaların tanı anındaki nötrofil değerleri incelendiğinde, 3 hastada sınıf 1, 2 hastada sınıf 2, 2 hastada sınıf 3 ve 2 hastada sınıf 4 nötropeni mevcuttu.

### 4.7.3. Sekonder Enfeksiyon

Çalışmamızdaki 43 hastada (%27,4) sekonder enfeksiyon olmadığı ve 114 hastada (%72,6) sekonder enfeksiyon geliştiği görüldü. Sekonder enfeksiyon gelişen

hastaların 55'inde (%48,2) pnömoni, 11'inde (%9,6) perianal abse, 4'ünde (%3,5) sinüzit, 4'ünde (%3,5) kolesistit, 4'ünde (%3,5) üriner sistem enfeksiyonu, 4'ünde (%3,5) perianal fistül, 4'ünde (%3,5) katater enfeksiyonu ve 4'ünde (%3,5) tromboflebit mevcuttu (Tablo 31).

***Tablo 31. Hastaların sekonder enfeksiyonlarının değerlendirilmesi***

| Enfeksiyon türleri | n | % |
|---|---|---|
| **Pnömoni** | 55 | 48,2 |
| **Perianal abse** | 12 | 10,4 |
| **Perianal fistül** | 4 | 3,5 |
| **Kateter enfeksiyonu** | 4 | 3,5 |
| **Tromboflebit** | 4 | 3,5 |
| **Sinüzit** | 4 | 3,5 |
| **Üriner sistem enfeksiyon** | 4 | 3,5 |
| **Kolesistit** | 4 | 3,5 |
| **Yumuşak doku absesi** | 3 | 2,6 |
| **Eksternal otit** | 2 | 1,8 |
| **Salmonella enteriti** | 2 | 1,8 |
| **Derin ven trombozu** | 2 | 1,8 |
| **Ağız içinde herpetik lezyonlar** | 2 | 1,8 |
| **Bartholin bezi absesi** | 2 | 1,8 |
| **Tiflit** | 2 | 1,8 |
| **Kriptik tonsillit** | 1 | 0,9 |
| **Akut pankreatit** | 1 | 0,9 |
| **Opere fungus topu** | 1 | 0,9 |
| **Splenik abse** | 1 | 0,9 |
| **Dalak enfarktı** | 1 | 0,9 |
| **Viral hepatit** | 1 | 0,9 |
| **Kronik hbv enfeksiyonu üzerine akut alevlenme** | 1 | 0,9 |
| **Pyelonefrit** | 1 | 0,9 |
| **Mastoidit** | 1 | 0,9 |
| **Bursit** | 1 | 0,9 |
| **Toplam olay** | 114 | 72,6 |

Çalışmamızdaki 73 hastanın (%46,5) kan kültüründe üreme yoktu. 24 hastada (%15,3) *klebsiella,* 18 hastada (%11,5) *E. coli,* 9 hastada (%5,7) *Staf hominis* ve 8 hastada (%5,1) *Pseudomonas aeruginosa* üremesi mevcuttu.

Çalışmamızdaki 133 hastanın (%84,7) katater kültüründe üreme izlenmedi. 8 hastada (%5,1) *Staf epidermidis,* 5 hastada (%3,2) *Klebsiella,* 4 hastada (%2,5) *Staf hominis* ve 2 hastada (%1,3) gsbl pozitif *E coli* üremesi bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki 121 hastanın (%77,1) idrar kültüründe üreme gözlenmezken, 17 hastada (%10,8) *E. coli,* 5 hastada (%3,2) *Klebsiella pneumonia,* 3 hastada (%1,9) *Klebsiella pneumonia* ve esbl pozitif *e coli* ve 3 hastada (%1,9) *Enterokok faecium* mevcuttu.

Çalışmamızdaki 146 hastanın (%93) abse kültüründe üreme yoktu. 2 hastada (%1,3) perianal abse drenajında *E. coli* ve 2 hastada (%1,3) aksilladaki abseden alınan kültürde *staf. aureus* gözlendi.

Çalışmamızdaki 108 hastanın (%68,8) balgam kültüründe üreme görülmezken, 17 hastada (%10,8) *Klebsiella pneumonia,* 5 hastada (%3,2) *Acinetobakter baumanni* ve 5 hastada (%3,2) *Enterococcus faecalis* izlendi.

Çalışmamızdaki 1 hastanın burun kültüründe *Pseudomonas aeruginosa,* 1 hastanın plevra kültüründe *Candida kefyr*, 1 hastanın BOS kültüründe *Staf epidermidis* ve 1 hastanın kulak kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi mevcuttu.

Çalışmamızdaki 147 hastanın (%93,6) gayta kültüründe üreme yoktu. 6 hastada (%3,8) *C. Difficile,* 3 hastada (%1,9) *Klebsiella* ve 1 hastada (%0,6) *Salmonella enterica* izlendi (Tablo 32).

*Tablo 32. Hastaların kültür üremesi sonuçları*

| Üreme türleri | n | % |
|---|---|---|
| **Kan kültürü** | | |
| *Üreme yok* | 73 | 46,5 |
| *Klebsiella* | 24 | 15,3 |
| *Esbl pozitif e coli* | 10 | 6,4 |
| *Staf hominis* | 9 | 5,7 |
| *Esbl negatif e coli* | 8 | 5,1 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 8 | 5,1 |
| *Staf aureus* | 5 | 3,2 |
| *Staf epidermidis* | 5 | 3,2 |
| *Acinetobakter baumanni* | 2 | 1,3 |
| *Staf hemaliticus* | 2 | 1,3 |
| *Brucella spp.* | 1 | 0,6 |
| *Enterokok faecicum* | 1 | 0,6 |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 0,6 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 1 | 0,6 |
| *Streptococcus haemolyticus* | 1 | 0,6 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 1 | 0,6 |
| *Serratia marcescens* | 1 | 0,6 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 0,6 |
| *Candida albicans* | 1 | 0,6 |
| *Candida tropicalis* | 1 | 0,6 |
| **Katater kültürü** | | |
| *Üreme yok* | 133 | 84,7 |
| *Staf epidermidis* | 8 | 5,1 |
| *Klebsiella* | 5 | 3,2 |
| *Staf hominis* | 4 | 2,5 |
| *Gsbl pozitif E coli* | 2 | 1,3 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 0,6 |
| *Candida albicans* | 1 | 0,6 |
| *Enterococcus faecalis* | 1 | 0,6 |
| *Acinetobacter baumanni* | 1 | 0,6 |
| *Staphylococcus lentus* | 1 | 0,6 |
| **İdrar kültürü** | | |
| *Üreme yok* | 121 | 77,1 |
| *Esbl pozitif e coli* | 12 | 7,6 |
| *Esbl negatif e coli* | 5 | 3,2 |
| *Klebsiella pneumonia* | 5 | 3,2 |
| *Klebsiella pneumonia ve gsbl pozitif e coli* | 3 | 1,9 |

| Üreme türleri | n | % |
|---|---|---|
| **İdrar kültürü** | | |
| ***Enterokok faecium*** | 3 | 1,9 |
| ***Streptococcus agalactiae*** | 2 | 1,3 |
| ***Candida tropicalis*** | 2 | 1,3 |
| ***Staf aureus*** | 1 | 0,6 |
| ***Klebsiella oxytoca*** | 1 | 0,6 |
| ***Proteus mirabilis*** | 1 | 0,6 |
| ***Ureaplasma urealyticum*** | 1 | 0,6 |
| **Abse kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 146 | 93,0 |
| ***Diğer abse kültüründe Staf aureus*** | 2 | 1,3 |
| ***Perianal abse drenajında E coli*** | 2 | 1,3 |
| ***Perianal abse drenajında Klebsiella*** | 2 | 1,3 |
| ***Diğer abse kültüründe Klebsiella*** | 1 | 0,6 |
| ***Genital bölge abse kx Pseudomonas aeruginosa*** | 1 | 0,6 |
| ***Perianal abse drenajında Pseudomonas*** | 1 | 0,6 |
| ***Ağız içi yara kx Klebsiella pneumonia*** | 1 | 0,6 |
| ***Perianal abse drenajında Enterococ faecalis*** | 1 | 0,6 |
| **Balgam kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 108 | 68,8 |
| ***Klebsiella pneumonia*** | 17 | 10,8 |
| ***Acinetobakter baumanni*** | 5 | 3,2 |
| ***Enterococcus faecalis*** | 5 | 3,2 |
| ***Stenotrophomonas maltophilia*** | 4 | 2,5 |
| ***Gsbl pozitif E coli*** | 3 | 1,9 |
| ***Pseudomonas ve S. Maltophilia*** | 3 | 1,9 |
| ***Pseudomonas aeruginosa*** | 3 | 1,9 |
| ***Candida albicans*** | 2 | 1,3 |
| ***Enterobacter aerogenes*** | 1 | 0,6 |
| ***Serratia rubidaea*** | 1 | 0,6 |
| ***Candida krusei*** | 1 | 0,6 |
| ***Serratia marcescens*** | 1 | 0,6 |
| ***Klebsiella oxytoca ve S. Maltophilia*** | 1 | 0,6 |

| Üreme türleri | n | % |
|---|---|---|
| **Balgam kültürü** | | |
| ***Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobakter baumanni*** | 1 | 0,6 |
| **Burun kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 156 | 99,4 |
| ***Pseudomonas aeruginosa*** | 1 | 0,6 |
| **Plevra kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 156 | 99,4 |
| ***Candida kefyr*** | 1 | 0,6 |
| **BOS kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 156 | 99,4 |
| ***Staf epidermidis*** | 1 | 0,6 |
| **Kulak akıntı kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 156 | 99,4 |
| ***Pseudomonas aeruginosa*** | 1 | 0,6 |
| **Gayta kültürü** | | |
| ***Üreme yok*** | 147 | 93,6 |
| ***C. Difficile*** | 6 | 3,8 |
| ***Klebsiella*** | 3 | 1,9 |
| ***Salmonella enterica*** | 1 | 0,6 |

### 4.7.4. İnvaziv Mantar Enfeksiyonu

Çalışmamızdaki 50 hastada (%31,8) invaziv mantar enfeksiyonu görüldü. 2 hastada (%1,3) hepatosplenik kandidiyazis, 1 hastada mukor enfeksiyonu gözlenirken 55 hastada (%35) antifungal kullanımı gözlendi.

### 4.7.5. ATRA sendromu

Çalışmamızdaki 2 hastada ATRA sendromu görüldü. APL tanılı hastalarda ATRA sendromu görülme oranı %8,3'tü.

### 4.7.6. SSS Tutulumu

Çalışmamızdaki 3 hastada (%1,9) SSS tutulumu saptandı. Bu hastaların ortanca yaşı 49,7 (30,5-71,8) idi. Hastalarda medyan yaş 53 (min-maks: 39-65) yıl

olarak hesaplandı. Hastalar FAB sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, 3 hasta APL grubundaydı. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde, 1 hasta orta risk grubundayken, 2 hasta kötü risk grubundaydı. 2 hastada (%1,3) leptomeningeal tutulum mevcuttu ve 1 hastaya radyoterapi yapıldı.

#### 4.7.7. Febril Nötropeni

Çalışmamızdaki 21 hastada (%13,4) febril nötropeni atağı görülmezken, 50 hastada (%31,8) indüksiyon sırasında ve 86 hastada (%54,8) indüksiyon ve konsolidasyonda febril nötropeni atağı gelişti. Ortalama atak sayısı 2,51±1,3 olarak bulundu.

#### 4.7.8. DİK (Dissemine İntravasküler Koagülasyon)

Çalışmamızdaki 124 hastada (%79) dissemine intravasküler koagülasyon görülmezken 33 hastada (%21) dissemine intravasküler koagülasyon izlendi. Bu 33 hastanın 6'sında (%18) FEN atağı görülmedi. FEN atağı görülmeyen 21 hastanın 6'sında (%28) DIC görüldü.

#### 4.7.9. Diğer

Çalışmamızdaki 1 hasta (%0,6) ileus nedeniyle opere edilirken 1 hasta (%0,6) perianal fissür nedeniyle opere edildi. 21 hastada (%13,4) akut böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı mevcuttu. 2 hastaya (%1,3) Cytosorb, 2 hastaya (%1,3) plazma exchange yapılırken, 5 hastaya (%3,2) IVIG verildi. 1 hastada (%0,6) AML deri tutulumu, 2 hastada (%1,3) juguler ven trombozu, 1 hastada (%0,6) katater ucu trombüs ve 15 hastada (%9,6) zona zoster enfeksiyonu, 2 hastada (%1,2) covid pnömonisi bulunmaktaydı.

### 4.8. NÜKS OLGULAR

Çalışmamızdaki 32 hastada (%20,4) nüks gelişti. Nüks gelişen hastaların yaş ortalaması 47,91±13,45 ve gelişmeyenlerin 54,4±15,18 yıldı. Nüks görülmeyen

hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,029*). Nüks gelişen 28 hastanın (%87,5) öldüğü görüldü. Nüks gelişen hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,007*). Nüks görülen hastaların 30'u (%93,8) de novo AML ve 2'si (%6,2) sekonder AML'ydi (p=0,999).

Nüks eden hastalar risk gruplarına göre sınıflandırıldığında, 1 hasta (%3,1) iyi, 22 hasta (%68,8) orta ve 9 hasta (%28,1) kötü risk grubundaydı. ELN risk sınıflaması ile nüks arasındaki ilişki anlamlı değildi (p=0,088).

Nüks gelişen hastalar FAB gruplarına göre değerlendirildiğinde, 28 hasta (%87,5) APL dışı ve 4 hasta (%12,5) APL grubundaydı ve FAB sınıflamasının nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı (p=0,786).

### 4.8.1. Nüks Zamanı

Hastaların medyan nüks zamanı 10 (2-48) aydı. Nüks; 0-3 ay arasında 3 hastada (%9,3), 3-6 ay arasında 5 hastada (%15,6), 6-12 ay arası 13 hastada (%40) görüldü.

### 4.8.2. Nüks Tedavisi Ve Kurtarma Tedavisi Yanıtı

Çalışmamızdaki 27 hastanın nüks sonrası tedavi aldığı görüldü. 2. kez nüks gelişen 2 hasta bulunmaktaydı. Bir hastada 15. ayda diğer hastada 25. ayda nüks gelişti. Hastaların birinin tedavi yanıtı refrakter iken diğeri tam yanıttı.

APL dışı hastaların 23'üne nüks sonrası kurtarma tedavisi verildi. 11 hastaya (%47,8) FLAG (fludarabin+sitozinarabinozide), 9 hastaya (%39,1) FLAG-İDA (fludarabin+sitozinarabinozide+idarubisin), 1 hastaya (%4,3) FLAG-İDA, azasitidin, mitoksantron-etoposid ve 2 hastaya (%8,7) FLAG, sonrasında vidaza verildi. FLAG (fludarabin+sitozinarabinozide) verilen 5 hastada tam yanıt sağlanırken, FLAG-İDA (fludarabin+sitozinarabinozide+idarubisin) verilen 4 hastada ve FLAG sonrası vidaza verilen 2 hastada tam yanıt sağlandı (Tablo 33).

*Tablo 33. APL dışı hastalarda nüks sonrası kurtarma tedavisinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları*

| Verilen tedavi, n (%) | Hasta sayısı | Tam yanıt | Kısmi yanıt | Refrakter hastalık |
|---|---|---|---|---|
| **FLAG (fludarabin+sitozinarabinozide)** | 11(%47,8) | 5(%45,5) | 0(%0) | 6(%54,5) |
| **FLAG-İDA (fludarabin+sitozinarabinozide+idarubisin)** | 9(%39,1) | 4(%36,4) | 0(%0) | 5(%45,5) |
| **FLAG-İDA, azasitidin,mitoksantron-etoposid** | 1(%4,3) | 0(%0) | 1(%100) | 0(%0) |
| **FLAG, vidaza** | 2(%8,7) | 2(%18,2) | 0(%0) | 0(%0) |

APL tanılı hastalarda 4 kişiye nüks sonrası kurtarma tedavisi verildi. 1 hastaya FLAG (fludarabin+sitozinarabinozide), 1 hastaya ATRA+Arsenik trioksit ve 2 hastaya ATRA+sitarabin+idarubisin (3+7) uygulanırken 4 hastada tam yanıt sağlandı (Tablo 34).

*Tablo 34. APL hastalarında nüks sonrası kurtarma tedavisinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları*

| Verilen tedavi, n (%) | Hasta sayısı | Tam yanıt |
|---|---|---|
| **FLAG (fludarabin+sitozinarabinozide)** | 1(%25) | 1(%25) |
| **ATRA+Arsenik trioksit** | 1(%25) | 1(%25) |
| **ATRA+sitarabin+idarubisin (3+7)** | 2(%50) | 2(%50) |

### 4.8.3. Nükse Etki Eden Faktörler

Hastalarda nüksü etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 35'te sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda genel tedavi yanıtı, invaziv mantar enfeksiyonu, total protein, albümin ve LDH nüks için risk faktörü olarak belirlendi. Tek değişkenli analizler sonucunda p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Buna göre, diğer tedavi yanıtları (HR:142,541; %95 CI: 17,533-1158,867; p<0,001*), invaziv mantar enfeksiyonu (HR:2,629; %95 CI: 1,096-6,303; p=0,030*) ve tanı anındaki LDH değerinin (HR:1,001; %95 CI: 1-1,002; p=0,023*) nüks gelişimi pozitif yönde etkilediği saptandı.

***Tablo 35. Nüks ile ilişkili faktörler***

| | Tek değişkenli | | Çok değişkenli | |
|---|---|---|---|---|
| **Değişkenler** | **HR (%95 GA)** | **p** | **HR (%95 GA)** | **p** |
| **Yaş >65** | 0,399(0,095-1,676) | 0,210 | | |
| **Erkek cinsiyet** | 1,598(0,753-3,39) | 0,222 | | |
| **De novo AML** | 1,461(0,348-6,135) | 0,605 | | |
| **APL** | 0,524(0,183-1,502) | 0,229 | | |
| **Tedavi yanıtı** | | | | |
| ***CR tam yanıt*** | Referans | - | Referans | - |
| ***Diğer*** | 86,774(11,64-646,81) | **<0,001*** | 142,54(17,5-1158,8) | **<0,001*** |
| **1.indüksiyon yanıtı** | | | | |
| ***CR tam yanıt*** | Referans | - | | |
| ***Diğer*** | 1,316(0,501-3,458) | 0,577 | | |
| **İnvaziv mantar enfeksiyonu** | 2,475(1,217-5,034) | **0,012*** | 2,629(1,096-6,303) | **0,030*** |
| **İntrakranial kanama** | - | - | | |
| **Sepsis** | 2,062(0,72-5,906) | 0,178 | | |
| **SSS tutulumu** | 2,063(0,49-8,687) | 0,323 | | |
| **PML-RARA pozitifliği** | 0,476(0,144-1,572) | 0,223 | | |
| **FLT3-ITD pozitifliği** | 0,717 (0,423-6,975) | - | | |
| **RUNX1/RUNX1T1 pozitifliği** | 0,816(0,111-5,988) | 0,841 | | |
| **Lökositoz** | | | | |
| ***<4 bin*** | Referans | - | | |
| ***4-10 bin*** | 0,737(0,246-2,212) | 0,587 | | |
| ***10-50 bin*** | 1,422(0,607-3,331) | 0,417 | | |
| ***50-100 bin*** | 0,895(0,193-4,155) | 0,887 | | |
| ***>100 bin*** | 1,142(0,309-4,222) | 0,842 | | |
| **Lökopeni** | | | | |
| ***Yok*** | Referans | - | | |
| ***Sınıf 1*** | 1,34(0,509-3,531) | 0,553 | | |
| ***Sınıf 2*** | 0,574(0,077-4,268) | 0,587 | | |
| ***Sınıf 3*** | 0,748(0,224-2,497) | 0,637 | | |
| **Nötropeni** | | | | |
| ***Yok*** | Referans | - | | |
| ***Sınıf 1*** | 2,372(0,783-7,192) | 0,127 | | |
| ***Sınıf 2*** | 1,598(0,619-4,125) | 0,332 | | |
| ***Sınıf 3*** | 0,775(0,224-2,69) | 0,689 | | |
| ***Sınıf 4*** | 0,484(0,16-1,459) | 0,197 | | |
| **Tombositopeni** | | | | |
| ***Yok*** | Referans | - | | |
| ***Sınıf 1*** | 3,488(0,361-33,733) | 0,281 | | |
| ***Sınıf 2*** | 4,906(0,619-38,865) | 0,132 | | |
| ***Sınıf 3*** | 2,274(0,288-17,981) | 0,436 | | |
| ***Sınıf 4*** | 4,557(0,582-35,667) | 0,149 | | |
| **CRP >20 mg/L** | 1,868(0,909-3,838) | 0,089 | 1,169(0,481-2,837) | 0,731 |
| **Sedimentasyon >100 mm/sa** | 1,822(0,84-3,951) | 0,129 | | |
| **Monosit** | 1,191(0,879-1,614) | 0,258 | | |
| **Lenfosit** | 0,938(0,523-1,683) | 0,831 | | |
| **Total protein** | 1,056(1,013-1,1) | **0,010*** | 1,09(0,77-1,545) | 0,627 |
| **Albümin** | 1,102(1,006-1,207) | **0,036*** | 0,853(0,432-1,684) | 0,647 |
| **LDH** | 1,001(1-1,001) | **0,034*** | 1,001(1-1,002) | **0,023*** |
| **Ürik asit** | 0,97(0,843-1,115) | 0,666 | | |

| | Tek değişkenli | | Çok değişkenli | |
|---|---|---|---|---|
| **Değişkenler** | **HR (%95 GA)** | **p** | **HR (%95 GA)** | **p** |
| **B12** | 1(0,999-1,001) | 0,408 | | |
| **Folik asit** | 0,904(0,799-1,022) | 0,106 | | |

Tek değişkenli analizlerde p<0,1 olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

Verilen indüksiyon tedavilerinin nükse etkisi değerlendirildiğinde, verilen remisyon indüksiyonu ve reindüksiyon tedavi protokolüne göre nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlendi (p=0,234 ve p=0,340) (Tablo 36).

***Tablo 36. İndüksiyon tedavisi ve nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi***

| | | Nüks | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tedavi zamanı** | **KT, n (%)** | **Yok** | **Var** | **p** |
| **Remisyon indüksiyonu** | Sitarabin + daunorubisin (3+7) | 2(%100) | 0(%0) | 0,234 |
| | Sitarabin + idarubisin (3+7) | 66(%70,2) | 28(%29,8) | |
| | Azasitidin | 6(%100) | 0(%0) | |
| | Desitabin | 2(%100) | 0(%0) | |
| | Sitarabin+idarubisin (5+2) | 6(%100) | 0(%0) | |
| | ATRA+idarubicin | 18(%81,8) | 4(%18,2) | |
| | Düşük doz sitozin arabinozid (LDAC) | 7(%100) | 0(%0) | |
| **Reindüksiyon** | Azasitidin (vidaza) | 4(%100) | 0(%0) | 0,340 |
| | Sitarabin+idarubisin (5+2) | 2(%100) | 0(%0) | |
| | FLAG: fludarabin+sitozin arabinozide | 5(%50) | 5(%50) | |
| | FLAG-ida:fludarabin+sitozin arabinozide+idarubisin | 2(%100) | 0(%0) | |
| | Sitarabin+idarubisin (3+7) | 2(%100) | 0(%0) | |
| | Desitabin | 1(%100) | 0(%0) | |

Fisher's Exact test.

Konsolidasyon tedavisi ile nüks arasındaki ilişki incelendiğinde, birinci konsolidasyon tedavisi ile nüks arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,277). İkinci konsolidasyon tedavisinde ATRA+idarubicin verilen hastalarda nüks oranının anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (p=0,019*) (Tablo 37).

*Tablo 37. Konsalidasyon tedavisi ve nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi*

| | | Nüks | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tedavi zamanı** | **KT, n (%)** | **Yok** | **Var** | **p** |
| **1. konsolidasyon** | Yüksek doz sitarabin (HIDAC) | 34(%58,6) | 24(%41,4) | 0,277 |
| | İntermediate doz sitarabin (İDAC) | 13(%81,3) | 3(%18,8) | |
| | ATRA+idarubicin | 13(%76,5) | 4(%23,5) | |
| | Düşük doz sitozin arabinozid (LDAC) | 2(%100) | 0(%0) | |
| **2. konsolidasyon** | ATRA+mitoksantron | 12(%92,3)[a] | 1(%7,7)[a] | **0,019*** |
| | ATRA+idarubicin | 1(%25)[b] | 3(%75)[b] | |
| | İntermediate doz sitozin arabinozid (İDAC) | 1(%100)[a] | 0(%0)[a] | |

Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Konsolidasyon tedavisinde uygulanan protokolün kaç kür verildiği ile nüks arasındaki ilişki incelendiğinde, nüks varlığına göre HİDAC (p=0,103) ve İDAC (p=0,121) sayıları açısından anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 38).

*Tablo 38. Konsalidasyon sayısı ve nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi*

| | Nüks | | |
|---|---|---|---|
| **Konsolidasyon sayısı, medyan (IQR)** | **Yok** | **Var** | **p** |
| **HİDAC** | 4(3-4) | 3,5(2-4) | 0,103 |
| **İDAC** | 4(3-4) | 2(1-3) | 0,121 |
| **LDAC** | 5(3-6) | - | - |
| **Desitabin** | 4(4-4) | - | - |
| **Vidaza** | 3,5(2-4) | - | - |

Mann-Whitney U test.

### 4.9. MORTALİTE

Çalışmamızdaki 106 hasta (%67,5) çeşitli nedenlerle öldü. Ölen hastaların 44'ü kadın (%41,5) ve 62'si (%58,5) erkekti. Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,847). Ölen hastaların yaş ortalaması 56,72±14,89 ve sağ olan hastaların yaş ortalaması 45,51±12,37 yıldı. Ölen hastaların yaş ortalaması anlamlı daha yüksekti (p<0,001*).

Hastaların ölüm zamanına göre dağılımı incelendiğinde, 10 hastada (%9,4) tedavi reddi olduğu, 28 hastanın (%26,4) KT almadan önce ve 68 hastanın (%64,2) KT aldıktan sonra öldüğü saptandı. Cinsiyet ile ölüm zamanı arasında anlamlı bir

ilişki bulunmadı (p=0,645). KT aldıktan sonra ölen hastaların yaş ortalaması tedavi reddi olan ve KT almadan ölen hastalara göre anlamlı daha düşük izlendi (p=0,004*).

***Tablo 39. Mortalite zamanının değerlendirilmesi (n:106)***

| Zaman | Tüm hastalar | Kadın | Erkek | p | Ortalama Yaş | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tedavi reddi** | 10(%9,4) | 5(%11,4) | 5(%8,1) | 0,645 | 67±22,3[a] | **0,004*** |
| **KT almadan önce** | 28(%26,4) | 13(%29,5) | 15(%24,2) | | 61,1±12,4[a] | |
| **KT aldıktan sonra** | 68(%64,2) | 26(%59,1) | 42(%67,7) | | 53,4±13,6[b] | |

One-Way ANOVA, Pearson ki-kare test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Verilen indüksiyon tedavileri ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, reindüksiyon tedavi protokollerine göre mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,595). Remisyon indüksiyon tedavisinde ATRA+idarubicin alan hastalarda mortalite oranının daha düşük olduğu görüldü (p=0,001*) (Tablo 40).

***Tablo 40. İndüksiyon tedavisi ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi***

| | | Mortalite | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tedavi zamanı** | **KT, n (%)** | **Yok** | **Var** | **p** |
| **Remisyon indüksiyonu** | Sitarabin + daunorubisin (3+7) | 0(%0)[a] | 2(%100)[a] | **0,001*** |
| | Sitarabin + idarubisin (3+7) | 34(%36,2)[a,b] | 60(%63,8)[a,b] | |
| | Azasitidin | 0(%0)[a] | 6(%100)[a] | |
| | Desitabin | 0(%0)[a] | 2(%100)[a] | |
| | Sitarabin+idarubisin (5+2) | 1(%16,7)[a,b] | 5(%83,3)[a,b] | |
| | ATRA+idarubicin | 15(%68,2)[b] | 7(%31,8)[b] | |
| | Düşük doz sitozin arabinozid (LDAC) | 0(%0)[a] | 7(%100)[a] | |
| **Reindüksiyon** | Azasitidin | 0(%0) | 4(%100) | 0,595 |
| | Sitarabin+idarubisin (5+2) | 1(%50) | 1(%50) | |
| | FLAG: fludarabin+sitozin arabinozide | 1(%10) | 9(%90) | |
| | FLAG-ida:fludarabin+sitozin arabinozide+idarubisin | 0(%0) | 2(%100) | |
| | Sitarabin+idarubisin (3+7) | 0(%0) | 2(%100) | |
| | Desitabin | 0(%0) | 1(%100) | |

Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Verilen konsolidasyon tedavileri ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ikinci konsolidasyon tedavi protokolleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmezken (p=0,267), ATRA+idarubicin alan hastalarda mortalite oranı anlamlı daha düşüktü (p=0,015*) (Tablo 41).

***Tablo 41. Konsalidasyon tedavisi ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi***

| | | Mortalite | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tedavi zamanı** | **KT, n (%)** | **Yok** | **Var** | **p** |
| **1. konsolidasyon** | Yüksek doz sitarabin(HİDAC) | 26(%44,8)[a,b] | 32(%55,2)[a,b] | **0,015*** |
| | İntermediate doz sitarabin (İDAC) | 8(%50)[a,b] | 8(%50)[a,b] | |
| | ATRA+idarubicin | 14(%82,4)[a] | 3(%17,6)[a] | |
| | Düşük doz sitozin arabinozid (LDAC) | 0(%0)[b] | 2(%100)[b] | |
| **2. konsolidasyon** | ATRA+mitoksantron | 12(%92,3) | 1(%7,7) | 0,267 |
| | ATRA+idarubicin | 2(%50) | 2(%50) | |
| | İntermediate doz sitozin arabinozid (İDAC) | 1(%100) | 0(%0) | |

Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Hastalarda nüks ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında, tüm hastalarda nüks olan hastaların %87,5'inin ve nüks olmayan hastaların %62,4'ünün öldüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,007*). APL dışı hastalarda, nüks olan hastaların %89,3'ü ve nüks olmayan hastaların %69,5'i öldü. Nüks olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,035*). APL hastalarında, nüks olan hastalarda mortalite oranı (%75) nüks olmayan hastalara göre (%25) daha yüksek gözlense de anlamlı bulunmadı (p=0,091) (Tablo 42).

*Tablo 42. Nüks ile mortalite arasındaki ilişki*

| Mortalite, n (%) | Nüks yok | Nüks var | p |
|---|---|---|---|
| **Tüm hastalar** | | | |
| ***Yok*** | 47(%37,6) | 4(%12,5) | **0,007*** |
| ***Var*** | 78(%62,4) | 28(%87,5) | |
| **APL dışı** | | | |
| ***Yok*** | 32(%30,5) | 3(%10,7) | **0,035*** |
| ***Var*** | 73(%69,5) | 25(%89,3) | |
| **APL** | | | |
| ***Yok*** | 15(%75) | 1(%25) | 0,091 |
| ***Var*** | 5(%25) | 3(%75) | |

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

### 4.9.1. Mortalite Nedenleri

En sık gözlenen ölüm nedenleri %49 ile diğer nedenler ve %31,8 ile invaziv mantar enfeksiyonuydu. Ölüm nedeni ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,174). Benzer şekilde, cinsiyete göre ölüm nedenlerinin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (p=0,456). Tablo 43'te hastaların mortalite nedenlerine ilişkin bulgular verilmiştir.

*Tablo 43. Hastaların mortalite nedenleri*

| | Ölüm nedeni | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Faktörler** | **Sepsis** | **İnvaziv mantar enf.** | **İntrakranial kanama** | **Diğer** | **p** |
| **Yaş** | 57(40-65) | 49(43-57) | 59(52-72) | 53(43-67) | 0,174 |
| **Cinsiyet** | | | | | |
| ***Kadın*** | 8(%12,1) | 18(%27,3) | 4(%6,1) | 36(%54,5) | 0,456 |
| ***Erkek*** | 15(%16,5) | 32(%35,2) | 3(%3,3) | 41(%45,1) | |
| **Toplam** | 23(%14,6) | 50(%31,8) | 7(%4,5) | 77(%49) | - |

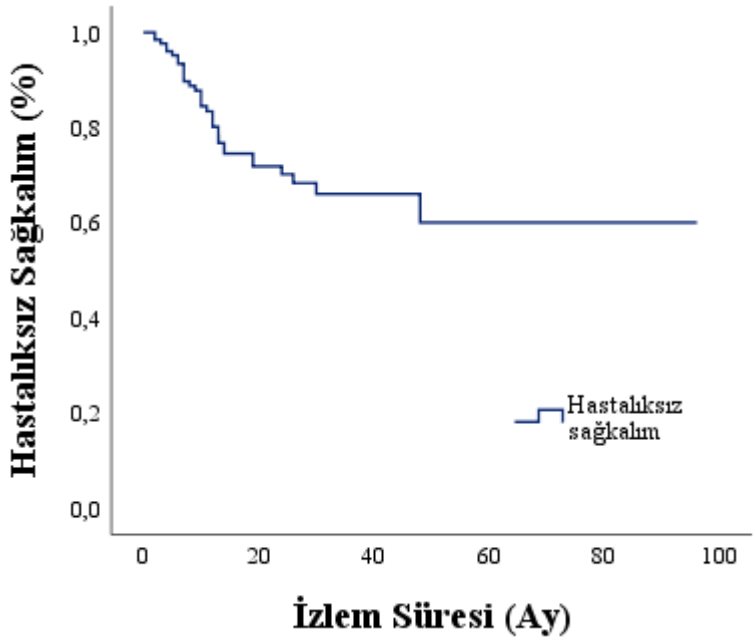
Bulgular medyan (IQR) veya n (%) ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test, Fisher's Exact test.

## 4.10. SAĞKALIM ANALİZLERİ

### 4.10.1. Hastalıksız Sağkalım İle İlişkili Faktörler

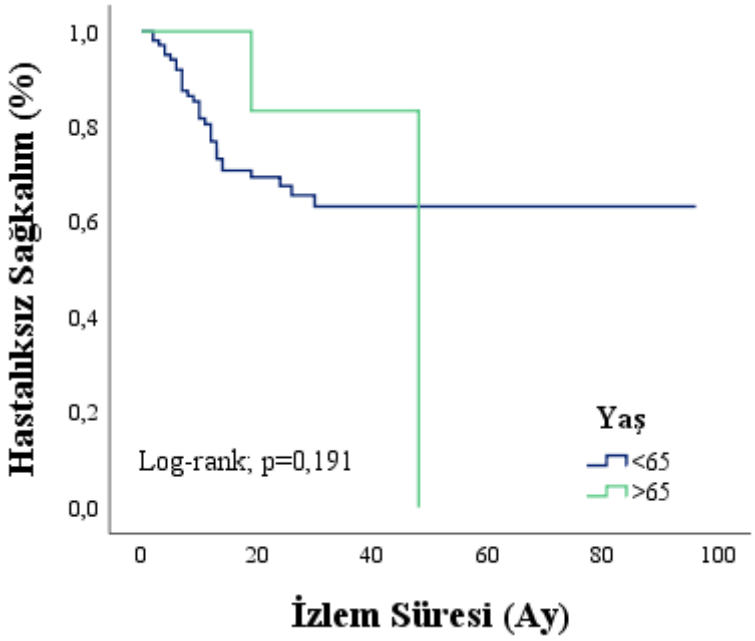
İlk indüksiyonda tam yanıt elde edilen hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 64,9 (%95 GA: 55,3-74,6) aydır. 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla; %80,2, %66,1 ve %60,1 olarak bulundu. Şekil 1'de hastaların hastalıksız sağkalım oranları gösterilmiştir.

***Şekil 1. Hastalıksız sağkalım oranları***



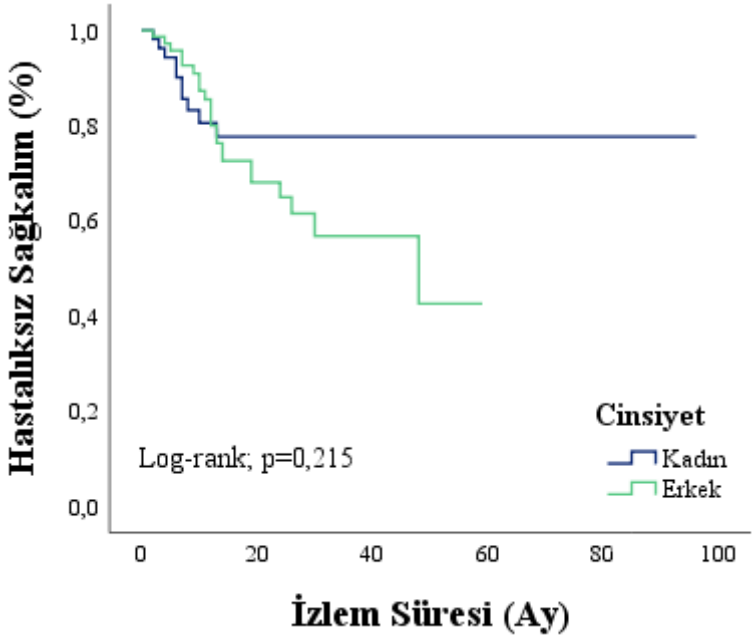

Çalışmamızdaki 65 yaş altı hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 65,2 (%95 GA: 56,1-74,3) ay ve 65 yaş üstü hastaların 43,2 (%95 GA: 30,9-55,4) ay bulundu. 65 yaş altı hastaların 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla; %76,9, %63,2 ve %63,2 olarak bulundu. 65 yaş üstü hastaların 1 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %100, 3 yıllık %83,3 ve 5 yıllık %0 olarak belirlendi. Yaşa göre hastalıksız sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Log-rank=1,712; p=0,191). Şekil 2'de hastaların yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım oranları gösterilmiştir.

***Şekil 2. Yaşa göre hastalıksız sağkalım oranları***



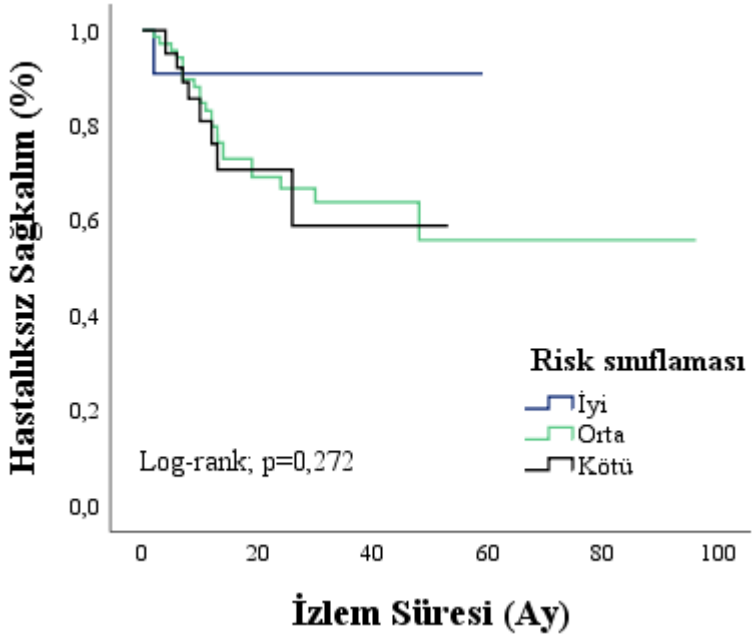

Kadın hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 76,2 (%95 GA: 65,1-87,2) ay, erkek hastaların 38,6 (%95 GA: 32-45,2) aydı. Kadın hastaların 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla; %80,6, %77,7 ve %77,7 olarak saptandı. Erkek hastaların 1 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %80, 3 yıllık %56,8 ve 5 yıllık %42,6 olarak bulundu. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım oranları istatistiksel açıdan benzer bulundu (Log-rank=1,540; p=0,215). Şekil 3'te hastaların cinsiyetlerine göre hastalıksız sağkalım oranları gösterilmiştir.

***Şekil 3. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım oranları***



ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 53,8 (%95 GA: 44,1-63,5) ay, orta olan hastaların 62,2 (%95 GA: 50,2-74,2) ay ve kötü olan hastaların 36,9 (%95 GA: 27,8-46) ay bulundu. ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %90,9'du. ELN risk sınıflaması orta olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla; %79,8, %63,9 ve %55,9 olarak bulundu. ELN risk sınıflaması kötü olan hastaların 1 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %76,1, 3 ve 5 yıllık %58,9 idi. ELN risk sınıflaması iyi ve orta olan hastaların sağkalım süreleri kötü olanlara göre daha yüksek gözlense de anlamlı olmadığı görüldü (Log-rank=2,601; p=0,272). Şekil 4'te hastaların ELN risk sınıflamasına göre hastalıksız sağkalım oranları gösterilmiştir.

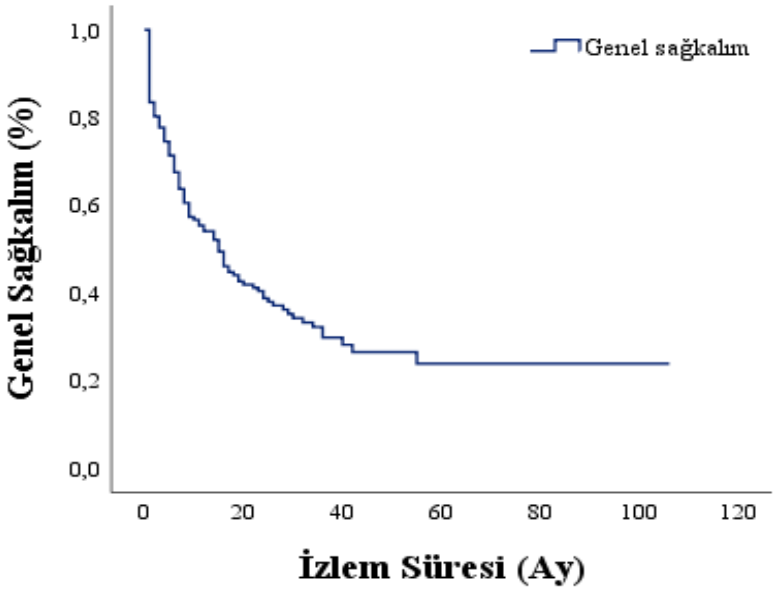
***Şekil 4. ELN risk sınıflamasına göre hastalıksız sağkalım oranları***



### 4.10.2. Genel Sağkalım İle İlişkili Faktörler

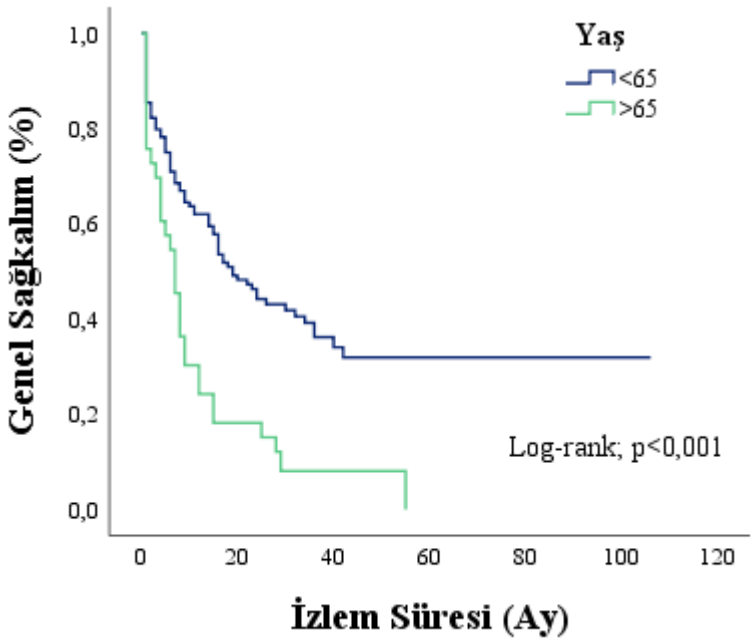
Tüm hastaların ortalama OS süresi 35,6 (%95 GA: 28,2-43,1) aydır. 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %54,1, %29,8 ve %23,9 olarak bulundu. Şekil 5'te hastaların OS oranları gösterilmiştir.

***Şekil 5. Genel sağkalım oranları***




Çalışmamızdaki 65 yaş altı hastaların ortalama OS süresi 42,9 (%95 GA: 34,2-51,7) ay ve 65 yaş üstü hastaların 11,9 (%95 GA: 6,6-17,1) aydı. 65 yaş altı hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %62, %39,2 ve %31,9 olarak bulundu. 65 yaş üstü hastaların 1 yıllık OS oranı %24,2, 3 yıllık %8,1 ve 5 yıllık %0 olarak belirlendi. 65 yaş üstü hastaların OS oranı 65 yaş altı hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktü (Log-rank=18,190; p<0,001*). Şekil 6'da hastaların yaş gruplarına göre OS oranları gösterilmiştir. Yaş grubuna göre 1 ve 2 yıllık OS oranları Tablo 44'te verilmiştir.

*Şekil 6. Yaşa göre genel sağkalım oranları*

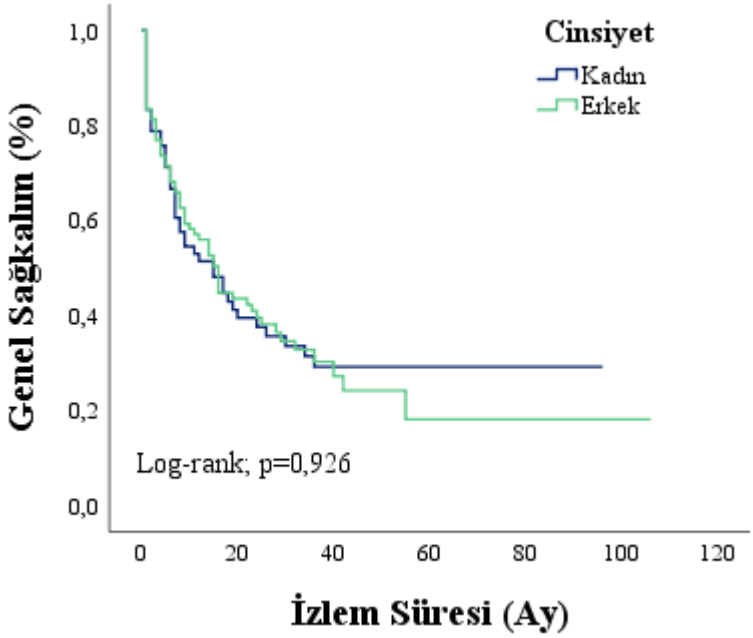



*Tablo 44. Yaş gruplarına göre genel sağkalım oranları*

| Sağkalım, n (%) | 65 yaş altı | 65 yaş üstü | p |
|---|---|---|---|
| **1 yıllık** | %62 | %24,2 | |
| **2 yıllık** | %44,2 | %18,2 | |

Kadın hastaların ortalama OS süresi 35,4 (%95 GA: 25,3-45,5) ay iken erkek hastaların 32,6 (%95 GA: 22,7-42,6) aydı. Kadın hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %51,4, %29,2 ve %29,2 olarak saptandı. Erkek hastaların 1 yıllık OS oranı %56, 3 yıllık %30,3 ve 5 yıllık %18,2 olarak bulundu. Cinsiyete göre OS oranları istatistiksel açıdan benzer bulundu (Log-rank=0,009; p=0,926). Şekil 7'de hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalım oranları gösterilmiştir.

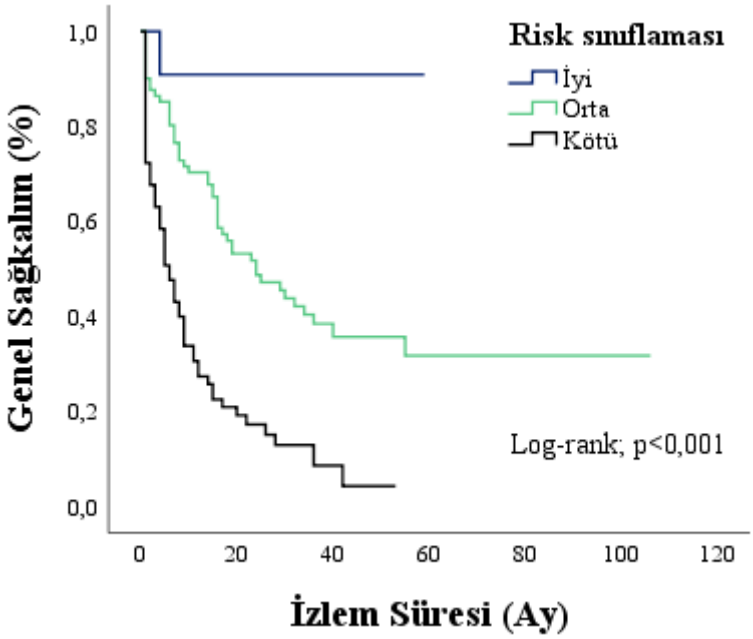
*Şekil 7. Cinsiyete göre genel sağkalım oranları*




ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların ortalama OS süresi 54 (%95 GA: 44,7-63,3) ay, orta olan hastaların 45,3 (%95 GA: 34,7-55,9) ay ve kötü olan hastaların 11,7 (%95 GA: 8,1-15,3) ay hesaplandı. ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranı %90,9'du. ELN risk sınıflaması orta olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %70,3, %38,5 ve %31,8 olarak tespit edildi. ELN risk sınıflaması kötü olan hastaların 1 yıllık OS oranı %27,4, 3 yıllık %8,6 ve 5 yıllık %4,3 olarak bulundu. En yüksek OS oranı ELN risk sınıflaması iyi olan ve en düşük OS oranı sınıflaması kötü olan hastalarda izlendi (Log-rank=41,133; p<0,001*). Şekil 8'de hastaların ELN risk sınıflamasına göre OS oranları gösterilmiştir. APL tanılı hastalarda, iyi ve orta risk grubunda olan hastaların OS oranları kötü risk grubunda olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Log-rank=6,574; p=0,037*).

APL dışı hastaların ortalama OS süresi 30,8 (%95 GA: 23,4-38,2) ay ve APL hastalarının 51,9 (%95 GA: 37,7-66,1) aydı. APL tanılı hastaların OS oranları APL dışı hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Log-rank=10,325; p=0,001*).

***Şekil 8. ELN risk sınıflamasına göre genel sağkalım oranları***




Kemik iliğinde retikülin fibrozis olmayan hastaların ortalama OS süresi 38,7 (%95 GA: 29,8-47,6) ay ve olan hastaların 21,5 (%95 GA: 13,5-29,6) ay olarak hesaplandı. Kemik iliğinde retikülin fibrozis olması ile OS oranları açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (Log-rank=1,698; p=0,193).

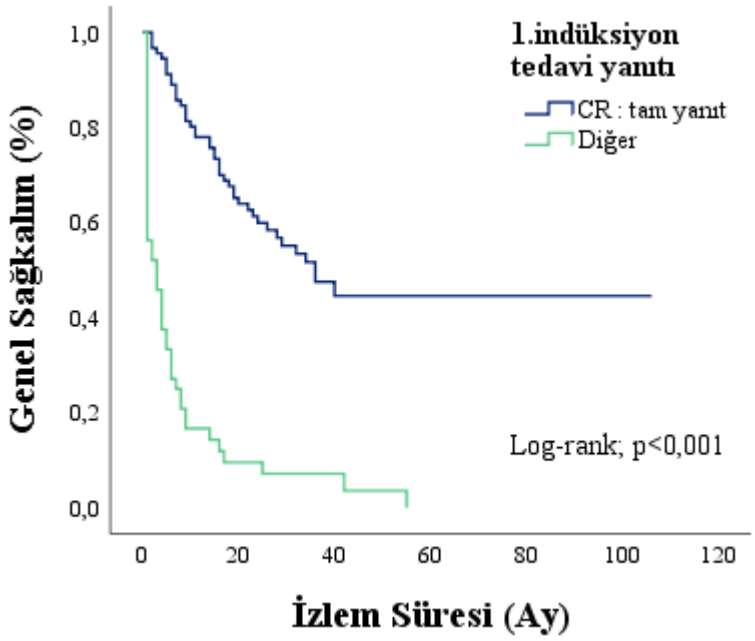
Hastalara verilen indüksiyon tedavilerinin OS üzerine etkisi Tablo 45'te gösterilmiştir. Birinci indüksiyon tedavisinde verilen protokollerin OS üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı (Log-rank=0,378; p=0,539), ikinci indüksiyon tedavisinde FLAG ve Sitarabin+idarubisin (2+5) verilen hastaların OS sürelerinin daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Log-rank=3,210; p=0,073).

*Tablo 45. İndüksiyon tedavisi ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi*

| Tedavi zamanı | KT | Ortalama | %95 GA | p |
|---|---|---|---|---|
| **1. indüksiyon** | Sitarabin+daunorubisin (3+7) | 1 | 1-1 | 0,539 |
| | Sitarabin+idarubisin (3+7) | 40,1 | 30,2-49,9 | |
| | Azasitidin | 8,3 | 1,4-15,3 | |
| | Desitabin | 4,5 | 3,5-5,5 | |
| | Sitarabin+idarubisin (5+2) | 15,3 | 0,3-30,4 | |
| | ATRA+idarubicin | 53,1 | 38,6-67,7 | |
| | Düşük doz sitozin arabinozid (LDAC) | 7,4 | 0,3-14,5 | |
| **2. indüksiyon** | Azasitidin | 12,8 | 4,7-20,8 | 0,073 |
| | Sitarabin+idarubisin 2+5 | 16,5 | 1,9-31,1 | |
| | FLAG | 18,5 | 5,8-31,2 | |
| | FLAG-ida | 2,5 | 0-5,4 | |
| | Sitarabin+idarubisin (3+7) | 3,5 | 0-8,4 | |
| | Desitabin | 4 | 4-4 | |

Birinci indüksiyon sonrasında tam yanıt olan hastaların ortalama OS süresi 57,1 (%95 GA: 46,6-67,5) ay ve olmayanların 7,7 (%95 GA: 3,9-11,3) aydı. Tam yanıt olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %78, %47,5 ve %44,6 olarak saptandı. Tam yanıt olmayan hastaların 1 yıllık OS oranı %16,7, 3 yıllık %7,1 ve 5 yıllık %3,6 olarak izlendi. Tam yanıt olan hastaların OS oranları istatistiksel olarak daha yüksekti (Log-rank=79,234; p<0,001*). Şekil 9'da birinci indüksiyon tedavi yanıtına göre hastaların OS oranları gösterilmiştir.

***Şekil 9. Birinci remisyon indüksiyonu tedavi yanıtına göre genel sağkalım***




***oranları***

Hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 46'da sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş, APL tanılı olma, genel tedavi yanıtı, 1. remisyon indüksiyon tedavi yanıtı, intrakranial kanama, sepsis, PML-RARA pozitifliği, lökositoz sınıflaması, CRP ve lenfosit değerleri OS ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Buna göre, diğer genel tedavi yanıtları (HR:2,988; %95 CI: 1,622-5,505; p<0,001*), diğer 1. remisyon indüksiyon tedavi yanıtları (HR:2,675; %95 CI: 1,552-4,613; p<0,001*), intrakranial kanama (HR:4,44; %95 CI: 1,794-10,987; p=0,001*) ve sepsis olmasının (HR:3,026; %95 CI: 1,675-5,467; p<0,001*) genel sağkalımı olumsuz yönde yönde etkilediği saptandı.

***Tablo 46. Sağkalım ile ilişkili faktörler***

| | Tek değişkenli | | Çok değişkenli | |
|---|---|---|---|---|
| **Değişkenler** | **HR (%95 GA)** | **p** | **HR (%95 GA)** | **p** |
| **Yaş >65** | 2,379(1,554-3,644) | **<0,001*** | 0,952(0,581-1,56) | 0,845 |
| **Erkek cinsiyet** | 1,018(0,691-1,499) | 0,928 | | |
| **De novo AML** | 1,717(0,698-4,223) | 0,239 | | |
| **APL** | 0,333(0,162-0,687) | **0,003*** | 0,811(0,258-2,547) | 0,720 |
| **Tedavi yanıtı** | | | | |
| ***CR tam yanıt*** | Referans | - | Referans | - |
| ***Diğer*** | 5,933(3,673-9,583) | **<0,001*** | 2,988(1,622-5,505) | **<0,001*** |
| **1.Remisyon indüksiyon yanıtı** | | | | |
| ***Tam yanıt*** | Referans | - | Referans | - |
| ***Diğer*** | 5,14(3,417-7,732) | **<0,001*** | 2,675(1,552-4,613) | **<0,001*** |
| **İnvaziv mantar enfeksiyonu** | 1,344(0,899-2,011) | 0,150 | | |
| **İntrakranial kanama** | 5,792(2,558-13,113) | **<0,001*** | 4,44(1,794-10,987) | **0,001*** |
| **Sepsis** | 2,835(1,738-4,622) | **<0,001*** | 3,026(1,675-5,467) | **<0,001*** |
| **SSS tutulumu** | 0,309(0,043-2,217) | 0,243 | | |
| **PML-RARA pozitifliği** | 0,155(0,049-0,491) | **0,002** | 0,281(0,055-1,451) | 0,130 |
| **FLT3-ITD pozitifliği** | 1,717(0,423-6,975) | 0,450 | | |
| **RUNX1/RUNX1T1 pozitifliği** | 0,52(0,128-2,111) | 0,360 | | |
| **Lökositoz** | | | | |
| ***<4 bin*** | Referans | - | Referans | - |
| ***4-10 bin*** | 0,721(0,394-1,319) | 0,288 | 0,645(0,262-1,59) | 0,341 |
| ***10-50 bin*** | 0,964(0,588-1,581) | 0,885 | 0,566(0,223-1,436) | 0,231 |
| ***50-100 bin*** | 1,848(1,019-3,354) | **0,043*** | 0,832(0,28-2,474) | 0,832 |
| ***>100 bin*** | 1,133(0,555-2,313) | 0,731 | 0,706(0,201-2,479) | 0,587 |
| **Lökopeni** | | | | |
| ***Yok*** | Referans | - | | |
| ***Sınıf 1*** | 0,89(0,473-1,674) | 0,717 | | |
| ***Sınıf 2*** | 1,554(0,777-3,11) | 0,213 | | |
| ***Sınıf 3*** | 0,635(0,306-1,317) | 0,223 | | |

| | Tek değişkenli | | Çok değişkenli | |
|---|---|---|---|---|
| **Değişkenler** | **HR (%95 GA)** | **p** | **HR (%95 GA)** | **p** |
| **Nötropeni** | | | | |
| ***Yok*** | Referans | - | Referans | - |
| ***Sınıf 1*** | 1,23(0,559-2,707) | 0,607 | 1,297(0,521-3,228) | 0,577 |
| ***Sınıf 2*** | 0,497(0,226-1,092) | 0,082 | 0,965(0,385-2,417) | 0,939 |
| | | | | |
| ***Sınıf 3*** | 0,826(0,42-1,624) | 0,579 | 0,76(0,297-1,939) | 0,565 |
| ***Sınıf 4*** | 0,926(0,584-1,469) | 0,745 | 1,528(0,691-3,38) | 0,295 |
| **Tombositopeni** | | | | |
| ***Yok*** | Referans | - | Referans | - |
| ***Sınıf 1*** | 1,957(0,654-5,858) | 0,230 | 2,264(0,688-7,45) | 0,179 |
| ***Sınıf 2*** | 2,362(0,907-6,155) | 0,079 | 2,497(0,911-6,844) | 0,075 |
| ***Sınıf 3*** | 1,634(0,642-4,158) | 0,303 | 1,797(0,669-4,823) | 0,245 |
| ***Sınıf 4*** | 2,08(0,8-5,41) | 0,133 | 2,492(0,909-6,834) | 0,076 |
| **CRP >20 mg/L** | 1,534(1,036-2,27) | **0,033*** | 1,277(0,816-1,998) | 0,285 |
| **Sedimentasyon >100mm/sa** | 1,39(0,891-2,17) | 0,147 | | |
| **Monosit** | 1,145(0,969-1,355) | 0,113 | | |
| **Lenfosit** | 1,469(1,019-2,119) | **0,039*** | 1,559(0,939-2,59) | 0,086 |
| **Total protein** | 1,016(0,981-1,052) | 0,367 | | |
| **Albümin** | 1,008(0,919-1,107) | 0,861 | | |
| **B12** | 1(0,999-1) | 0,379 | | |
| **Folik asit** | 1,007(0,956-1,06) | 0,798 | | |
| **Ferritin** | 1,182(0,828-1,689) | 0,357 | | |
| **LDH** | 1(1-1,001) | 0,146 | | |
| **Ürik asit** | 1,045(0,984-1,11) | 0,149 | | |

Tek değişkenli analizlerde p<0,1 olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

# 5.TARTIŞMA

NCİ SEER 21 verilerinin analizinde AML tanısı alan hastaların ortanca yaşı 68 olarak saptanmıştır [18]. Medeni ve arkadaşlarının yaptığı 140 hastayı içeren çalışmada ortanca yaş 53±15,3 olarak bulunmuştur [11]. Cömert ve arkadaşlarının 87 hastayı içeren çalışmasında ise ortalama yaş 52,44 olarak saptanmıştır [60]. Çalışmamızda ortalama yaş ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer şekilde 53,1±15 olarak saptandı.

CR tam yanıt olan hastaların yaş ortalaması 47,8±11,6 yıl ve diğer grupların 53,7±14,1 yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008*).

NCİ SEER 21 verilerinin analizine göre AML tanısı alan hastaların erkek/kadın oranı 1,44 olarak saptanmıştır [18] . Çalışmamızda yer alan 157 olgunun 91'i (%58) erkek ve 66'sı (%42) kadın olup erkek/kadın oranı literatürle benzer şekilde 1,37 olarak saptandı.

CR tam yanıt sağlananlarda kadın hasta oranı (%50) diğer gruplara göre (%31) anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,022*).

Sekonder AML; Szotskowski ve arkadaşlarına ait1516 hastayı içeren çalışmada %21,6 ve Østgård ve arkadaşlarının 3055 hastayı içeren çalışmasında %26,4 oranında görülmüştür [61, 62]. Çalışmamızda 147 hasta (%93,6) de novo ve 10 hasta (%6,4) sekonder AML olarak değerlendirildi. Hulegårdh ve arkadaşlarının 3363 hastayı içeren çalışmasında de novo AML grubunun ortanca yaş değeri 71 ve sekonder AML grubunun ortanca yaş değeri 73 saptanmış; bu değerler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır [63]. Çalışmamızda de novo AML hastalarının yaş ortalaması 52,7±15,2 yıl, sekonder AML hastalarının 58,4±11,5 yıl olup, iki grubun yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,248).

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde de novo AML ve sekonder AML grupları arasında cinsiyet farkının istatistiksel anlamlılığı değerlendirilmemiştir [61-63].

Ancak kadınlara özgü olan meme kanseri, over kanseri ve serviks kanseri; erkeklere özgü olan prostat ve testis kanserleri ile kıyaslandığında daha çok

görülmektedir. Hastaların AML tipine göre ek hastalık dağılımları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

De novo AML grubundaki hastaların 86'sı (%58,5) erkek, 61'i (%41,5) kadın; sekonder AML grubundaki hastaların 5'i (%50) erkek, 5'i (%50) kadındı. De novo AML ve sekonder AML grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,743).

Szotskowski ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun KT protokolleri sonrasında tam yanıt oranları değerlendirildiğinde de novo AML grubunda %74,6, sekonder AML grubunda %48,9 olarak tam yanıt görülmüştür ve p <0,001* olarak saptanmıştır [62]. Çalışmamızda yoğun KT protokolleri sonrasında sekonder AML grubundaki 10 hastanın 5'inde (%50) tam yanıt elde edilirken de novo AML grubundaki 147 hastanın 63'ünde (%42,8) tam yanıt elde edilmiştir; istatistiksel anlamlılık değerlendirildiğinde ise p= 0,741 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Türkiye'de kan grubu dağılımına baktığımızda A Rh pozitif %37, 0 Rh pozitif %30, B Rh pozitif %14, A Rh negatif %7, AB Rh pozitif %5, 0 Rh negatif %4, B Rh negatif %2, AB Rh negatif %1 bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, sekonder AML grubunda A pozitif (%50 ve de novo grupta %35,4), 0 negatif (%20 ve de novo grupta %6,1) ve de novo AML grubunda B pozitif (%15 ve sekonder grupta %0) ve 0 pozitif (%32 ve sekonder grupta %0) hasta oranı daha yüksekti. Bu anlamlı farka ve bunun klinik sonuçlarına dair literatürde yayın henüz mevcut değildir.

Çalışmamızda tanı anında medyan kemik iliği blast oranı %57 (IQR: 39-77) olarak hesaplandı. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre blast oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,828 ve p=0,928). De novo AML grubunda medyan blast oranı %60 (IQR: 40-77), sekonder AML grubunda %41,5 (IQR: 25-59) olarak bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,198).

Tam yanıt sağlanan hastalarda tanı anındaki medyan blast oranı %59 (IQR: 36-78,5) olup hastaların genel tedavi yanıtı ile arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (p=0,916).

Tanı anındaki kemik iliği blast oranının genel tedavi yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; indüksiyon tedavi yanıtı CR-CRİ olan hastaların medyan blast oranı %59 (IQR: 36-78,5) iken diğer tedavi yanıtı elde edilen hastaların ortanca değeri %55(40-79) olarak saptanmıştır ve bu istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirilmiştir (p=0,916).

Bazı yayınlarda yaş ve tanı anındaki kemik iliği blast oranına göre tedavi verildiği; sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir [64]. Bu nedenle AML hastalarında, tanı anındaki blast değeri ile verilen tedavi ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla yayına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastalar FAB sınıflamasına göre gruplandığında 133 hastanın (%84,7) FAB sınıflaması APL dışı ve 24 hastanın (%15,3) APL olarak belirlendi. APL dışı hasta oranı sekonder AML hastalarında %70, de novo grubunda %85,7; APL hasta oranı sekonder AML hastalarında %30, de novo grubunda %14,3'tü. Sekonder AML grubunda APL sınıflaması oranı daha yüksek gözlenirken anlamlı bulunmadı (p=0,182). Hastaların cinsiyetlerine göre FAB sınıflaması benzerdi (p=0,391). Ayrıca, yaş ile FAB sınıflaması arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,414).

Literatürde çeşitli yayınlar incelendiğinde; M0'ın %5-10, M1'in %15-25, M2'nin %25-35, M3'ün %10-15, M4'ün %10-25, M5'in %10-25, M6'nın %1-5 ve M7'nin %1 olacak şekilde farklı yayınlarda farklı oranlarda saptandığı görülmektedir (45). 5845 hastayı içeren bir çalışmada FAB grubu ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır [65].

AML tanılı hastaların tanı anında ortalama yarısında değişen derecelerde kemik iliği retikülin fibrozisi bulunmaktadır. AML hastalarında kemik iliğinde artmış olan retikülin lifler; lösemik hücrelerde CD34 ve HLA-DR ifade edilmesiyle artan sitokin aşırı üretimine bağlıdır [66, 67]. İslam ve arkadaşlarının 34 hastayı içeren çalışmasında %65 hastada retikülin fibrozis saptanmazken %26 hastada 1. derece ve %9 hastada 3. derece retikülin fibrozis saptanmıştır [68]. Tang ve arkadaşlarının 183 hastayı içeren çalışmasında hastaların %54'ünde retikülin fibrozis

saptanmazken hastaların %27,8'inde 1. ve 2. derece retikülin fibrozis, hastaların %18'inde 3. ve 4. derece retikülin fibrozis saptanmıştı [69].

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde; 120 hastada (%76,4) fibrozis olmadığı, 24 hastada (%15,3) birinci derece fibrozis, 7 hastada (%4,5) ikinci derece fibrozis ve 6 hastada (%3,8) üçüncü derece fibrozis görüldü. Cinsiyet (p=0,924), yaş (p=0,486) ve FAB sınıflamaya (p=0,419) göre fibrozis derecelerinin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. De novo AML grubunda fibrozis olmayan (%77,6 ve %60), sekonder AML grubunda ise ikinci derece fibrozis olan (%20 ve %3,4) hasta oranı daha yüksek olup anlamlı bulunmadı (p=0,057). Medyan blast oranı en yüksek fibrozis olmayan veya birinci derece fibrozis olan hastalarda ve en düşük medyan blast oranı ikinci derece fibrozis olan hastalarda belirlenirken bu farkın anlamlı olmadığı izlendi (p=0,069).

Çalışmamızda kemik iliği retikülin fibrozis varlığına göre hastaların cinsiyet (p=0,582) ve yaş (p=0,918) dağılımları açısından anlamlı fark bulunmadı. Sekonder AML grubunda fibrozis oranı (%40) de novo grubunda göre (%22,4) daha yüksek olup anlamlı değildi (p=0,247). ELN risk grubu iyi olan hastaların tamamında (%100) fibrozis görülmezken orta olanların %25,9'unda ve kötü olanların %24,6'sında fibrozis olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0,160). APL dışı hastalarda fibrozis oranı (%26,3) APL hastalarına göre (%8,3) daha yüksek olup anlamlı değildi (p=0,068). Tanı anında blast oranı fibrozis olan hastalarda daha yüksek belirlenirken anlamlı bulunmadı (p=0,086).

Literatürde löseminin alt grubuna göre fibrozisin önemli derecede değiştiği; M7 alt grubunda artmış bir fibrozis görülürken M3 alt grubunda nadiren artmış fibrozis görüldüğünden bahsedilmektedir [67].

Literatürde kemik iliği retikülin fibrozis varlığının OS üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı derecede olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kemik iliği retikülin fibrozis varlığı OS üzerine önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kemik iliğinde retikülin fibrozis olmayan hastaların ortalama OS süresi 38,7 (%95 GA: 29,8-47,6) ay ve fibrozis olan hastaların 21,5 (%95 GA:

13,5-29,6) ay olarak hesaplandı. Kemik iliğinde retikülin fibrozis olması ile OS oranları açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (Log-rank=1,698; p=0,193).

AML hastasının sitogenetik ve moleküler genetik analizi AML hastalarının değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. AML olguları genetik özelliklerine göre alt gruplara ve risk gruplarına ayrılmakta; verilen tedavi buna göre şekillenmektedir. AML hastalarında sitogenetik değerlendirme en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Grimwade ve arkadaşlarının 5876 hastayı içeren çalışmasında hastaların %60'ında en az bir genetik anomali saptanmıştır [70]. Grimwade ve arkadaşlarının 5876 hastayı içeren çalışmasında 47 hastada (%1) PCR BCL-ABL pozitifliği saptanmıştır [70]. Literatür verileri incelendiğinde AML hastalarında %0,5 ile %3 arasında PCR BCL-ABL pozitifliği saptandığı görülmektedir [71]. Çalışmamızda da literatür ile benzer oranda 1 hastada (%0,6) BCL-ABL pozitifliği saptandı.

Grimwade ve arkadaşlarının çalışmasında t (8,21), RUNX1/RUNX1T1 421 hastada (%7) saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde 13 hastada (%8,8) t (8,21) RUNX1/ RUNX1T1 pozitifliği saptanmıştır.

Kottaridis ve arkadaşlarının 854 hastayı içeren çalışmasında hastaların %27'sinde, Fröhling ve arkadaşlarının 224 hastayı içeren çalışmasında %32'sinde FLT-3 pozitifliği saptanmıştır [72, 73]. Medeni ve arkadaşlarının 140 hastayı içeren çalışmasında ise FLT-3 pozitifliği hastaların %15'inde görülmüştür [11]. Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında ise FLT-3 pozitifliği %8 oranında saptanmıştır [74]. Bizim çalışmamızda ise hastaların 12'sinde (%12) FLT-3 pozitifliği saptanmıştır. Grimwade ve arkadaşlarının 5876 hastayı içeren çalışmasında ınv (16) (p13 q22) CBFB-MHY11 pozitifliği 284 (%5) hastada saptanmıştır [70]. Çalışmamızda ise 5 hastada (%3,2) CBFB-MHY11 pozitifliği saptandı. Çalışmamızda FLT-3 ve CBFB-MHY11 pozitifliğinin yurtdışı yayınlara göre daha az görülmesine rağmen ülkemizde yapılan çalışma ile benzer oranda görülmesi FLT-3 ve CBFB-MHY11 pozitifliğinin çevresel ve ailesel faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Grimwade ve arkadaşlarının 5876 hastayı içeren çalışmasında PML-RARA 788 (%13) hastada saptanmıştır [70].

Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde 17 hastada (%10,8) PML-RARA pozitifliği saptandı.

FLT3-ITD, RUNX1/RUNX1T1 pozitifliğinin OS üzerine etkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; RUNX1/RUNX1T1 (HR: 0,52 %95 CI: 0,128-2,111), FLT3-ITD (HR:1,717 %95 CI 0,423-6,975) pozitifliğinin OS üzerine etkisi saptanmamıştır. Ma ve arkadaşlarının RUNX1/RUNX1T1 pozitifliği olan 18 hastayı içeren çalışmasında; çalışmamız ile benzer olarak RUNX1/RUNX1T1 pozitifliği ile OS arasında bir ilişki saptanmamıştır [75].

Ülkemizde Medeni ve arkadaşları tarafından yapılan 140 hastayı içeren çalışmada; FLT-3-ITD pozitifliğinin OS üzerine etkisi saptanmamıştır [11]. Port ve arkadaşlarının 19 çalışmayı içeren meta-analizinde FLT-3-ITD pozitifliğinin azalmış OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [76].

Çalışmamızda PML-RARA (HR:0,155 %95 CI 0,049-0,491) pozitifliğinin artmış OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamız Medeni ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde sonuçlanmıştır [11]. Bu durum literatür ile uyumsuz verilerimize dair hipotezimizi destekler niteliktedir.

Hastalar genetik incelemelerine göre CR ve CRİ tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde FLT-3-ITD (p=0,238) ve RUNX1/RUNX1T1 (p=0,676) pozitifliği açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, CR tam yanıt PML-RARA pozitifliği (%19,1) diğer gruplara göre (%5,6) anlamlı daha yüksek tespit edildi (p=0,015*).

Bu genetik bozuklukların indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına olan etkileri değerlendirildiğinde; FLT-3-ITD, RUNX1/RUNX1T1 ve BCL-ABL pozitifliğinin hem indüksiyon tedavisine yanıtta hem de genel tedavi yanıtına istatistiksel olarak anlamlı derecede etki etmediği saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında; bu genetik bozuklukların prognoz üzerine olan etkilerini tedavi yanıtları üzerinden yapmadığı açıkça görülmektedir.

PML-RARA, FLT3-ITD, RUNX1/RUNX1T1 pozitifliğinin nüks üzerine etkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde RUNX1/RUNX1T1 (HR: 0,816

%95 CI 0,111-5,988), PML-RARA (HR: 0,476 %95 CI 0,144-1,572) FLT3-ITD (HR: 0,717 )5 CI 0,423-6,975) pozitifliğinin nüks üzerine etkisi saptanmamıştır.

Literatürde AML tanılı hastaların hemogram parametrelerini değerlendiren geniş çaplı bir yayın mevcut değildir.

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki tam kan sayımı bulguları incelendiğinde, medyan WBC değeri 12600 (IQR3: 100-43200), monosit 2300 (IQR: 300-15600), lenfosit 2500 (IQR: 1200-5800), nötrofil 1900 (IQR: 500-9000), eosinofil 0 (IQR: 0-0), hemoglobin 8,2 (IQR: 7-9,8), MCV 93 (IQR: 87-99) ve trombosit değeri 39000 (IQR: 22000-68000) olarak bulundu.

Literatürde AML hastalarının tanı anındaki ortanca WBC değerleri 10.000/μL ile 25.000/μL arasında tanımlanmıştır. Literatürde AML hastalarının tanı anındaki ortanca WBC değerleri 10.000/μL ile 25.000/μL arasında tanımlanmıştır [77, 78]. Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki tam kan sayımı bulguları incelendiğinde, medyan WBC değeri 12600 (IQR3: 100-43200), monosit 2300 (IQR: 300-15600), lenfosit 2500 (IQR: 1200-5800), nötrofil 1900 (IQR: 500-9000), eosinofil 0 (IQR: 0-0), hemoglobin 8,2 (IQR: 7-9,8), MCV 93 (IQR: 87-99) ve trombosit değeri 39000 (IQR: 22000-68000) olarak bulundu.

Hematolojik malignitelerde anemi oldukça sık görülmektedir. AML'li hastalarda en sık normositer anemi görülür. Literatürde AML hastalarının neredeyse hepsi tanı anında anemiktir ancak hemogram parametrelerini değerlendiren geniş çaplı bir yayın mevcut değildir.

Literatürde AML hastalarının %10 ile %20'sinde tanı anındaki WBC değerlerinin 100.000/μL üzerinde olduğu belirtilmektedir [51]. Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde medyan WBC değeri 12.600/μL, 14 hastanın (%8,9) tanı anındaki WBC değerinin 100.000/μL üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastalar tanı anındaki WBC değerine göre gruplandığında; WBC değeri 50 bin-100 bin olmasının (HR:1,848 %95 CI: 1,019-3,354 p=0,043*) genel sağkalıma pozitif etkisi saptanmıştır. Hastalarının 41 (%26,1) inde lökopeni, 79 (%50,3) hastada nötropeni saptandı, nötropenik hastalarda 39'unda (%24,8) en sık sınıf 4 nötropeni (nötrofil <500) olduğu izlendi.

AML'li hastaların tanı sırasında trombosit sayıları, hastaların yaklaşık %75'inde 100.000/µL altında ve yaklaşık %25'inde 25.000/µL altındadır [47]. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki trombosit değerleri literatürden daha sık olarak; 147 hastada (%93,6) trombositopeni, en sık sınıf 3 trombositopeni (plt 20bin-50bin) 63 (%40,1) hastada izlendi ve 36 (%22,9)'sında sınıf 4 trombositopeni (plt <20 bin) belirlendi. Hastalar tanı anındaki trombosit değerine göre 25.000/µL olarak gruplandığında; trombosit değerinin indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına etkisi saptanmamıştır.

Hematolojik malignitelerde anemi oldukça sık görülmektedir. AML'li hastalarda en sık normositer anemi görülür. Literatürde AML hastalarının neredeyse hepsi tanı anında anemiktir. Çalışmamızda 150 hastada (%95,5) anemi olduğu ve en sık 60 (%38,2) hastada sınıf 2 anemi (hgb 8-10 gr/dL arası) olduğu saptandı. 22 hastanın (%14) sınıf 4 anemisi (hgb<6,5) olduğu belirlendi. 6 (%3) hastada mikrositer anemi mevcuttu bu hastalarda demir eksikliği yoktu.30 (%19) hastada makrositer anemi saptandı bu hastaların 5'inde B12 eksikliği saptandı.

Çalışmamızda lökopeni, nötropeni ve trombositopeninin genel sağkalıma etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Hastalar tanı anındaki hemoglobin değerine göre 7 gr/dL olarak, trombosit değeri 25 bin/µL olarak, lökosit değeri 30 bin/µL olarak gruplandığında; hemoglobin, trombosit ve lökosit değerinin indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki biyokimyasal bulguları incelendiğinde, medyan total protein değeri 6,9 (IQR: 6,3-7,3), albümin değeri 3,7 (IQR: 3,3-4,1), B12 değeri 326 (IQR: 182-764), folik asit değeri 7,5 (IQR: 5,5-10), ferritin değeri 320 (IQR: 154-725), LDH değeri 410 (IQR: 269-694), ürik asit değeri 5,3 (IQR: 4,1-7), CRP değeri 25 (IQR: 8-73) ve sedimantasyon değeri 60 (IQR: 29-90) olarak bulundu.

Wang ve arkadaşlarının 243 hastayı içeren çalışmasında ortanca albümin değeri 3,56 gr/dL (2,32-5,19) olarak saptanmış ve hastaların %42'sinde hipoalbuminemi saptanmış [79]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortanca albümin değeri 3,7 gr/dL (IQR: 3,3-4,1) olarak saptanmıştır. 50 hastada (%31)

hipoalbuminemi mevcuttur. Çalışmamızda genel sağkalıma ve nükse etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; literatürden farklı olarak albümin düzeyinin nüks üzerine etkili olduğu saptanmıştır (HR:1,102, %95 CI:1,006-1,207 p:0,036*). Literatürde ise albümin düzeyinin OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [79, 80].

Ejaz ve arkadaşlarının 183 hastayı içeren çalışmasında ortalama LDH değeri 785±96,3 U/L saptanmıştır [81]. Germing ve arkadaşlarının yaptığı 882 hastayı içeren çalışmada hastaların %35'inde artmış LDH düzeyleri saptanmıştır [82]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortanca LDH değeri 410 U/L (IQR: 269-694) U/L'dir, hastaların 122(%77)'sinde artmış LDH düzeyleri saptanmıştır. Kern ve arkadaşlarının 787 hastayı içeren çalışmasında; 60 yaş altındaki hastaların LDH düzeyleri ile OS (p: 0,0040) ve DFS (p:0,000*) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [83]. Çalışmamızda genel sağkalıma ve nükse etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde literatürden farklı olarak LDH düzeyleri ile OS arasında ilişki saptanmamıştır (HR:1 %95 CI:1.000- 1.001, p:0,146). Ancak LDH düzeyinin nüks üzerine etkili olduğu saptanmıştır (HR:1,001 %95CI:1-1,001, p:0,034*).

Çalışmamızda hastaların ortanca ürik asit değeri 5,3 mg/dL (IQR: 4,1-7) olarak saptanmıştır. 24 hastada (%15) hiperürisemi saptanmıştır (ürik asit >8 mg/dl). Yamauchi ve arkadaşlarının 56 hastayı içeren çalışmasında ortanca ürik asit değeri 5 mg/dl (2-13,8) bulunmuş ve hastaların %14'ünde hiperürisemi saptanmıştır [84]. Çalışmamızdaki hastaların ürik asit değerleri literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların ortanca vitamin B12 düzeyi 326 pg/mL (IQR: 182-764) olarak saptanmıştır. Hastaların 21 (%13)'inde düşük düzeyde vitamin B12 düzeyi saptanırken 64 (%40)'ünde yüksek vitamin B12 düzeyi saptanmıştır. Literatürde vitamin B12 değerlerinin 1275 pg/mL üzerinde olmasının malign hematopoez ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur [85]. AML hastalarında yüksek vitamin B12 düzeyleri malign hücre yükü ile ilişkilendirilmiştir [86]. Ancak literatür taraması yapıldığında AML tanılı hastaların vitamin B12 düzeyleri üzerine yapılmış geniş kapsamlı ve güncel bir çalışma yapılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde;

vitamin B12 düzeyinin OS üzerine etkili olmadığı saptanmıştır (HR:1, %95 CI: 0,999-1, p=0,379). AML hastalarında vitamin B12 düzeylerinin incelenmesi adına çalışmamız önem kazanmaktadır. Ancak bu konuda daha geniş ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Liu ve arkadaşlarının 163 hastayı içeren çalışmasında 15 hastanın tanı anındaki folik asit değerleri incelenmiş ve ortanca folik asit değeri 3,9 ng/mL olarak saptanmıştır [87]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak folik asit ortanca değeri 7,5 ng/mL (IQR: 5,5-10) olarak saptanmıştır. 5 hastada (%3) folik asit eksikliği saptanmıştır. Literatür taraması yapıldığında; AML tanılı hastaların folik asit düzeyleri üzerine yapılmış geniş kapsamlı ve güncel bir çalışma yapılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; folik asit düzeyinin OS üzerine etkili olmadığı saptanmıştır (HR 1,007 %95 CI 0,956-1,06 p=0,798).

Bertoli ve arkadaşlarının 525 hastayı içeren çalışmasında ortanca ferritin düzeyi 715 ng/mL (372-1304) saptanmıştır [88]. Çalışmamızda literatürden farklı olarak ortanca ferritin düzeyi 320 ng/mL (IQR: 154-725) olarak saptanmıştır. Bertoli ve arkadaşlarının çalışmasında ferritin düzeyinin üst sınırının 4 kat üzerinde olması erken ölümle, 7 kat üzerinde artış olması azalmış OS ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda OS üzerine etkili olan faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; ferritin düzeyinin OS üzerine etkisi bulunmamıştır (HR 1,182, %95 CI:0,828-1,689, p=0,357). Ancak bu analiz yapılırken hastaların ferritin düzeylerine göre gruplanmamış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Tachibana ve arkadaşlarının 305 hastayı içeren çalışmasında ortanca CRP düzeyi 13,6 mg/L (0-274) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada CRP düzeyinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır [89]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortanca CRP düzeyi 25 mg/L (IQR: 8-73) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda OS üzerine etkili olan faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; CRP düzeyinin <20 mg/L olması artmış OS ile ilişkili bulundu (HR:1,534 %95 CI:1,036-2,27 p=0,033*). Sedimantasyon düzeyinin <100 mm/sa olmasının OS üzerine etkisi saptanmazken CRP düzeyinin <20 mg/L olmasının OS üzerine etkisi saptanması tanı anında bakılan CRP düzeyinin

prognostik önemini ortaya çıkarmaktadır. AML hastalarında tanı anında bakılan CRP düzeyinin klinik önemi şu ana kadar detaylıca incelenmemiştir. Çalışmamız bu konuda önem kazanmaktadır.

Hong ve arkadaşlarının 110 hastayı içeren çalışmasında ortanca sedimantasyon düzeyi 26,5 mm/sa (2-120) olarak saptanmıştır [90]. Çalışmamızda ortanca sedimantasyon değeri 60 mm/sa (IQR: 29-90) olarak saptanmıştır. 34 hastada (%21,6) ise sedimantasyon düzeyi >100 mm/sa olarak saptanmıştır. Kanser türlerinde (meme kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, mide kanseri, KML, hodgkin lenfoma) yüksek sedimantasyon düzeyinin azalmış OS ile ilişkili olduğu görülmektedir [91]. Bizim çalışmamızda sedimantasyon düzeyinin >100 mm/sa olmasının hastalıksız sağkalım ve OS üzerine etkisi saptanmamıştır ancak indüksiyon tedavisi yanıtında artmış remisyon oranları görülmüştür. Literatür taraması yapıldığında; AML hastalarında sedimantasyon düzeyi ile ilgili yayınların oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. Hastalarımızın %21,6 'sında sedimantasyon düzeyinin >100 mm/sa saptanması; AML hastalarında sedimantasyon düzeyinin daha detaylı araştırılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızdaki veriler göz önüne alındığında AML hastalarının sedimantasyon düzeyi prognostik değil ancak tanısal değer taşımaktadır.

AML tedavisinin yapıtaşını oluşturan antrasiklin kemoterapisi anti HBc IgG pozitif hastalar için >%10 oranında, HBsAg pozitif hastalar için %15 ile %30 arasında ve hepatit B reaktivasyonu riski taşımaktadır. Bu nedenle hepatit B Serolojisinin değerlendirilmesi ve gereği halinde uygun tedavi verilmesi AML hastaları için önem taşımaktadır [92]. Chen ve arkadaşlarının 490 hastayı içeren çalışmasında hastaların 57'sinde (%0,15) HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu 57 hastadan 28'ine lamivudin, 13'üne entekavir, 2'sine adefovir, 2'sine telbuvidin ve birine hasta tenofovir ile profilaksi verilmiştir. HBsAg pozitifliği olan AML hastalarında antiviral profilaksisi verilmesi anlamlı derecede azalmış hepatit B reaktivasyonu riski ile ilişkilendirilmiştir [93]. Çalışmamızda 4 hastada (%2,5) HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan 2'sine tenofovir ve 2'sine lamuvidin ile antiviral profilaksisi verildiği saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu saptanmamıştır. Çalışmamızdaki bu farkın HBsAg pozitifliği olan

hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda hepatit B'ye karşı aşılı 34 hastaya (%21,7) profilaksi verilmemiştir ve bu hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu saptanmamıştır. Literatürde hepatit B aşılı kişilerde AML tedavisi sonrası gelişen hepatit B reaktivasyonunu bildiren yayınlar mevcuttur [92, 94]. Bu nedenle hepatit B'ye karşı immün hastalarda antiviral tedavi verilmese de hepatit B reaktivasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 25 hastadan 22'sine antiviral profilaksi verilirken 3'üne verilmemiştir. Bu konuda AML hastalarını içeren prospektif yayınların azlığı nedeniyle profilaktik antiviral tedavi verilmesinin daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Çalışmamızdaki APL dışındaki hastalar sitogenetik ve moleküler genetik özelliklere göre ELN 2017 revizyonuna göre (Tablo 3) gruplandığında; hastaların iyi risk grubunda 7 hasta (%5,3), orta risk grubunda 70 hasta (%52,6) ve kötü risk grubunda 56 hasta (%42,1) mevcuttu. Herold ve arkadaşlarının 771 hastayı içeren çalışmasında hastaların %35'i olumlu, %24,6'sı orta ve %40'ı olumsuz risk grubunda saptanmıştır [95]. Harada ve arkadaşlarının 197 hastayı içeren çalışmasında hastaların %54,8'i olumlu, %21,8'i orta ve %23,4'ü olumsuz risk grubunda saptanmıştır [96]. Harada ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaşları ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,424).

Çalışmamızda APL dışındaki hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde, cinsiyet ile anlamlı bir ilişki bulunmazken (p=0,357) 65 yaş üstü hastalarda kötü risk grubunda olma oranı (%83,3 ve %30,1) 65 yaş altı hastalarda ise orta risk grubunda olma oranı (%63,1 ve %16,7) daha yüksek bulundu (p<0,001*). Ancak Herold ve arkadaşlarının çalışmasında olumsuz risk grubundaki hastaların yaş ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (53 ve 54'e karşı 62, p<0,0001*). Çalışmamızda cinsiyet ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken Herold ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin daha çok olumsuz risk grubunda sınıflandığı saptanmıştır (%42 ve %49'a karşı %59, p:0,0002*).

Çalışmamızda risk gruplarının genel tedavi yanıtı ve OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde; kötü grupta yer alan hastalarda daha az tam yanıt görüldüğü ve daha kısa OS görüldüğü saptanmıştır. Tam yanıt sağlanan grupta iyi risk (%14,7 ve

%1,4), diğer yanıtların olduğu grupta ise kötü risk (%49,3 ve %22,1) sınıflaması oranı daha yüksekti (p<0,001*). Literatür verileri ile çalışmamızdaki verilerin farklılığı; kliniğimizde rutin translokasyonlar ve kromozom analizleri dışında nadir görülen mutasyon ve translokasyonların her hasta için çalışılmamasına bağlı olarak herhangi bir genetik özellik saptanmayan hastaların orta prognostik grupta gruplanmasına bağlanmıştır. Bu bulgular dolaylı olarak AML hastaları ile ilgilenen tüm kliniklerde rutin olarak çalışılması gereken sitogenetik ve moleküler testler üzerinde görüş birliği oluşturulması gerekliliğini göstermektedir.

Mandelli ve arkadaşlarının 642 APL hastasını içeren çalışmasında hastaların %20,4'ü olumlu, %52'si orta, %27,6'sı ise yüksek risk grubunda sınıflandırılmıştır [97]. APL hastaları risk gruplarına göre incelendiğinde, iyi risk grubunda 4 hasta (%16,7), orta risk grubunda 11 hasta (%45,8) ve kötü risk grubunda 9 hasta (%37,5) bulunmaktaydı. Bizim çalışmamızda ise APL tanısı alan 12 hastanın 6'sının (%50) olumlu, 3'ünün (%25) orta ve 3'ünün (%25) olumsuz risk grubunda olduğu görüldü. Çalışmamız ile literatür arasındaki bu farkın hasta sayılarındaki ciddi farka bağlı olduğu düşünüldü. APL tanılı hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, risk grupları ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,569 ve p=0,999). Literatür incelendiğinde bu şekilde bir değerlendirme yapılmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi verilen 139 hastadan 91'inde (%65,5) CR tam yanıt görüldü. 2 hastada (%1,4) kısmi yanıt görülürken 26 hasta (%18,7) refrakter hastalık olarak kabul edildi. 19 hasta (%13,7) aplazi sırasında ölüm olarak değerlendirilirken 1 (%0,7) hastanın ölüm nedeni belirsizdi.

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi verilen APL dışı hastalarda toplamda 73 hastada (%62,9) tam yanıt sağlandı. Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında; remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan hasta oranı %53 olarak, Padilha ve arkadaşlarının 98 hastayı içeren çalışmasında; remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan hasta oranı %46,9 olarak saptanmıştır [74, 98]. Çalışmamızdaki veriler literatür verileri ile benzerdir. Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisinde ölüm 16 hastada (%13,8) görülürken, Teke ve arkadaşlarının çalışmasında %30 olarak görülmüştür.

Çalışmamızda Sitarabin + idarubisin (3+7) ve Sitarabin + daunorubisin (3+7) protokolü verilen toplam 95 hastadan 70 tanesinde (%73,6) tam yanıt ve CRi görüldü. Solh ve arkadaşlarının 304 hastayı içeren çalışmasında; çalışmamızla benzer olarak remisyon indüksiyon tedavisi olarak Sitarabin + idarubisin (3+7) ve Sitarabin + daunorubisin (3+7) protokolü verilen 86 hastanın %62'sinde remisyon sağlandığı gösterilmiştir [99].

APL dışı hastalarda en yüksek tam yanıt oranının Sitarabin + idarubisin (3+7) protokolü verilen hastalarda olduğu görüldü (p<0,001*). Çalışmamızdaki APL tanılı hastalar değerlendirildiğinde; 23 APL tanılı hastamız mevcut olup tamamına remisyon indüksiyon tedavisi verildi. ATRA+idarubicin 22 hastaya, Sitarabin + idarubisin (3+7) protokolü 1 hastaya verildi. ATRA+idarubicin verilen 22 hastanın 17'sinde (%77,30) tam yanıt izlendi, 4'ünde (%18,2) aplazide ölüm, 1'inde (%4,5) refrakter hastalık görüldü. Sitarabin + idarubisin (3+7) protokolü verilen 1 hastada (%100) tam yanıt izlendi. APL hastalarında toplamda 18 hastada (%78,3) tam yanıt sağlanırken, Sitarabin + idarubisin (3+7) protokolü verilen hastaların tamamında (%100), ATRA+idarubicin alan hastaların %77,3'ünde tam yanıt sağlandı. APL hastalarında tedavi protokolüne göre tam yanıt oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,999).

Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi verilen 139 hastadan 91'inde (%65,5) tam yanıt görüldü. 2 hastada (%1,4) kısmi yanıt görülürken 26 hastada (%18,7) refrakter hastalık görüldü. 19 hasta (%13,7) aplazide ölüm olarak değerlendirilirken 1 (%0,7) hastanın ölüm nedeni belirsizdi. Verilerimiz ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer özellikteydi [11, 74].

Literatürde çeşitli yayınlarda genel tedavi yanıtının OS ve hastalıksız sağkalım üzerine etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir [83, 100]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak indüksiyon yanıtında tam yanıt ve CRi görülen hastalarda artmış OS ve azalmış mortalite saptanmıştır. Ancak genel tedavi yanıtına etki eden faktörler üzerine yapılan çalışmaların sayısı kısıtlı kalmıştır. Çalışmamızda hastaların genel tedavi yanıtı ile AML tipi (p=0,741), tanı anında blast oranı (p=0,916), WBC (p=0,336), trombosit (p=0,110), HGB (p=0,393), ferritin (p=0,723), sedimentasyon (p=0,285), CRP (p=0,360), B12 (p=0,259), LDH (p=0,613) ve ürik

asit (p=0,463) arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Tam yanıt olan hastaların yaş ortalaması 47,8±11,6 yıl ve diğer grupların 53,7±14,1 yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008*). Tam yanıt sağlananlarda kadın hasta oranı (%50) diğer gruplara göre (%31) anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,022*). Tam yanıt sağlanan hastalarda mortalite oranı (%32,4) diğer gruplara göre (%94,4) istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0,001*). Tam yanıt sağlanan grupta iyi risk (%14,7 ve %1,4), diğer yanıtların olduğu grupta ise kötü risk (%49,3 ve %22,1) sınıflaması oranı daha yüksekti (p<0,001*). Gruplar arasında FLT3-ITD (p=0,238) ve RUNX1/RUNX1T1 (p=0,676) pozitifliği açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, tam yanıt PML-RARA pozitifliği (%19,1) diğer gruplara göre (%5,6) anlamlı daha yüksek tespit edildi (p=0,015*).

Gangatharan ve arkadaşlarının 987 hastayı içeren çalışmasında remisyon sağlanması ile ilişkili faktörler yaş, sekonder AML varlığı ve sitogenetik risk grupları olarak saptanmıştır [101]. Çalışmamızda literatürden farklı olarak cinsiyet faktörünün de genel tedavi yanıtına etki ettiği, sekonder AML varlığının genel tedavi yanıtına etkisinin olmadığı gösterilmiştir [102]. Sekonder AML verisinin çalışmamız ile farklı olmasının nedeninin çalışmamızdaki sekonder AML hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki laboratuvar incelemelerine bakıldığında; beyaz küre, hemoglobin, trombosit, CRP, LDH, ürik asit, B2mikroglobulin, ferritin düzeylerinin genel tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. Genel tedavi yanıtının OS ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkisinin kesinliği nedeniyle bu konu üzerine daha çok araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Chang ve arkadaşlarının 379 hastayı içeren çalışmasında 192 hastada (%59,8) tam remisyon görülmüştür [102]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tedavi alan 139 hastanın 91'inde (%65,5) remisyon indüksiyonunda, 6'sında (%4,3) reindüksiyonda ve 1'inde (%0,7) ikinci reindüksiyonda remisyon sağlandı. Remisyon indüksiyonu sonrası remisyona giren 91 hastanın 27'sinde (%29,7) nüks görülürken, reindüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan 6 hastanın 5'inde (%83,3) nüks görüldü. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=<0,001*). Cinsiyet ile remisyona girme zamanı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,163).

Remisyona girmeyen hastaların yaş ortalaması (58,6±12,7) remisyon indüksiyonunda remisyona giren hastalara göre (47±11,9) anlamlı daha yüksekti (p<0,001*). Literatürde kaçıncı indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlandığı incelendiğinde çalışmamızdan farklı olarak reindüksiyon sonrası daha yüksek remisyon oranları saptanmıştır. ECOG E3489 çalışmasında remisyon indüksiyonu sonrasında hastaların %86'sınında reindüksiyon sonrasında hastaların %14'ünde, ECOG E3993 çalışmasında remisyon indüksiyonu sonrasında hastaların %85'inde reindüksiyon sonrasında hastaların %15 'inde tam remisyona ulaşıldığı görüldü [103].

Bug ve arkadaşlarının tanı anında WBC değeri>100.000/µl olan 53 hastayı içeren çalışmasında lökoforez uygulamasının OS üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır [104]. Çalışmamızda WBC değeri>100.000/µl olan 14 hastanın 7'sine (%50) lökoforez uygulanmıştır. Lökoforez uygulanmasının mortaliteye ve nükse etkisi olmadığı belirlendi (p=0,999) (Tablo 25). WBC değeri 100 bin/µL üzerinde olan hastalarda lökoforez uygulamasının OS üzerine etkisi incelendiğinde, lökoforez uygulanan hastaların ortanca OS süresi 6 (%95 GA: 3,434-8,566) ay, lökoforez uygulanmayan hastaların OS süresi 15 (%95 GA: 4,735-25,265) ay olarak hesaplandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0,770).

Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak; lökoforez uygulamasının hasta bazında yapılacak değerlendirme sonrasında yapılmasının doğru yaklaşım olacağını göstermektedir.

Çalışmamızda 15 (%9,5) hastada klinik önemi olan kanama görüldü.7 hastada (%46,7) intrakranial kanama, 4 hastada (%26,7) gastrointestinal kanama, 2 hastada (%13,3) vaginal kanama ve 2 hastada (%13,3) göz içi kanama görüldü. Literatür verileri incelendiğinde hastaların %20 ile %32'sinde değişen derecelerde kanama görüldüğü saptandı [55]. Çalışmamızdaki kanama görülen hastaların oranının literatüre göre daha az olduğu görüldü.

Çalışmamızda 7 hastada (%4,4) intrakranial kanama görüldü ve bu 7 hasta intrakranial kanama nedeniyle kaybedildi. Diğer kanama nedenlerine bağlı ölüm gerçekleşmedi. Çalışmamızda OS üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; intrakranial kanama varlığının OS ile ilişkisi saptandı

(HR:5,792, %95 CI: 2,558-13,113 p=<0,001*). Kim ve arkadaşlarının 792 hastayı içeren çalışmasında; hastaların %5,2'sinde intrakraniyal kanama olduğu ve kanamadan ölen hastalar içinde intrakraniyal kanamanın %51,9 orana sahip olduğu saptanmış [105]. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile benzer olarak değerlendirildi. Soylu ve arkadaşlarının 207 hastayı içeren çalışmasında hastaların %4,3'ünde gastrointestinal kanama görülmüştür [106]. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda %2,5 olarak daha az şekilde gastrointestinal kanama saptanmıştır. Alamari ve arkadaşlarının 1765 hastayı içeren çalışmasında pulmoner hemoraji hastaların %3'ünde görülmüştür [107]. Çalışmamızda literatürden farklı olarak pulmoner hemoraji görülmemiştir. Hastaların kanama olup olmamasına göre tanı anındaki trombositopeni derecelerine göre gruplandığında; trombositopeni derecesi ile kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kanama geçiren hastaların tanı anındaki trombosit değerleri incelendiğinde, 3 hastada sınıf 2 trombositopeni (plt: 50bin-100bin), 9 hastada sınıf 3 trombositopeni(plt:20bin-50bin) ve 3 hastada sınıf 4 trombositopeni (plt <20bin) mevcuttu. Literatür verileri kanama ve trombosit değerindeki ilişki açısından incelendiğinde; mevcut yayınların kanama olan gün-hasta takip edilen gün üzerinden yapıldığı, kanamanın WHO kriterlerine göre gruplandığı ve trombosit replasmanı yapılıp yapılmadığına göre değerlendirildiği görülmüştür. Bu verilerin olmaması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Hämäläinen ve arkadaşlarının 84 hastayı içeren çalışmasında hastaların 35'inde sepsis kliniği görüldüğü ve 9 hastanın (%25) bu nedenle öldüğü bildirilmiştir[108]. Malik ve arkadaşlarının 5501 hastayı içeren çalışmasında hastaların %16'sında sepsis görüldüğü ve bu hastaların %30'unun bu nedenle öldüğü bildirilmiştir [109].

Bizim çalışmamızda ise 23 hastada (%14,6) sepsis görüldü. Mortalite nedenlerine baktığımızda ölen hastaların 23'ünün (%14,6) ölüm sebebinin sepsis olduğu görüldü. Sepsis ve sepsis ilişkili mortalite görülme oranının %100 olması ülkemizde antibiyotik kullanımının Avrupa Birliği ortalamasının üzerinde olması ve antibiyotik direncinde Avrupa Birliği ülkelerinde ikinci sırada olmamız olabilir [110]. Çalışmamızda tanı anındaki nötropeni derecesi ile sepsis gelişmesi arasında

değerlendirme yapıldığında; 3 hastada sınıf 1, 2 hastada sınıf 2, 2 hastada sınıf 3 ve 2 hastada sınıf 4 nötropeni mevcuttu. Tanı anında sınıf 3 ve sınıf 4 nötropenisi olan hastalarda sepsis istatistiksel olarak daha fazla saptandı. Bu durum uzamış nötropeni süresine bağlı olarak sepsisin daha fazla görülmesi olarak değerlendirildi. Nüks üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde çalışmamızda literatürden farklı olarak sepsis varlığı artmış nüks riski ile ilişkili bulunmadı (HR:2,062, %95CI: 0,72-5,906) (HR:15,087, %95CI:3,094-73,551, p=0,178) [108]. Sepsis varlığı azalmış OS ile ilişkili bulundu (HR:2,835 %95 CI: 1,738-4,622 p=<0,001*).

Cannas ve arkadaşlarının Acute Leukemia French Association (ALFA)-9802 isimli 459 AML tanılı hastayla yaptığı çok merkezli prospektif klinik çalışmada 1369 febril atak gözlenmiş, bunların 315'inde (%23) ateş odağı saptanamamış, 1054'ünde (%77) klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı gösterilebilmiş. Tanımlanabilir bir kaynağa sahip 1054 ateş atağının 446'sı (%42) klinik olarak, 608'i (%58) mikrobiyolojik olarak belgelenmiş. 1054 belgelenmiş enfeksiyon odağının 314'ünde (%30) kan kültüründe üreme meydana geldiği gözlenmiş olup bunların 129'unda (%52) gram pozitif ve 96'sında (%39) gram negatif patojen, 21'inde (%9) fungal patojen saptanmış. Kan kültüründe gram negatif üremesi olan hastaların 28'inde (%29) *pseudomonas aeruginosa*, 23'ünde (%23) *E. Coli*, 5'inde (%5) *Klebsiella* etkeni üremesi olmuş. Gram pozitiflerin %72 *stafilokok*, %15'inde *streptococ* üremesi bildirilmiş. Hastaların 122'sinde (%12) gastrointestinal tract enfeksiyonları, 144'ünde (%14) pulmoner enfeksiyon, 45'inde (%4) üriner sistem enfeksiyonu, 93'ünde (%9) cilt enfeksiyonu, 68'inde (%6) tromboflebit, 137'sinde (%13) diğer enfeksiyonlar başlığı altında 31 hastada kulak-burun-boğaz enfeksiyonu, 65 hastada dental ağız içi enfeksiyonlar, 25 hastada anogenital enfeksiyonlar, 10 hastada adenit saptandığı bildirilmiştir [52].

Çalışmamızdaki 43 hastada (%27,4) sekonder enfeksiyon olmadığı ve 114 hastada (%72,6) sekonder enfeksiyon geliştiği görüldü. Sekonder enfeksiyon gelişen hastaların 55'inde (%48,2) pnömoni, 11'inde (%9,6) perianal abse, 4'ünde (%3,5) sinüzit, 4'ünde (%3,5) kolesistit, 4'ünde (%3,5) üriner sistem enfeksiyonu, 4'ünde (%3,5) perianal fistül, 4'ünde (%3,5) katater enfeksiyonu ve 4'ünde (%3,5)

tromboflebit mevcuttu. 15 hastada (%9,6) zona zoster enfeksiyonu bulunmaktaydı (Tablo 31). Çalışmamızda literatürden farklı olarak pnömoni ve anogenital enfeksiyon oranları yüksektir. Çalışmamızdaki 21 hastada (%13,4) febril nötropeni atağı görülmezken, 50 hastada (%31,8) indüksiyon sırasında ve 86 hastada (%54,8) indüksiyon ve konsolidasyonda febril nötropeni atağı gelişti. Ortalama atak sayısı 2,51±1,3 olarak bulundu.

73 hastanın (%46,5) kan kültüründe üreme yoktu. 24 hastada (%15,3) *Klebsiella pneumonia,* 18 hastada (%11,5) *E. coli,* 9 hastada (%5,7) *Staf hominis* ve 8 hastada (%5,1*) Pseudomonas aeruginosa* üremesi mevcuttu.

133 hastanın (%84,7) katater kültüründe üreme izlenmedi. 8 hastada (%5,1*) Staf epidermidis,* 5 hastada (%3,2) *klebsiella pneumonia,* 4 hastada (%2,5) *Staf hominis* ve 2 hastada (%1,3) *Gsbl pozitif E coli* üremesi saptandı.

121 hastanın (%77,1) idrar kültüründe üreme gözlenmezken, 17 hastada (%10,8) *E. coli,* 5 hastada (%3,2) *Klebsiella pneumonia,* 3 hastada (%1,9) *Klebsiella pneumonia* ve *Gsbl pozitif e coli* ve 3 hastada (%1,9) *Enterokok faecium* mevcuttu.

146 hastanın (%93) abse kültüründe üreme yoktu. 2 hastada (%1,3) perianal abse drenajında *E. coli* ve 2 hastada (%1,3) aksilladaki abseden alınan kültürde *Staf. aureus* gözlendi.

108 hastanın (%68,8) balgam kültüründe üreme görülmezken, 17 hastada (%10,8) *Klebsiella pneumonia,* 5 hastada (%3,2) *Acinetobakter baumanni* ve 5 hastada (%3,2) *Enterococcus faecalis* izlendi.

1 hastanın burun kültüründe *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastanın plevra kültüründe *Candida kefyr*, 1 hastanın BOS kültüründe *Staf. epidermidis* ve 1 hastanın kulak kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi mevcuttu.

147 hastanın (%93,6) gayta kültüründe üreme gözlenmezken 6 hastada (%3,8) *C. Difficile,* 3 hastada (%1,9) *Klebsiella pneumonia* ve 1 hastada (%0,6) *Salmonella enterica* izlendi (Tablo 32).

Çalışmamızda 340 febril nötropeni epizodunun 84'ünde (%24) kan kültüründe etken üremesi gösterilmiş olup kan kültüründe üretilen etkenlerin %70'i

gram negatif, %27'si gram pozitif, %2'si fungal patojen olup literatürden farklı olarak gram negatif etkenler daha sık gösterilmiştir. Bunlar arasında *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. Coli* patojeni daha az, *Klebsiella pneumonia* daha fazla karşılaşılan patojendir. İdrar kültürü, balgam kültürü, kateter kültürü, gayta kültürü,burun kültürü, kulak akıntı kültüründe üremesi olan patojenlerle ilgili çalışma literatürde henüz mevcut değildir. Daha fazla yayına ihtiyaç vardır. Literatüre göre pnömoni (%48), anogenital enfeksiyon (%15,8) sıklığının fazla olması bölgesel iklim değişikliği, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde AML tanılı hastalarda %2 ile %50 arasında değişen invaziv mantar enfeksiyonu bildirilmektedir [111]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 50 hastada (%31,8) invaziv mantar enfeksiyonu, 2 hastada (%1,3) hepatosplenik kandidiyazis,1 hastada (%0,65) mukor enfeksiyonu saptanmıştır. Neofytos ve arkadaşlarının 254 hastayı içeren çalışmasında tanı anındaki beyaz küre ve nötrofil değeri ile invaziv mantar enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır[ 111]. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da literatür ile uyumludur. Yu Lien ve arkadaşlarının 124 hastayı içeren çalışmasında; invaziv mantar enfeksiyonu odağı olarak hastaların %76'sında akciğerler, %10'unda sinüsler ve %14'ünde yaygın fungemi olarak saptanmıştır[ 112]. Çalışmamızda invaziv mantar enfeksiyonu odağı literatürden fazla olarak hastaların %94,3'ünde akciğerler, %1,8'inde sinüsler ve %3,7'sinde hepatosplenik tutulum saptanmıştır. Literatürde invaziv fungal enfeksiyon varlığı azalmış OS ile ilişkilendirilmiştir [112, 113]. Çalışmamızda OS üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; literatürden farklı olarak invaziv fungal enfeksiyon varlığının OS ile ilişkisi saptanmamıştır (HR:1,344, %95CI: 0,899-2,011 p=0,150). Bu durumun kliniğimizde yoğun sistemik antifungal profilaksisi kullanımına ve antijen bazlı teşhislerin stratejik kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Nüks üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde çalışmamızda literatürden farklı olarak invaziv mantar enfeksiyonu varlığı artmış nüks riski ile ilişkili bulundu (HR:2,629; %95 CI: 1,096-6,303; p=0,030*).

Botton ve arkadaşlarının 413 APL hastasını içeren çalışmasında hastaların %15,5'inde ATRA sendromu geliştiği ve bu hastaların %7,8'inin ATRA sendromu

nedeniyle öldüğü bildirilmiştir [114]. Frankel ve arkadaşlarının 35 hastayı içeren çalışmasında hastaların %25,7'sinde ATRA sendromu geliştiği bildirilmiştir [115]. Şerefhaoğlu ve arkadaşlarının 49 APL hastasını içeren çalışmasında 1 hastanın (%2,04) ATRA sendromu nedeniyle öldüğü belirtilmiştir [10]. Çalışmamızda 2 APL hastasında (%1,3) ATRA sendromu görülürken, APL tanılı hastalarda ATRA sendromu görülme oranı %8,3'tü. Çalışmamızda ATRA verilen hiçbir hastanın bu nedenle ölmediği saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan ATRA sendromu sayısı literatüre göre daha azdır. Çalışmamızda ATRA sendromuna bağlı ölüm görülmemesi iki nedene bağlı olabilir. İlk olarak çalışmamızdaki APL hastalarının sayısının kısıtlılığı, ikinci olarak ise kliniğimizde ATRA verilen tüm hastaların ATRA sendromu açısından yakın takip edilmesi ve en ufak klinik şüphe halinde ATRA kesilerek deksametazon tedavisine başlanması olabilir.

Castagnola ve arkadaşlarının 410 hastayı içeren çalışmasında hastaların %2,2'sinde SSS tutulumu görüldüğü ve tüm hastaların öldüğü bildirilmiştir [116]. Çalışmamızda 3 hastada (%1,9) SSS tutulumu saptandı, bu 3 hasta da APL grubundaydı. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde, 1 hasta orta risk grubundayken, 2 hasta kötü risk grubundaydı. 2 hastada (%1,3) leptomeningeal tutulum bulunmaktaydı ve 1 hastaya radyoterapi yapıldı. Bu oranlar literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Literatürde SSS tutulumu riski; yüksek beyaz küre, erkek cinsiyet ve <50 yaş ile ilişkilendirilmiştir [117]. Çalışmamızda ise SSS tutulumu ile beyaz küre, cinsiyet ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun çalışmamızdaki SSS tutulumu olan hasta sayısının az oluşuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında hastaların 91'inde (%65,5) remisyon indüksiyonunda, 6'sında (%4,3) reindüksiyonda ve 1'inde (%0,7) ikinci reindüksiyonda remisyon sağlandı. 32 hastada (%20,4) nüks gelişti. Remisyon indüksiyonu sonrası remisyona giren 91 hastanın 27'sinde (%29,7) nüks görülürken, reindüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan 6 hastanın 5'inde (%83,3) nüks görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p=<0,001*). Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında tam remisyon sağlanan 53 hastanın (%53) 15'inde (%28) nüks görüldüğü belirtilmiştir [74]. Sievers ve arkadaşlarının

156 nüks AML hastasını içeren çalışmasında ortanca yaş 61 (22-84) saptanmıştır [118]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nüks gelişen hastaların yaş ortalaması 47,91±13,45 ve gelişmeyenlerin 54,4±15,18 yıldı. Nüks görülmeyen hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,029*). Nüks gelişen 28 hastanın (%87,5) öldüğü görüldü. Nüks gelişen hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,007*). Çalışmamızda nüks görülen hastaların 30'u (%93,8) de novo AML ve 2'si (%6,2) sekonder AML'ydi (p=0,999) ve aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Szotkowski ve arkadaşlarının 1.516 hastayı içeren çalışmasında sekonder AML grubunda nüks daha çok görülmüştür (%59,3'e karşı %41,3 ve p:0,001*) [62]. Literatür ile çalışmamız arasındaki bu fark çalışmamızdaki sekonder AML grubundaki hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Nüks gelişen hastalar FAB gruplarına göre değerlendirildiğinde, 28 hasta (%87,5) APL dışı ve 4 hasta (%12,5) APL grubundaydı ve FAB sınıflamasının nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı (p=0,786).

Çalışmamızda nüks görülen hastalar sitogenetik risk gruplarına göre sınıflandırıldığında, 1 hasta (%3,1) iyi, 22 hasta (%68,8) orta ve 9 hasta (%28,1) kötü risk grubundaydı ve literatürün aksine ELN risk sınıflaması ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,088). Çalışmamızda olumsuz risk grubundaki 65 hastanın 9'unda (%13,8) nüks görüldüğü dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda hastaların medyan nüks zamanı 10 (min-maks: 2-48) ay olarak saptandı. Gangatharan ve arkadaşlarının 987 AML hastasını içeren çalışmasında nüks görülen hastalarda ortanca remisyon süresi 9,3 ay olarak saptanmıştır [101]. Lee ve arkadaşlarının 124 nüks AML hastasını içeren çalışmasında ortanca remisyon süresi 8,1 ay olarak saptanmıştır [119]. Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda nüksü etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 35'te sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda genel tedavi yanıtı, invaziv mantar enfeksiyonu, total protein, albümin ve LDH nüks için risk faktörü olarak belirlendi. Tek değişkenli analizler sonucunda p<0,1 çıkan değişkenler çok

değişkenli modele dahil edildi. Buna göre, tam yanıt dışı diğer tedavi yanıtları (HR:142,541; %95 CI: 17,533-1158,867; p<0,001*), invaziv mantar enfeksiyonu (HR:2,629; %95 CI: 1,096-6,303; p=0,030*) ve tanı anındaki LDH değerinin (HR:1,001; %95 CI: 1-1,002; p=0,023*) nüks gelişimini pozitif yönde etkilediği saptandı. Bu faktörlerin değerlendirilmesi ve literatür ile karşılaştırılması kendi başlıkları altında yapılmıştır.

Ferrara ve arkadaşlarının 150 nüks AML hastasını içeren çalışmasında; kurtarma tedavisi verilen 99 hastadan 36'sının (%36,4) kurtarma tedavileri ile ikinci remisyona girdiği ve hastaların %41'inin kurtarma tedavileri sırasında öldüğü belirtilmiştir [120]. Çalışmamızda 32 hastada nüks gelişti, 27 hastanın nüks sonrası tedavi aldığı görüldü. 2. kez nüks gelişen iki hasta bulunmaktaydı. Bir hastada 15. ayda diğer hastada 25. ayda nüks gelişti. Hastaların birinin tedavi yanıtı refrakter iken diğeri tam yanıtlıydı. APL dışı hastaların 23'üne nüks sonrası kurtarma tedavisi verildi, 11 hastada (%47,8) tam yanıt sağlandı. 1 hasta (%4,3) kısmi yanıt elde edildi. 11 hasta (%47,8) refrakter seyretti. APL tanılı hastalarda 4 kişiye nüks sonrası kurtarma tedavisi verildi, 4 hastada (%100) tam yanıt sağlandı (Tablo 33 ve Tablo 34). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirildi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak verilen kurtarma tedavisi türleri ile ikinci remisyon sağlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı [26, 121]. Bu durum nüks olan hastaların klinik araştırmalara yönlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında takip periyodunun sonunda hastaların %35'inin halen remisyonda yaşadığı ve %65'inin öldüğü, Medeni ve arkadaşlarının 140 hastayı içeren çalışmasında hastaların %70'inin öldüğü bildirilmiştir [11, 74].

Bizim çalışmamızda ise 106 hasta (%67,5) çeşitli nedenlerle öldü. Ölen hastaların 44'ü kadın (%41,5) ve 62'si (%58,5) erkekti. Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,847). Smits ve arkadaşlarının 252 hastasını içeren çalışmasında; hastaların %5'inin tedavi verilemeden öldüğü bildirilmiştir [122]. 2.413 hastayı içeren ECOG çalışmasında hastaların %19,6'sında

erken ölüm (indüksiyondan sonra 28 gün içinde ölüm) görüldüğü saptanmıştır [100]. Buechner ve Hiddemann'ın 5328 hastayı içeren meta-analizinde hastaların %21'inde erken ölüm, %5'inde remisyon sırasında ölüm görüldüğü saptanmıştır [123]. Çalışmamızda hastaların öldüğü zamanlara göre dağılımı incelendiğinde literatür ile benzer olarak; erken ölüm 26 hastada (%16,5), 10 hastada (%9,4) tedavi reddi olduğu, 28 hastanın (%26,4) KT almadan önce ve 68 hastanın (%64,2) KT aldıktan sonra öldüğü saptandı. Cinsiyet ile ölüm zamanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,645). KT aldıktan sonra ölen hastaların yaş ortalaması tedavi reddi olan ve KT almadan ölen eden hastalara göre anlamlı daha düşük izlendi (p=0,004*).

Çalışmamızda hastalarda nüks ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı fark saptanmıştır, tüm hastalarda nüks olan hastaların %87,5'inin ve nüks olmayan hastaların %62,4'ünün öldüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,007*). APL dışı hastalarda, nüks olan hastaların %89,3'ü ve nüks olmayan hastaların %69,5'i ölürken nüks olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,035*). APL hastalarında, nüks olan hastalarda mortalite oranı (%75) nüks olmayan hastalara göre (%25) daha yüksek gözlense de anlamlı bulunmadı(p=0,091). Teke ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite nedenleri incelenmiş, mortalite nedeninin hastaların %15'inde fungal pnömoni, %33,8'inde sepsis, %20'sinde serebrovasküler olay olduğu belirtilmiştir. Medeni ve arkadaşlarının çalışmasında sepsise bağlı ölüm %30,6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak en sık gözlenen ölüm nedenleri %49 ile diğer nedenler ve %31,8 ile invaziv mantar enfeksiyonu, %14,6 sepsis ilişkili, %4,5 intrakranial kanamadır. Ölüm nedeni ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,174). Benzer şekilde, cinsiyete göre ölüm nedenlerinin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (p=0,456). Çalışmamızdaki veriler literatür verileri ile benzer saptanmıştır. Ölüm nedenleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkinin literatürde yer almadığı dikkat çekmektedir.

ECOG çalışmasında 2.413 hastanın ortanca DFS 10,2 ay, 1.642 hastayı içeren SWOG çalışmasında ortanca DFS 8,8 ay, 2.228 hastayı içeren MDA çalışmasında ortanca DFS 13,3 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ortalama DFS 64 ay

saptanmış olup literatürden farklı olarak değerlendirilmiştir. Padilha ve arkadaşlarının 98 hastayı içeren çalışmasında 60 yaş altındaki hastalarda DFS 10,7 ay, 60 yaş üzerindeki hastalarda ise 7,3 ay saptanmış ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür [98]. Walter ve arkadaşlarının ECOG, SWOG ve MDA çalışmalarını içeren (toplam 6.283 hasta) meta-analizinde yapılan analizde yaş DFS üzerine etkili bir faktör olarak saptanmıştır (HR:1,014, %95CI:1,011-1,018, p<0,001*) [100]. Stone ve arkadaşlarının 1822 hastayı içeren meta-analizinde 60 yaş üzerindeki hastalarda ortanca DFS 6,3 ay saptanmıştır [124]. Çalışmamızda hastalar 65 yaş altında ve üstünde olmasına göre gruplandıklarında DFS süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,191). Padilha ve arkadaşlarının çalışmasında iyi sitogenetik risk grubunda yer alanların DFS süresi 97,7 ay iken orta ve kötü risk grubunda yer alan hastalarda 6,3 ay olarak tespit edilmiştir (p:0,0005*). Literatür verileri incelendiğinde sitogenetik risk gruplarının DFS üzerine etkisinin mevcut olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir [125, 126]. Çalışmamızda sitogenetik risk gruplamasındaki kısıtlılığa rağmen; olumlu risk grubundaki hastaların DFS süresi 53 ay, olumsuz risk grubundaki hastaların DFS süresi 36 ay olup aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,272). Literatür verileri incelendiğinde cinsiyetin DFS üzerine olan etkisi üzerine olan bilgiler oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda DFS erkeklerde 38 ay ve kadınlarda 76 ay olarak bulunmuştur ve iki grubun istatistiksel olarak benzer DFS sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir (p=0,215). Çalışmamızdaki veriler literatür ile farklılık göstermektedir. Bunun nedeni olarak 2010 yılına ait Walter ve arkadaşlarının ECOG, SWOG ve MDA çalışmalarını içeren (toplam 6.283 hasta) meta-analizinde; SWOG 1985-2002, ECOG 1976-1999, M.D.A 1980-2004 yılları arasındaki hastaları çalışmaya dahil etmiş olup bizim çalışmamızda artmış DFS olmasının nedeni yıllar içinde tıp alanındaki gelişmeler ve çalışmamızdaki <65 yaş hasta populasyonunun fazla olması, sekonder AML oranının düşük olması, iyi-orta prognostik risk faktörü olan hasta oranlarının fazla olmasına bağlı geliştiği kanaatindeyiz. Daha sağlıklı karşılaştırma yapılabilmesi için güncel verilere ihtiyaç vardır.

ECOG çalışmasında 2.413 hastanın ortanca OS değeri 11,9 ay, 1.642 hastayı içeren SWOG çalışmasında ortanca OS değeri 9,3 ay, 2.228 hastayı içeren MDA

çalışmasında ortanca OS değeri 10,3 ay olarak saptanmıştır [100]. Çalışmamızdaki hastaların ortalama OS değeri 35,6 ay iken ortanca OS değeri 15 ay olarak belirlenmiştir. Walter ve arkadaşlarının 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 [100]. Angelis ve arkadaşlarının 57.026 hastayı içeren EUROCARE-5 çalışmasında (29 Avrupa ülkesinden 89 kanser araştırma merkezinin katıldığı 2000-2007 yılları arasındaki hematolojik malignite tanılı hastaların dahil edildiği çalışma) 65 yaş altı hastalarda 1 yıllık OS oranı %59, 65 yaş üzeri hastalarda ise %22 olarak saptanmıştır [127]. Çalışmamızda 65 yaş altı hastaların ortalama OS değeri 42,9 (%95 GA: 34,2-51,7) ay ve 65 yaş üstü hastaların 11,9 (%95 GA: 6,6-17,1) aydı. 65 yaş altı hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %62, %39,2 ve %31,9 olarak bulundu. 65 yaş üstü hastaların 1 yıllık OS oranı %24,2, 3 yıllık %8,1 ve 5 yıllık %0 olarak belirlendi. 65 yaş üstü hastaların OS oranı 65 yaş altı hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$*). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Sossa ve arkadaşlarının 117 hastayı içeren çalışmasında 1 yıllık OS oranı %56,6 olarak bildirilmiştir [128]. Bizim çalışmamızda 1, 3 ve 5 yıllık OS oranı sırasıyla; %54,1, %29,8 ve %23,9 olarak literatür ile benzer bulunmuştur. EUROCARE-5 çalışmasında 1 yıllık OS oranı %37,9 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ülkeler arası OS oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (İrlanda ve İngiltere'de 1 yıllık OS oranı %15 iken Belçika'da %48, İsviçre'de %43,3) [127]. Bu tablo AML üzerine ülkemiz verilerini ortaya koymanın önemini ortaya çıkarmaktadır.

EUROCARE-5 çalışmasında AML hastalarının 1,3 ve 5 yıllık OS oranları erkek ve kadın cinsiyette benzer saptanmıştır. Padilha ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca OS süresi erkek ve kadın cinsiyette benzer olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kadın hastaların ortalama OS süresi 35,4 ay ve erkek hastaların 32,6 ay saptandı. Kadın hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %51,4, %29,2 ve %29,2 iken erkek hastaların 1 yıllık OS oranı %56, 3 yıllık %30,3 ve 5 yıllık %18,2

olarak izlendi. Cinsiyete göre OS oranları istatistiksel açıdan benzer bulundu. Walter ve arkadaşlarının çalışmasında indüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastalarda 3 yıllık OS oranı %59,3, 5 yıllık OS oranı %24,6 olarak saptanmıştır [100]. Sossa ve arkadaşlarının çalışmasında indüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastalarda OS 35,7 ay saptanırken remisyona girmeyen hastalarda 8,9 ay saptanmıştır. Çalışmamızda ise indüksiyon tedavileri sonrasında remisyon görülen hastaların ortalama OS süresi 57,1 ay iken remisyon görülmeyen hastaların 7,7 ay saptandı. Remisyona giren hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %78, %47,5 ve %44,6 olarak saptandı. Remisyon görülmeyen hastaların 1 yıllık OS oranı %16,7, 3 yıllık %7,1 ve 5 yıllık %3,6 olarak izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$*). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Literatürde sekonder AML'de OS süresinin daha kısa olduğuna dair çok fazla yayın mevcuttur [129]. Szotkowski ve arkadaşlarının 1516 hastayı içeren çalışmasında de novo AML grubunda OS 18,2 ay, sekonder AML grubunda OS 8,2 ay saptanmıştır [62]. Padilha ve arkadaşlarının 98 hastayı içeren çalışmasında de novo AML grubunda OS 21,9 ay, sekonder AML grubunda OS 11,8 ay saptanmış ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [98]. Bizim çalışmamızda ise de novo AML grubunda OS 35 ay, sekonder AML grubunda OS 26 ay saptanmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen ($p=0,650$) literatür ile uyumlu olarak sekonder AML grubunda azalmış OS dikkat çekmektedir.

Sitogenetik risk gruplarının OS üzerine etkisi literatürde açıkça ortaya konmuştur [62, 98, 126]. Çalışmamızda ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların ortalama OS süresi 54 ay, orta olan hastaların 45,3 ay ve kötü olan hastaların 11,7 ay hesaplandı. ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranı %90,9'du. ELN risk sınıflaması orta olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %70,3, %38,5 ve %31,8 olarak tespit edildi. ELN risk sınıflaması kötü olan hastaların 1 yıllık OS oranı %27,4, 3 yıllık %8,6 ve 5 yıllık %4,3 olarak bulundu. En yüksek OS oranı ELN risk sınıflaması iyi olan ve en düşük sağkalım oranı sınıflaması kötü olan hastalarda izlendi ($p<0,001$*). APL tanılı hastalarda, iyi ve orta

risk grubunda olan hastaların OS oranları kötü risk grubunda olan hastalara göre anlamlı daha yüksekti (p=0,037*).

Literatürde APL'nin yüksek erken ölüm ve yüksek OS oranları ile ilişkisi ortaya konmuştur [10, 130]. Çalışmamızda APL dışı hastaların ortalama OS süresi 30,8 ay ve APL hastalarının 51,9 ay olarak saptandı. APL tanılı hastaların OS oranları APL dışı hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek izlendi (p=0,001*).

Padilha ve arkadaşlarının çalışmasında, WBC<30.000/µL olan hasta grubunda anlamlı derecede artmış OS saptanmıştır. WBC>100.000/µL olması azalmış OS ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [104]. Çalışmamızda OS'yi etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve literatürden farklı olarak WBC değeri 50 bin-100 bin olmasının (p=0,043*) genel sağkalıma pozitif etkisi saptanmıştır. Rölig ve arkadaşlarının 60 yaş üzerindeki 909 hastayı içeren çalışmasında OS üzerine yapılan analizde; yaş, NPM1 mutasyonu, WBC değeri, LDH düzeyi ve CD34 ekspresyonu OS üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur [131]. Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında OS üzerine yapılan analizde; cinsiyet, LDH düzeyi, fibrinojen düzeyi, risk sınıfı, kemik iliği fibrozisi olmaması ve invaziv fungal enfeksiyon olması OS üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur[74]. Mosna ve arkadaşlarının 192 hastayı içeren çalışmasında OS üzerine yapılan analizde; yaş, trombosit sayısı, ilk indüksiyon ile remisyon sağlanmaması OS üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur [132]. Bizim çalışmamızda ise genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapılmış olup yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş, APL tanılı olma, genel tedavi yanıtı, 1.indüksiyon tedavi yanıtı, intrakranial kanama, sepsis, PML-RARA pozitifliği, lökositoz sınıflaması, CRP ve lenfosit OS ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Buna göre, yaş, diğer genel tedavi yanıtları (p<0,001*), diğer birinci indüksiyon tedavi yanıtları (p<0,001*), intrakranial kanama (p=0,001*) ve sepsis olmasının (p<0,001*) genel sağkalımı olumsuz yönde yönde etkilediği saptandı.

# 6. SONUÇLAR

1.Çalışmamızdaki 157 olgunun 91'i (%58) erkek ve 66'sı (%42) kadın olup erkek/kadın oranı 1,37 olarak saptandı.

2. En küçük hasta 18, en büyük hasta 88 yaşındaydı. Yaş ortalaması 53,1±15 olarak saptandı. Hastaların 33'ü (%21) 65 yaş ve üzerindeydi.

3. 103 hastanın (%65,6) herhangi bir kronik hastalığı yoktu. 23 hastada tip 2 diyabet (%14,6), 5 hastada hipertansiyon (%3,2), 6 hastada kronik böbrek yetmezliği (%3,8) ve 4 hastada kalp yetmezliği (%2,5) tanısı mevcuttu.

4. Çalışmamızda 147 hasta (%93,6) de novo ve 10 hasta (%6,4) sekonder AML olarak saptandı. Bu iki grup arasında yaş (52,7'ye karşı 58,4) ve cinsiyet (erkek oranı %58,5'e karşı %50) arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anındaki blast oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (%60'a karşı %41,5).

5. Sekonder AML grubunda A pozitif (%50 ve de novo grupta %35,4), 0 negatif (%20 ve de novo grupta %6,1) ve de novo AML grubunda B pozitif (%15 ve sekonder grupta %0) ve 0 pozitif (%32 ve sekonder grupta %0) hasta oranı daha yüksek saptandı.

6. Tanı anındaki blast oranı %57 olarak saptandı. Blast oranı ile cinsiyet (erkek %56, kadın %59,5) ve yaş (<65 yaş %57, >65 yaş %60) arasında anlamlı fark saptanmadı. Blast oranı sekonder AML-de novo AML grupları arasında anlamlı derecede fark saptanmadı (%41,5'e karşı %60).

7. Hastalar FAB sınıflamasına göre gruplandığında 133 hastanın (%84,7) FAB sınıflaması APL dışı ve 24 hastanın (%15,3) APL olarak belirlendi.

8. 120 hastada (%76,4) fibrozis olmadığı, 24 hastada (%15,3) birinci derece fibrozis, 7 hastada (%4,5) ikinci derece fibrozis ve 6 hastada (%3,8) üçüncü derece fibrozis görüldü. Kemik iliği fibrozisi olan (derece 1,2 ve 3) ve olmayan hastalar (derece 0) karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, FAB grupları, sekonder AML oranı ve blast oranı benzer saptandı. ELN risk grubu iyi olan hastaların tamamında (%100)

fibrozis görülmezken orta olanların %25,9'unda ve kötü olanların %24,6'sında fibrozis olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0,160). APL dışı hastalarda fibrozis oranı (%26,3) APL hastalarına göre (%8,3) daha yüksek olup anlamlı değildi (p=0,068). Kemik iliğinde retikülin fibrozis olmayan hastaların ortalama OS süresi 38,7 ay ve fibrozis olan hastaların 21,5 ay olarak hesaplandı. Kemik iliğinde retikülin fibrozis olması ile OS oranları açısından anlamlı farklılık belirlenmedi (p=0,193).

9. 105 hastanın (%66,9) kemik iliği sitogenetik sonucu normaldi. 17 hastada (%10,8) PML-RARA pozitifliği, 13 hastada (%8,8) RUNX1/RUNX1T1 pozitifliği ve 12 hastada (%8) FLT-3-ITD pozitifliği, CBFB-MYH11 pozitifliği 5 hastada (%3,2) mevcuttu. 70 hastanın (%44,6) karyotipi 46,XY, 53 hastanın (%33,8) 46,XX, 6 hastanın (%3,8) 45X (Y kromozom kaybı), 3 hastanın (%1,9) monozomal karyotip 45 XY,-7 (monozomi 7), 2 hastanın (%1,3) 47,XX izole trizomi 8, 2 hastanın (%1,3) monozomal karyotip 45 XY,-8 (monozomi 8) ve 2 hastanın (%1,3) 47,XXX olarak izlendi.

10. Tanı anında ortanca WBC 12.600/µL, nötrofil 1.900 /µL, hemoglobin 8,2 gr/dL, trombosit 39 bin/µL olarak saptandı. Tanı anında %26 oranında lökopeni, %50 nötropeni, %93 trombositopeni, %95 oranında anemi saptandı.Anemisi olan 150 hasta incelendiğinde; 6 (%3) hastada mikrositer anemi mevcuttu bu hastalarda demir eksikliği yoktu. 30 (%19) hastada makrositer anemi saptandı bu hastaların 5'inde B12 eksikliği saptandı. Çalışmamızda lökopeni, nötropeni ve trombositopeninin genel sağkalıma etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Hastalar tanı anındaki WBC değerine göre gruplandığında; WBC değeri 50 bin-100 bin olmasının (p=0,043*) genel sağkalıma pozitif etkisi saptanmıştır.

11. Ortanca LDH 410 U/L (269-694), ortanca ürik asit 5,3 mg/dL (4,1-7), ortanca albümin 3,7 gr/dL(3,3-4.1), total protein değeri 6,9 gr/dl (6,3-7,3) olarak saptandı. Hastaların 122 (%77)'sinde artmış LDH düzeyleri, 24 hastada (%15) hiperürisemi, 50 hastada (%31) hipoalbuminemi saptanmıştır. Albümin ve LDH düzeyinin nüks üzerine etkili olduğu saptanmıştır (p=0,036 ve p=0,034).

12. Ortanca crp düzeyi 25 mg/L saptandı.Crp düzeyinin <20 olmasının OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(p=0,033*). Hastaların 71'inde (%45) crp<20'dir. Ortanca sedimantasyon düzeyi 60 mm/sa, ortanca ferritin düzeyi 320 ng/mL saptandı. Hastaların 34'ünde (%21,6) sedimantasyon düzeyi >100 mm/sa olduğu gösterildi. Sedimantasyon ve ferritin düzeyinin OS üzerine etkisi saptanmadı.

13.Hastaların HBV serolojilerine bakıldığında 94'ü (%59,9) HBV ile karşılaşmamış, 34 hasta (%21,7) HBV aşılı, 25 hastada (%15,9) geçirilmiş HBV enfeksiyonu ve 4 hastada (%2,5) kronik HBV enfeksiyonu olduğu izlendi. HBV aşılı ve HBV ile karşılaşmamış hastaların tamamına (%100) herhangi bir tedavi uygulanmadığı, kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %50'sine entekavir ve %50'sine lamivudin verildiği ve geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların %48'ine entekavir ve %40'ına lamivudin verildiği görüldü. Hiçbir hastada HBV ve HCV reaktivasyonu görülmedi.

14. APL dışı hastalar risk gruplarına göre incelendiğinde, iyi risk grubunda 7 hasta (%5,3), orta risk grubunda 70 hasta (%52,6) ve kötü risk grubunda 56 hasta (%42,1) mevcuttu. APL dışındaki hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde, cinsiyet ile anlamlı bir ilişki bulunmazken 65 yaş altı hastalarda orta risk grubunda olma oranı (%63,1 ve %16,7) daha yüksek bulundu (p<0,001*). APL hastalarında iyi risk grubunda 4 hasta (%16,7), orta risk grubunda 11 hasta (%45,8) ve kötü risk grubunda 9 hasta (%37,5) bulunmaktaydı. Risk grupları ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı.

15. Çalışmamızda WBC değeri>100.000/µl 14 hastanın 7'sine (%50) lökoforez uygulanmıştır. Lökoforez uygulanmasının mortaliteye ve nükse etkisi olmadığı belirlendi (p=0,999).

16. Çalışmamızda indüksiyon tedavisi verilen 139 hastadan 91'inde (%65,5) CR tam yanıt görüldü. 2 hastada (%1,4) kısmi yanıt görülürken 26 hasta (%18,7) refrakter hastalık olarak belirlendi. Çalışmamızda 3+7 protokolü verilen 95 hastadan 70 tanesinde (%73,6) CR ve CRİ görüldü. APL dışı hastalarda en yüksek CR tam yanıt oranının 3+7 protokolü Sitarabin + idarubisin verilen hastalarda olduğu görüldü

(p<0,001*). Çalışmamızdaki APL tanılı hastalar değerlendirildiğinde; 23 APL tanılı hastamız mevcut olup tamamına indüksiyon tedavisi verildi. ATRA+idarubicin 22 hastaya, 3+7 protokolü Sitarabin + idarubisin 1 hastaya verildi. ATRA+idarubicin verilen 22 hastanın 17'sinde (%77,30) CR tam yanıt izlendi, 4'ünde (%18,2) aplazide ölüm, 1'inde (%4,5) refrakter hastalık izlendi. 3+7 protokolü Sitarabin + idarubisin tedavisi verilen 1 hastada (%100) CR tam yanıt izlendi. APL hastalarında toplamda 18 hastada (%78,3) CR tam yanıt sağlanırken, 3+7 protokolü Sitarabin + idarubisin verilen hastaların tamamında (%100), ATRA+idarubicin alan hastaların %77,3'ünde CR tam yanıt sağlandı.

17.CR tam yanıt olan hastaların yaş ortalaması 47,8±11,6 yıl ve diğer grupların 53,7±14,1 yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008*). CR tam yanıt sağlananlarda kadın hasta oranı (%50) diğer gruplara göre (%31) anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,022*). Çalışmamızda literatürden farklı olarak cinsiyet faktörünün de genel tedavi yanıtına etki ettiği, sekonder AML varlığının genel tedavi yanıtına etkisinin olmadığı gösterilmiştir. CR tam yanıt sağlanan grupta iyi risk (%14,7 ve %1,4), diğer yanıtların olduğu grupta ise kötü risk (%49,3 ve %22,1) sınıflaması oranı daha yüksekti (p<0,001*). Grupların FLT3-ITD (p=0,238) ve RUNX1/RUNX1T1 (p=0,676) pozitifliği açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, CR tam yanıt PML-RARA pozitifliği (%19,1) diğer gruplara göre (%5,6) anlamlı daha yüksek tespit edildi (p=0,015*). Hastaların genel tedavi yanıtı ile AML tipi, tanı anında blast oranı, WBC, trombosit, HGB, ferritin, sedimentasyon, CRP, B12, LDH ve ürik asit arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Çalışmamızda lökopeni, nötropeni ve trombositopeninin genel sağkalıma etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

18.Tedavi alan 139 hastanın 91'inde (%65,5) birinci indüksiyonda, 6'sında (%4,3) ikinci indüksiyonda ve 1'inde (%0,7) ikinci reindüksiyonda remisyon sağlandı. Cinsiyet ile remisyona girme zamanı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,163). Remisyona girmeyen hastaların yaş ortalaması (58,6±12,7) birinci indüksiyonda remisyona giren hastalara göre (47±11,9) anlamlı daha yüksekti (p<0,001*).

19. Hastalar son klinik durumlarına göre değerlendirildiğinde: 106 hastanın (%67,5) öldüğü, 22 hastada (%14) tedavi reddi olduğu ve 14 hastaya (%8,9) Allo-KİT yapıldığı görüldü.

20. 61 hastada (%38,9) AML ve tedavi ilişkili komplikasyon görülmezken, 96 hastada (%61,1) komplikasyon geliştiği belirlendi. Komplikasyon görülmesi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmedi. 50 hastada (%31,8) invaziv mantar enfeksiyonu, 23 hastada (%14,6) sepsis, 7 hastada (%4,5) intrakranial kanama, 4 hastada (%2,5) gastrointestinal kanama, 3 hastada (%1,9) SSS tutulumu, 2 hastada (%1,3) vaginal kanama, 2 hastada (%1,3) ATRA sendromu, 2 hastada (%1,3) hepatosplenik kandidiyazis, 2 hastada (%1,3) göz içi kanama ve 1 hastada (%0,6) orbital selülit görüldü. Çalışmamızda 2 hastada (%1,3) ATRA sendromu görülürken, 2 hastanın da APL tanılı hastalar olduğu belirlendi. APL tanılı hastalarda ATRA sendromu görülme oranı %8,3'tü. Sepsis varlığı azalmış OS ile ilişkili bulundu. Tanı anında sınıf 3 ve sınıf 4 nötropenisi olan hastalarda sepsis istatistiksel olarak daha fazla saptandı, tanı anındaki beyaz küre ve nötrofil değeri ile invaziv mantar enfeksiyonu arasında bir ilişki saptanmadı. İnvaziv mantar enfeksiyonu varlığı artmış nüks riski ile ilişkili bulundu. Tanı anındaki trombosit değeri ile kanama arasında ilişki saptanmadı.

21. Çalışmamızda 3 hastada (%1,9) SSS tutulumu saptandı, bu 3 hasta da APL grubundaydı. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde, 1 hasta orta risk grubundayken, 2 hasta kötü risk grubundaydı.

22. Çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonrasında hastaların 91'inde (%65,5) birinci indüksiyonda, 6'sında (%4,3) ikinci indüksiyonda ve 1'inde (%0,7) ikinci reindüksiyonda remisyon sağlandı. Tam remisyon sağlanan hastaların 32'sinde (%20,4) nüks geliştiği saptandı. Birinci indüksiyon sonrası remisyona giren 91 hastanın 27'sinde (%29,7) nüks görülürken, ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan 6 hastanın 5'inde (%83,3) nüks görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi. Hastaların medyan nüks zamanı 10 (min-maks: 2-48) aydı. Nüks gelişen hastaların yaş ortalaması 47,9 ve gelişmeyenlerin 54,4 yıldı. Nüks görülmeyen hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak daha yüksekti. Nüks

gelişen 28 hastanın (%87,5) öldüğü görüldü. Nüks gelişen hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak daha yüksekti. Nüks görülen hastaların 30'u (%93,8) de novo AML ve 2'si (%6,2) sekonder AML'ydi. Nüks gelişen hastalar FAB gruplarına göre değerlendirildiğinde, 28 hasta (%87,5) APL dışı ve 4 hasta (%12,5) APL grubundaydı ve FAB sınıflamasının nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda genel tedavi yanıtı, invaziv mantar enfeksiyonu, total protein, albümin ve LDH nüks için risk faktörü olarak belirlendi.

23. 106 hasta (%67,5) çeşitli nedenlerle öldü. Ölen hastaların 44'ü kadın (%41,5) ve 62'si (%58,5) erkekti. Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,847). Ölen hastaların yaş ortalaması 56,72±14,89 ve sağ olan hastaların yaş ortalaması 45,51±12,37 yıldı. Ölen hastaların yaş ortalaması anlamlı daha yüksekti (p<0,001). Hastaların ölüm zamanlara göre dağılımı incelendiğinde, 10 hastada (%9,4) tedavi reddi olduğu, 28 hastanın (%26,4) KT almadan önce ve 68 hastanın (%64,2) KT aldıktan sonra öldüğü saptandı. Cinsiyet ile ölüm zamanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,645). KT aldıktan sonra ölen hastaların yaş ortalaması tedavi reddi olan ve KT almadan ölen hastalara göre anlamlı daha düşük izlendi (p=0,004*).

24. Hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 64,9 aydır. 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla; %80,2, %66,1 ve %60,1 olarak bulundu. 65 yaş altı hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 65,2 ay ve 65 yaş üstü hastaların 43,2 ay hesaplandı. Yaşa göre hastalıksız sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Kadın hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 76,2 ay ve erkek hastaların 38,6 aydı. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım oranları istatistiksel açıdan benzer bulundu. ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 53,8 ay, orta olan hastaların 62,2 ay ve kötü olan hastaların 36,9 ay hesaplandı. ELN risk sınıflaması iyi ve orta olan hastaların sağkalım süreleri kötü olanlara göre daha yüksek gözlense de anlamlı olmadığı görüldü.

25. Çalışmamızdaki hastaların ortalama OS süresi 35,6 ay iken ortanca OS süresi 15 ay olarak belirlenmiştir. 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla; %54,1, %29,8

ve %23,9 olarak bulundu. 65 yaş altı hastaların ortalama OS süresi 42,9 ay ve 65 yaş üstü hastaların 11,9 aydı. 65 yaş üstü hastaların OS oranı 65 yaş altı hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktü (p<0,001*). Kadın hastaların ortalama OS süresi 35,4 ay ve erkek hastaların 32,6 aydı. Cinsiyete göre OS oranları istatistiksel açıdan benzer bulundu. ELN risk sınıflaması iyi olan hastaların ortalama OS süresi 54 ay, orta olan hastaların 45,3 ay ve kötü olan hastaların 11,7 ay hesaplandı. ELN risk sınıflaması iyi ve orta olan hastaların sağkalım süreleri kötü olanlara göre daha yüksek gözlendi ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu görüldü(p<0,001*). APL tanılı hastalarda, iyi ve orta risk grubunda olan hastaların OS oranları kötü risk grubunda olan hastalara göre anlamlı daha yüksekti (p=0,037*). APL dışı hastaların ortalama OS süresi 30,8 ay ve APL hastalarının 51,9 aydı. APL tanılı hastaların OS oranları APL dışı hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek izlendi (p=0,001*).

26. Genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli analizler sonucunda yaş, APL tanılı olma, genel tedavi yanıtı, 1.indüksiyon tedavi yanıtı, intrakranial kanama, sepsis, PML-RARA pozitifliği, lökositoz sınıflaması, CRP ve lenfosit OS ile ilişkili bulundu. Yaş, diğer genel tedavi yanıtları (p<0,001*), diğer birinci indüksiyon tedavi yanıtları (p<0,001*), intrakranial kanama (p=0,001*) ve sepsis olmasının (p<0,001*) genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği saptandı.

27. EUROCARE-5 çalışmasında AML OS süresinin bölgesel ve ülkesel olarak ciddi farklılıklara sahip olduğu kanıtlamıştır. Bu durum bilinmeyenleri çok olan AML hastalığında bölgesel çalışmaların önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle çalışmamız retrospektif çalışmaların doğasında var olan kısıtlılıklara rağmen AML'yi anlamak ve gelecekteki analitik çalışmaları geliştirmek için temel bir hazine sunmaktadır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Appelbaum FR, Walter RB: **The acute leukemias**. In. *Volume 1*, edn. Edited by Goldman L, Schafer AI: Elsevier; 2019: 1211-1217.
2. Robak T, Wierzbowska A: **Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia**. *Clin Ther* 2009, **31** (2):2349-2370.
3. **Akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu.** *Türk Hematoloji Derneği* 2018:1-14.
4. Hoffman R, Benz EJ, S.J. S, Furie B, Cohen, H.J., Silberstein LE. In: *Hematology Basic Principles and Practice Chapter 60: Clinical manifestations of acute myeloid leukemia Hematology Basic Principles and Practice.* edn.; 2009: 1071-1097.
5. Tamamyan G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, Daver N, Ohanian M, Kantarjian H, Konopleva M: **Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults**. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017, **110**:20-34.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi 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):937-951.
7. Hindilerden İY, Yavuz AS: **AKUT LÖSEMİLERDE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLANDIRILMASI 2016 REVİZYONU**. *Hematolog* 2016, **6**(2):153-166.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: **Cancer statistics, 2019**. *CA Cancer J Clin* 2019, **69**(1):7-34.
9. **Cancer facts & figures** [https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.] adresinden 02.07.2021 tarihinde erişilmiştir.
10. Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Goker H, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, Ozcebe OI, Turgut M, Aslan R, Ozdemir E: **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):e317-319.

11. Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, Türkyılmaz D, Kaya SY, Tunalı S, Alacalıoglu I, Piskin O, Demirkan F, Ozsan GH *et al*: **Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi**. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2015, **29**(2):65-69.

12. Ozcan MA, Piskin O, Kahraman S, Basoglu T, Katkı A, Demirkan F, Undar B: **Tek Merkez Deneyimi: Relaps / Refrakter Akut Lösemi ve Lenfoblastik Lenfomalı Olgularda Ida-FLAG Kemoterapisi**. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011, **25**(2):93-98.

13. Aksu S, Goker H, Haznedaroglu IC, Buyukasık Y, Sayınalp N, Koca E, Ozcebe OI: **Erişkinlerde hematopoietik kök hücre transplantasyonu: Hacettepe Hematoloji deneyimi: 2001-2004**. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2005, **15**:175-183.

14. Erkut N: **Akut Promiyelositik Lösemili Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi**. *LÖSEMİ LENFOMA MİYELOM HASTALARI VE ARAŞTIRMA EĞİTİMİ BİRLİĞİ DERGİSİ* 2017, **1**(2):43-48.

15. Yurur-Kutlay N, Tuncalı T, Karabulut HG, Sadeghi F, Akalın İ, Sağlam B, Ruhi HI, Vicdan A, Tükün A: **Akut Miyeloid Lösemide Kromozomal Anomaliler: Tek Merkezden 417 Olgunun Sitogenetik Sonuçları**. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2017, **70**(1):37-51.

16. Ferri FF: **Ferri's Clinical Advisor 2020**. In: *Ferri's Clinical Advisor 2020.* 1st edn. Edited by Ferri FF: Elsevier; 2020: 58-63.

17. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: **Cancer Statistics, 2021**. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021, **71**(1):7-33.

18. **Cancer Stat Facts: Leukemia: Acute Myeloid Leukemia (AML)** [https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html] adresinden 17.07.2021 tarihinde erişilmiştir.

19. Henderson ES, Lister TA, Greaves MF: **Leukemia**, 7th edn: Saunders, Philadelphia; 2002.

20. Fong CT, Brodeur GM: **Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis**. *Cancer Genet Cytogenet* 1987, **28**(1):55-76.

21. Liesveld JL, Lichtman MA: **Acute myelogenous leukemia**. In: *Williams Hematology.* 10th edn. Edited by Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, Levi M, Burns L, Linch DC. USA: McGraw-Hill Education/Medical; March 17, 2021: 1183-1236.

22. Deschler B, Lubbert M: **Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology**. *Cancer* 2006, **107**(9):2099-2107.

23. Kossman SE, Weiss MA: **Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate**. *Cancer* 2000, **88**(3):620-624.

24. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kundgen A, Gotze K *et al*: **The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML**. *Blood* 2011, **117**(7):2137-2145.

25. Savitz DA, Andrews KW: **Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers**. *Am J Ind Med* 1997, **31**(3):287-295.

26. Faderl S, Kantarjian HM: **Clinical Manifestations and Treatment of Acute Myeloid Leukemia**. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*

7th edn. Edited by Hoffman R, Benz EJ, Weitz JI, Anastasi J, Silberstein LE, Heslop HE: Elsevier; 2018: 924-943.

27. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M *et al*: **Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. *J Natl Compr Canc Netw* 2019, **17**(6):1783-1797.

28. Blum W, Bloomfield C: **Acute leukemia in adults**. In: *Conn's Current Therapy 2020.* 1st edn. Edited by Rakel D: Elsevier; December 7, 2019: 389-394.

29. Brunner AM, Graubert TA: **Pathobiology of acute myeloid leukemia**. In: *Hematology: Basic Principles and Practice* 7th edn. Edited by Hoffman R, Benz EJ, Weitz JI, Anastasi J, Silberstein LE, Heslop HE: Elsevier; 2018: 913-923.

30. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA *et al*: **Diagnosis and management of AML in**

**adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel**. *Blood* 2017, **129**(4):424-447.

31. Haferlach T, Schmidts I: **The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia**. *Br J Haematol* 2020, **188**(1):36-48.

32. Bates I, Burthem J: **Bone marrow biopsy**. In: *Dacie and Lewis Practical Haematology.* 12th edn. Edited by Bain B, Bates I, Laffan M: Elsevier; 11th August 2016: 112-125.

33. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW: **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia**. *Blood* 2016, **127**(20):2391-2405.

34. Tong H, Lu C, Zhang J, Liu Z, Ma Y: **Immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 192 AML patients in China**. *Clin Exp Med* 2009, **9**(2):149-155.

35. Appelbaum FR: **Acute leukemias in adults**. In: *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th edn. Edited by Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J: Elsevier; 8th January 2019: 1783-1797.

36. **Induction therapy for acute myeloid leukemia in medically-fit adults** [https://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-medically-fit-adults] adresinden 10.08.2021 tarihinde erişilmiştir.

37. 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):785-791.

38. Kelkitli E, Atay H, Turgut M: **Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Faktörler**. *Turkiye Klinikleri Hematology* 2010, **3**(2):31-34.

39. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH: **Age and acute myeloid leukemia**. *Blood* 2006, **107**(9):3481-3485.

40. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, Appelbaum FR, Kantarjian HA, Estey EH: **Prediction of early death after induction therapy**

**for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment**. *J Clin Oncol* 2011, **29**(33):4417-4423.

41. **Prognosis of acute myeloid leukemia** [https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia] adresinden 24.08.2021 tarihinde erişilmiştir.

42. Bugdaci MS, Yanardag H, Ar MC, Soysal T, Coskun S, Demirci S: **Pulmonary radiological findings in patients with acute myeloid leukemia and their relationship to chemotherapy and prognosis: a single-center retrospective study**. *Turk J Haematol* 2012, **29**(3):217-222.

43. Terwijn M, Feller N, van Rhenen A, Kelder A, Westra G, Zweegman S, Ossenkoppele G, Schuurhuis GJ: **Interleukin-2 receptor alpha-chain (CD25) expression on leukaemic blasts is predictive for outcome and level of residual disease in AML**. *Eur J Cancer* 2009, **45**(9):1692-1699.

44. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, Omoto E, Akiyama H, Tsubaki K, Saito K *et al*: **Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group**. *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):78-85.

45. Latagliata R, Avvisati G, Lo Coco F, Petti MC, Diverio D, Spadea A, Fazi P, Torromeo C, Breccia M, Malagnino F *et al*: **The role of all-trans-retinoic acid (ATRA) treatment in newly-diagnosed acute promyelocytic leukemia patients aged > 60 years**. *Ann Oncol* 1997, **8**(12):1273-1275.

46. Fanning SR, Sekeres MA, Theil K: **Acute myelogenous leukemia**. In: *Current Clinical Medicine.* 2nd edn. Edited by Carey WD. Saunders: Elsevier; 2010: 601-605.

47. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ: **Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update**. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2018, **36**(3):283-299.

48. **Post-remission therapy for acute myeloid leukemia in younger adults** [https://www.uptodate.com/contents/post-remission-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-younger-adults] adresinden 26.09.2021 tarihinde erişilmiştir.

49. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR *et al*: **A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study**. *Blood* 1996, **88**(8):2841-2851.

50. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD, Bloomfield CD: **Acute Myeloid Leukemia**. *The new england journal o f medicine* September 17, 2015, **373**(12):1136-1152.

51. **Overview of the complications of acute myeloid leukemia** [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-acute-myeloid-leukemia] adresinden 26.09.2021 tarihinde erişilmiştir.

52. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, Reman O, Gardin C, Elhamri M, Boissel N *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):1068-1076.

53. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston KV *et al*: **Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update**. *J Clin Oncol* 2018, **36**(30):3043-3054.

54. Schnoll-Sussman F, Kurtz RC: **Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient**. *Semin Oncol* 2000, **27**(3):270-283.

55. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebulla P, Heddle NM: **The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia**. *Haematologica* 2006, **91**(11):1530-1537.

56. Rose-Inman H, Kuehl D: **Acute Leukemia**. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017, **31**(6):1011-1028.

57. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, Pierce S, Mattiuzzi G: **Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome**. *Cancer* 2010, **116**(1):93-97.

58. Falanga A, Marchetti M: **Venous thromboembolism in the hematologic malignancies**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(29):4848-4857.

59. 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):3911-3917.

60. Cömert M, Aydoğdu İ, Yetkin F, Kaya E, Erkurt MA, Kuku İ: **Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi**. *ege tıp dergisi* 2014, **53**(1):33-39.

61. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B *et al*: **Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study**. *J Clin Oncol* 2015, **33**(31):3641-3649.

62. Szotkowski T, Muzik J, Voglova J, Koza V, Maaloufova J, Kozak T, Jarosova M, Michalova K, Zak P, Steinerova K *et al*: **Prognostic factors and treatment outcome in 1,516 adult patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia in 1999-2009 in 5 hematology intensive care centers in the Czech Republic**. *Neoplasma* 2010, **57**(6):578-589.

63. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, Mollgard L, Uggla B, Wennstrom L, Wahlin A *et al*: **Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry**. *Am J Hematol* 2015, **90**(3):208-214.

64. Kadia TM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Minden M, Arthur C, Delaunay J, Ravandi F, Kantarjian H: **Decitabine improves outcomes in older patients with acute myeloid leukemia and higher blast counts**. *Am J Hematol* 2015, **90**(7):E139-141.

65. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Lowenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, Hills RK, van Montfort KG, Ravandi F, Evans A *et al*: **Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients**. *Blood* 2013, **121**(13):2424-2431.

66. Reda G, Riva M, Fattizzo B, Cassin R, Giannarelli D, Pennisi M, Freyrie A, Cairoli R, Molteni A, Cortelezzi A: **Bone Marrow Fibrosis and Early Hematological**

**Response as Predictors of Poor Outcome in Azacitidine Treated High Risk-Patients With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia**. *Semin Hematol* 2018, **55**(4):202-208.

67. Abou Dalle I, Nassif S, Bazarbachi A: **Acute promyelocytic leukemia with increased bone marrow reticulin fibrosis: Description of three cases and review of the literature**. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018, **11**(2):99-104.

68. Islam A, Catovsky D, Goldman JM, Galton DA: **Bone marrow fibre content in acute myeloid leukaemia before and after treatment**. *J Clin Pathol* 1984, **37**(11):1259-1263.

69. Tang T-C, Chang H, Sun C-F, Shih L-Y, Dunn P, Wang P-N, Wu J-H: **Clinical Implications of Reticulin Fibrosis of Bone Marrow in De Novo Acute Myeloid Leukemia.** *The American Society of Hematology* 2012, **120**(21).

70. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK, National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working G: **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):354-365.

71. Neuendorff NR, Burmeister T, Dorken B, Westermann J: **BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features**. *Ann Hematol* 2016, **95**(8):1211-1221.

72. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Dohner H, Dohner K, leukemia AMLSGUAm: **Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm**. *Blood* 2002, **100**(13):4372-4380.

73. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, Walker H, Wheatley K, Bowen DT, Burnett AK *et al*: **The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials**. *Blood* 2001, **98**(6):1752-1759.

74. Teke HU, Andıç N, Davutoğlu NO, Gündüz E, Bal C: **Prognostic Factors, Survival Analysis and Cytogenetic Outcomes in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia: A single Center Results**. *ULUSLARARASI HEMATOLOJI-ONKOLOJI DERGISI* 2017, **27**(3).

75. Ma SK, Au WY, Kwong YL, Lam CK, Liang RH, Chan LC: **Hematological features and treatment outcome in acute myeloid leukemia with t(8;21)**. *Hematol Oncol* 1997, **15**(2):93-103.

76. Port M, Bottcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, Neumann A, Pouryamout L: **Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis**. *Ann Hematol* 2014, **93**(8):1279-1286.

77. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, Kantarjian H, Allen P, Ballas L, Pierce S *et al*: **Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease**. *Cancer* 2012, **118**(1):112-117.

78. Oliveira LC, Romano LG, Prado-Junior BP, Covas DT, Rego EM, De Santis GC: **Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil**. *Med Oncol* 2010, **27**(4):1254-1259.

79. Wang N, Desai A, Ge B, Li W, Jin X, Bai H, Yu K, Ye H: **Prognostic value of hypoalbuminemia at diagnosis in de novo non-M3 acute myeloid leukemia**. *Leuk Lymphoma* 2020, **61**(3):641-649.

80. Khan AM, Lancet JE, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali N, List AF, Komrokji RS: **Albumin as a prognostic factor for overall survival in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia (AML).** *American Society of Clinical Oncology* 2012, **30**(15).

81. 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).

82. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Valent P, Fonatsch C, Lubbert M, Haase D, Steidl C, Krieger O *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):2223-2231.

83. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Loffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W: **Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial**. *Blood* 2003, **101**(1):64-70.

84. Yamauchi T, Negoro E, Lee S, Takai M, Matsuda Y, Takagi K, Kishi S, Tai K, Hosono N, Tasaki T *et al*: **A high serum uric acid level is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia**. *Anticancer Research* 2013, **33**(9):3947-3951.

85. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, Branger S, Harle JR, Durand JM: **[Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine]**. *Rev Med Interne* 2008, **29**(3):187-194.

86. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J: **Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood**. *Clin Biochem* 2003, **36**(8):585-590.

87. Liu Y, Wang B, Liu X, Xie X, Gu W, Li H, Cao X: **Clinical variations of serum levels of ferritin, folic acid and vitamin B12 in acute leukemia patients**. *Journal of Medical Colleges of PLA* 2011, **26**(5):264-270.

88. Bertoli S, Paubelle E, Berard E, Saland E, Thomas X, Tavitian S, Larcher MV, Vergez F, Delabesse E, Sarry A *et al*: **Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia**. *Eur J Haematol* 2019, **102**(2):131-142.

89. Tachibana T, Andou T, Tanaka M, Ito S, Miyazaki T, Ishii Y, Ogusa E, Koharazawa H, Takahashi H, Motohashi K *et al*: **Clinical Significance of Serum Ferritin at Diagnosis in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A YACHT Multicenter Retrospective Study**. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018, **18**(6):415-421.

90. Hong J, Woo HS, Ahn HK, Sym SJ, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH: **Pre-treatment blood inflammatory markers as predictors of systemic infection during induction chemotherapy: results of an exploratory study in patients with acute myeloid leukemia**. *Support Care Cancer* 2016, **24**(1):187-194.

91. Brigden ML: **Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate**. *Am Fam Physician* 1999, **60**(5):1443-1450.

92. Law MF, Ho R, Cheung CK, Tam LH, Ma K, So KC, Ip B, So J, Lai J, Ng J *et al*: **Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy**. *World J Gastroenterol* 2016, **22**(28):6484-6500.

93. Chen CY, Huang SY, Cheng A, Chou WC, Yao M, Tang JL, Tsay W, Sheng WH, Tien HF: **High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia**. *PLoS One* 2015, **10**(5):e0126037.

94. Bektas A, Cakar B, Ustaoglu M, Turgut M, Bakir T: **Fatal hepatitis B reactivation in an immune patient after anti-leukemic chemotherapy**. *Turk J Gastroenterol* 2010, **21**(1):73-74.

95. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, al e: **Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia**. *Leukemia* 2020:3161–3172.

96. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Sakura T, Ozawa Y, Usui N *et al*: **Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study**. *Leuk Res* 2018, **66**:20-27.

97. Mandelli F: **New strategies for the treatment of acute promyelocytic leukaemia. Journal of Internal Medicine.** *Journal of lntrrnal Medicine* 1997, **242**:23-27.

98. Padilha SL, Souza EJ, Matos MC, Domino NR: **Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Paraná**. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2015, **37**(1):21-27.

99. Solh MM, Solomon SR, Morris LE, Zhang X, Holland HK, Bashey A: **Improved Post remission survival of non- favorable risk Acute Myelogenous Leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG+/- Idarubicin versus 3 + 7 (Anthracycline + Cytarabine)**. *Leuk Res* 2020, **93**:106318.

100. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, Ravandi F, Faderl SH, Tallman MS, Appelbaum FR *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 M. D. Anderson Cancer Center Study**. *J Clin Oncol* 2010, **28**(10):1766-1771.

101. Gangatharan SA, Grove CS, P'ng S, O'Reilly J, Joske D, Leahy MF, Threlfall T, Wright MP: **Acute myeloid leukaemia in Western Australia 1991-2005: a retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome**. *Intern Med J* 2013, **43**(8):903-911.

102. Chang H, Salma F, Yi QL, Patterson B, Brien B, Minden MD: **Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia**. *Leuk Res* 2004, **28**(1):43-48.

103. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, Tallman MS: **Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group**. *Cancer* 2010, **116**(21):5012-5021.

104. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottmann OG: **Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis**. *Transfusion* 2007, **47**(10):1843-1850.

105. Kim H, Lee JH, Choi SJ, Kim WK, Lee JS, Lee KH: **Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients**. *Haematologica* 2004, **89**(5):622-624.

106. Soylu AR, Buyukasik Y, Cetiner D, Buyukasik NS, Koca E, Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Simsek H: **Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms**. *Dig Liver Dis* 2005, **37**(12):917-922.

107. Alameri AM, Koller CA, Pierce S, Mattiuzzi G: **Acute Pulmonary Hemorrhage in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) during Remission Induction Chemotherapy**. *Blood* 2008, **112**(11):4031.

108. Hamalainen 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.

109. Malik IA, Cardenas-Turanzas M, Gaeta S, Borthakur G, Price K, Cortes J, Nates JL: **Sepsis and Acute Myeloid Leukemia: A Population-Level Study of Comparative**

**Outcomes of Patients Discharged From Texas Hospitals**. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017, **17**(12):e27-e32.

110. Kılıç E, Yenilmez F: **Türkiye ve AB ülkelerinde antibiyotik kullanımı ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme**. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi* 2019, **4**(1):45-54.

111. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, Ostrander D, Nussenblatt V, Karp J: **Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy**. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013, **75**(2):144-149.

112. Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chiu CF, Yeh SP, Ho MW: **Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study**. *PLoS One* 2018, **13**(6):e0197851.

113. Wasylyshyn A, Linder KA, Castillo CG, Zhou S, Kauffman CA, Miceli MH: **Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia**. *Mycopathologia* 2020, **185**(2):299-306.

114. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, al e: **Incidence, clinical features, and outcome of alltrans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia**. *Blood* 1998, **92**(8):2712-2718.

115. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M: **The "Retinoic Acid Syndrome" in acute promyelocytic leukemia**. *Annals of Internal Medicine* 1992.

116. Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C: **The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement**. *Haematologica* 1997, **82**(5):577-580.

117. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG: **Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial**. *Lancet* 1986, **2**(8518):1236-1241.

118. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombret H, Karanes C, Theobald M, Bennett JM, Sherman ML *et al*: **Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse**. *J Clin Oncol* 2001, **19**(13):3244-3254.

119. Lee S, Tallman MS, Oken MM, Cassileth PA, Bennett JM, Wiernik PH, Rowe JM: **Duration of second complete remission compared with first complete remission in patients with acute myeloid leukemia. Eastern Cooperative Oncology Group**. *Leukemia* 2000, **14**(8):1345-1348.

120. Ferrara F, Morabito F, Latagliata R, Martino B, Annunziata M, Oliva E, et a: **Aggressive salvage treatment is not appropriate for the majority of elderly patients with acute myeloid leukemia relapsed from first complete remission**. *Haematologica* 2001, **86**(8):814-820.

121. **Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia** [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia]

122. Smits P, Schoots L, de Pauw BE, de Witte T, Holdrinet RS, Janssen JT, al. e: **Prognostic factors in adult patients with acute leukemia at first relapse.** *Cancer* 1987, **59**(9):1631-1634.

123. Buechner T, Hiddemann W: **Treatment strategies in acute myeloid leukemia (AML). A. First-line chemotherapy**. *Blut* 1990, **60**(2):61-67.

124. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM: **Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis**. *Leuk Res* 2019, **82**:36-42.

125. Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Mrózek K, Nicolet D, Mims AS, Papaioannou D, al. e: **The 2017 European Leukemianet Genetic Risk Classification Performs Poorly in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Should be Refined to Identify Patients Requiring Additional or Alternative Treatment**. *Blood* 2019:2681.

126. Bill M, Mrózek K, Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Nicolet D, Papaioannou D, al. e: **PF232 Prognostic impact of the 2017 European LeukemiaNet (ELN) classificatıon of younger adult patients with acute myeloid leukemia (AML) treated on Cancer and Leukemıa Group B (CALGB)/ALLIANCE protocols**. *HemaSphere* 2019, **3**(S1):68-69.

127. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, Visser O, Maynadie M, Marcos-Gragera R, Troussard X *et al*: **Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-**

**2007: Results of EUROCARE-5 population-based study**. *Eur J Cancer* 2015, **51**(15):2254-2268.

128. Sossa CL, Peña AM, Salazar LA, Chalela CM, Rey JJ, Rosales M, al. E: **Prognosis and Survival of Acute Myeloid Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia**. *Blood* 2018, **32**:5184-.

129. Winer ES: **Secondary Acute Myeloid Leukemia: A Primary Challenge of Diagnosis and Treatment**. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020, **34**(2):449-463.

130. Ades L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, Vellenga E, Guerci A, Pigneux A, Huguet F *et al*: **Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results**. *Blood* 2008, **111**(3):1078-1084.

131. Rollig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstein H, Bornhauser M, Platzbecker U, Stuhlmann R, Schuler U, Soucek S *et al*: **A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial**. *Blood* 2010, **116**(6):971-978.

132. Mosna F, Papayannidis C, Martinelli G, Di Bona E, Bonalumi A, Tecchio C, Candoni A, Capelli D, Piccin A, Forghieri F *et al*: **Complex karyotype, older age, and reduced first-line dose intensity determine poor survival in core binding factor acute myeloid leukemia patients with long-term follow-up**. *Am J Hematol* 2015, **90**(6):515-523.