T. C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SONRASI GELİŞEN NÖTROPENİ SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

TEZ ARAŞTIRMACISI
Dr. Nevzat BULUT

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. İlhami KİKİ

UZMANLIK TEZİ
ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER III
ONAY IV
KISALTMALAR V
ÖZET VI
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
3. MATERYAL VE METOD 23
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 45

ONAY

“Akut Myeloid Lösemili Hastalarda İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Gelişen Nötropeni Süresini Etkileyen Faktörler” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 24.12.2010 tarih ve 13 sayılı oturumunun 2 no’lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 21.08.2013 tarih ve 4 sayılı oturumunun 28 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturumunun 43 no’lu kararı ile Prof.Dr.İlhami KİKİ denetiminde Arş.Gör.Dr.Nevzat BULUT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onayı verilmiştir.

KISALTMALAR

AML : Akut Myeloid Lösemi
Ara-C : Sitozin Arabinozid
CRP : C-Reaktif Protein
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
FAB : French-American-British
FN : Febril Nötropeni
G-CSF : Granülosit-Koloni Stimule Edici Faktör
HRCT : Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
IDSA : Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
Kİ : Kemik iliği
KİA : Kemik iliği aspirasyonu
KKN : Kemoterapi Kaynaklı Nötropeni
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MNS : Mutlak Nötrofil Sayısı
m^2 : Metrekare
mm^3 : Milimetreküp
µL : Mikrolitre
MPO : Myeloperoksidaz
NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PLT : Trombosit
SOFA : Sepsis-Related Organ Failure Assessment
WBC : Beyaz Kan Hücresi
VYA : Vücut Yüzey Alanı
YDP : Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

ÖZET

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SONRASI GELİŞEN NÖTROPENİ SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Giriş-Amaç: Akut myeloid lösemi (AML) myeloid,eritroid,monosit ve megakaryositik hematopoetik öncül hücrelerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı malign bir hastalıktır. AML hastalarında, kemik iliği (Kİ) tutulumu ve sitotoksik kemoterapiler sonucu ortaya çıkan nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonların mortalitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalarda enfeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nötropenidir. Mutlak nötrofil sayısının (MNS) 100/mm^3'ün altında olduğu derin nötropenilerde mortalite ve morbidite oranları artmaktadır Bu çalışmada retrospektif olarak 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde AML nedeniyle indüksiyon kemoterapisi verilmiş hastalarda tedavi sonrası gelişen nötropeni süresine etki eden faktörleri belirlemek, değiştirilebilir faktörleri önceden tespit etmek, buna karşı önlem alarak nötropeni süresini kısaltmak ve nötropeniye bağlı gelişen mortalite, morbidite oranlarının azaltılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Materyal-metot: Bu çalışmada 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde AML tanısı alarak indüksiyon kemoterapisi verilen hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Yaş, cinsiyet, komorbid durumlar, vücut kitle indeksi, ailede kanser öyküsü, sigara kullanma öyküsü, medeni hali, başlangıç beyaz kan hücresi (WBC), platelet (PLT), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP), Laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit değerleri, AML alt tipi, Kİ blast oranı, sitogenetik özellikler, immünfenotipik özellikler, indüksiyon sonrasında lökosit sayısının azalma hızı, ateşli gün sayısı gibi parametreler kaydedildi. Bu parametrelerin nötropeni süresi üzerinde etkileri araştırıldı. Çalışmaya 36 erkek, 24 kadın toplam 60 erişkin AML hastası dahil edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 43,3±17,3 idi. %60 erkek, %40 kadın idi, %15'inde komorbid durum vardı. %28,3'ü sigara içiyordu. %78'i evli idi. Başlangıç WBC değeri

42525±101364 (mm^3) idi, başlangıç PLT sayısı 58735±49104 (mm^3) idi, başlangıç ESH 53,3±40,5(mm/saat) idi, başlangıç CRP değeri 42,9±40,5(mg/dl) idi, başlangıç LDH düzeyi 607,1±601,6(U/L) idi, başlangıç ürik asit düzeyi 5±1,8 (mg/dl) idi, başlangıç blast oranı 54,9±30,5(%) idi, WBC azalma hızı/gün 12,1±5,4(gün) idi, ateşli gün sayısı 8,2±5,3(gün) idi, nötropenik gün sayısı 21±8,3(gün) idi, vücut yüzey alanı (VYA) 1,73±0,1(m^2) idi, HLA-DR pozitiflik oranı 24,9±28,5(%) idi, CD34 pozitiflik oranı 28,5±33,4(%) idi CD 117 pozitiflik oranı 30,6±27,2(%) idi, Myeloperoksidaz (MPO) pozitiflik oranı 53,4±37,5(%) idi. Hastalarımızın nötropenide kalış süresi ile tüm bu parametrelerinin ilişkisini test etmek için korelasyon analizi yapıldı. Nötropenide kalış süresi ile PLT sayısı (r=0,269, p=0,038) ve CD34 pozitiflik oranı (r=0,396, p=0,007) ile anlamlı pozitif korelasyon, LDH düzeyi (r=-0,295, p=0,022) ve MPO pozitiflik oranı (r=-0,483, p=0,001) ile anlamlı negatif korelasyon saptandı. Diğer değişkenler ile nötropenide kalış süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Hastaların nötropenide kalış süresi ile başlangıç PLT sayısı ve CD34 pozitifliği oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon, başlangıç LDH düzeyi ve MPO pozitiflik oranı ile anlamlı negatif korelasyon saptandı. Erken myeloid belirteçlerin pozitifliğinin oranı arttıkça hastaların nötropenide kalış süresinin arttığı görüldü. Tersine MPO gibi maturasyon belirteçlerinin pozitiflik oranı ise nötropeni süresiyle ters orantılıydı. Ayrıca bu çalışmada AML-M3 alt tipine sahip hastaların daha kısa süre nötropenide, alt tipi belirlenemeyen AML hastaların ise daha uzun süre nötropenide kaldığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, febril nötropeni, risk faktörleri, nötropeni süresi

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING THE DURATION OF NEUTROPENIA WHICH OCCUR AFTER INDUCTION CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Introduction: Acute myeloblastic leukemia (AML) is a malignant disease characterized by loss of maturation in early stage of myeloid, monocyte, erythroid and megakaryocytic precursors. Infections due to the cytotoxic chemotherapy-induced neutropenia and bone marrow involvement are known to play an important role in mortality. The most important risk factor for infection in this patients is neutropenia. Mortality and morbidity rates are high in patients with profound neutropenia whose absolute neutrophil counts are below 100/μL. In this retrospective study, we aimed to determine the factors that affect duration of neutropenia, to identify and modify certain factors prior to chemoterapy so that reduce duration of neutropenia and reduce mortaliy and morbidity rates due to neutropenia in patients who are given induction chemotherapy because of acut myeloid leukemia in hematology clinic of Atatürk University Faculty of Medicine between 2009 and 2013

Materials and Methods: In this study, we examined medical records of the patients who are given induction chemotherapy because of acute myeloid leukemia in hematology clinic of Atatürk University Faculty of Medicine between 2009 and 2013. We recorded some paremeters, including; age, gender, comorbid conditions, body mass index, family history of cancer, smoking history, marital status, initial leukocyte count, initial platelet count, initial erythrocyte sedimentation rate, initial C reactive protein, initial lactate dehydrogenase (LDH) level, initial uric acid level, subtype of acut myeloid leukemia, rate of blast in bone marrow, immunophenotypic characteristics, cytogenetic characteristics, rate of decrease in leukocyte counts after induction chemotherapy and number of febrile days. Effects of all these parameters on duration of neutropenia were investigated. Sixty adult AML patients were included in the study. Thirty six of them were male and 24 of them were female.

Findings: Initial characteristics and mean values of the patients are as follows; the mean age of patients was 43.3 ± 17.3. Sixty percent of them were male, 40% of them

were female. Fifteen percent of them had comorbid conditions, 28.3% of them were smokers and 78% of them were married. WBC value was 42525 ± 101364 (μL). Platelet count was 58735 ± 49104 (μL). Erythrocyte sedimentation rate was 53.3 ± 40.5(mm/h). CRP level was 42.9 ± 40.5(mg/dl). LDH level was 601.6 ± 607.1(U/L). Uric acid level was 5±1,8 (mg/dl). Percentage of blast cells was 54.9 ± 30.5(%). Time to achieving of WBC nadir value was 12.1 ± 5.4 (days). Number of days with fever was 8.2 ± 5.3. (days). Number of days with neutropenia was 21 ± 8.3 (days). Body surface area was 1.73 ± 0.1 (m^2). HLA DR positivity rate was 24.9 ± 28.5(%). CD34 positivity rate was 28.5 ± 33.4(%). CD117 positivity rate was 30.6 ± 27.2(%). Myeloperoxidase (MPO) positivity rate was 53.4 ± 37.5(%). Correlation analysis was performed to establish the relationship between duration of neutropenia and all these parameters. A significant positive corrrelation was found between duration of neutropenia of patients and their initial PLT value (r=0, 269, p=0, 038) and positivity rate of CD34 (r=0,396, p=0,007). A significant negative corrrelation was found between duration of neutropenia of patients and their initial LDH (r=-0, 295, p=0,022) levels and positivity rate of MPO (r=-0,483, p=0,001). There wasn't a significant correlation between duration of neutropenia and other variables.

Result: A significant positive correlation was found between duration of neutropenia of patients and their initial PLT value and positivity rate of CD34. A significant negative correlation was found between duration of neutropenia of patients and their initial LDH levels and positivity rate of MPO. When positivity rate of early myeloid markers increased an increasing on duration of neutropenia in patients was observed. Conversely positivity rate of maturation markers such as MPO was inversely associated with the duration of neutropenia. Additionally it was observed in this study that the duration of neutropenia was shorter in patients with AML M3 subtype, whereas longer in patients with AML who had not been established the subtype of the disease.

Key words: Acute myeloid leukemia, febril neutropenia, risk factors, duration of neutropenia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut myeloid lösemi (AML) myeloid, eritroid, monosit ve megakaryositik hematopoetik öncül hücrelerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı malign bir hastalıktır. Bu duraklamanın patofizyolojisi araştırılmaktadır, ancak çoğu vakada kromozom translokasyonları ve diğer genetik bozukluklara bağlı anormal genlerin aktivasyonlarının patogenezde rol aldığı düşünülmektedir. Hematopoetik öncül hücrelerde matürasyonun duraklaması ve blastların proliferasyonu, programlı hücre ölümü olan apopitoz özelliğinin azalması sonucunda kemik iliği (Kİ), karaciğer, dalakta, infiltrasyon ve normal kan hücrelerinin azalmasıyla çeşitli derecelerde trombositopeni, anemi ve mutlak nötropeni meydana gelmektedir (1-3).

Erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80'ini AML oluşturur. İnsidansı yaşla birlikte artar (4) Çocukluk döneminde AML daha az görülür. AML 15 yaş altıdaki akut lösemilerin %15-20'sini oluşturur (5).

Akut myeloid lösemi tedavisinin ilk basamağı remisyon indüksiyonudur. Remisyon Kİ'indeki blastik hücre infiltrasyonunun ortadan kalkması, hematopoiezin normale dönmesi ve eğer varsa Kİ dışı tutulumların kaybolması olarak tanımlanır. AML'de en çok kullanılan remisyon indüksiyon kemoterapisi sitozin arabinozid (Ara-C) ile bir antrasiklinin kombinasyonudur. Antrasiklin 3 gün (intravenöz, kısa süreli infüzyon), Ara-C ise 7 gün (100-200mg/m^2, intravenöz, 24 saatlik infüzyon) şeklinde uygulandığından bu tedavi "3+7 tedavisi" olarak adlandırılmaktadır. Antrasiklin olarak daunorubisin, doksorubisin, idarubisin'den biri seçilebilmekte ve genelde tedavi başarıları arasında anlamlı bir fark olmadığı kabul edilmektedir. Diğer antrasiklin ya da antrasendion grubu ilaç olarak mitoksantron ve daha az olarak amsakrin, aklarubisin de kullanılmaktadır (6-9).

Akut myeloid lösemili hastalarda gerek tanı anında, gerekse tedaviye bağlı gelişen nötropeni döneminde ateş sık görülür. Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, oral, tek sefer 38,3°C ve üstü veya bir saat süreyle >38,0°C vücut sıcaklığı ölçümü ateş olarak tanımlanır (10-12).

Nötropeni genel olarak periferik kandaki mutlak nötrofil sayısında (MNS) azalma olarak bilinir. Nötrofil düzeyi 500/mm^3'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500-

1000/mm^3 arasında olup 24-48 saat içinde 500/mm^3'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanır (11, 12). Nötrofil değerinin 100/mm^3'ün altında olması ise derin nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek blast sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir (13). Bazı hastalarda ise altta yatan hematolojik maligniteye bağlı olarak nötrofillerde patojenleri öldürme ve fagositozda bozukluk gibi kalitatif eksiklikler saptanabilir. Bu gibi durumlar "fonksiyonel nötropeni" olarak adlandırılır. Bu hastalar normal nötrofil sayısına sahip olsalar da enfeksiyonlar için artmış risk taşımaktadırlar (10).

Febril nötropeni (FN) aksiller bölgeden tek seferde ölçülen 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2°C arası ateş ile birlikte MNS'nın 500/mm^3'ün altında olması veya 500-1000/mm^3 arasında olup da 24-48 saat içinde 500/mm^3'ün altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanır(10).

Nötropenik hastalarda ateş, enflamasyonun tipik belirti ve bulgularının azalmasından dolayı enfeksiyonların ilk ve çoğu zamanda tek belirtisidir. Kemoterapiye sekonder FN gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedenini enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateşin varlığı tıbbı acil durum olarak kabul edilmektedir. Nötropenik hastalarda ateşin, yüksek olasılıkla enfeksiyonla ilişkili olması ve erken tedavi verilmediğinde enfeksiyonun hızla ölümcül seyretmesi nedeniyle, aksi ispat edilinceye kadar enfeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine vakit kaybetmeden başlanılması standart yaklaşımdır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik kullanılmaya başlanmasından sonra mortalite belirgin derecede azalmıştır (11).

Akut myeloid lösemi hastalarında, sitotoksik kemoterapiler ve maligniteye bağlı gelişen Kİ tutulumu sonucu ortaya çıkan nötropeniler sonucu gelişen enfeksiyonların mortalitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalarda enfeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nötropenidir. MNS'nın 100/mm^3'ün altında olduğu derin nötropenilerde mortalite ve morbidite oranları artmaktadır (14-16). Bu çalışmada retrospektif olarak 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde akut myeloid lösemi nedeniyle indüksiyon kemoterapisi verilmiş hastalarda tedavi sonrası gelişen nötropeni süresine etki eden

faktörleri belirlemek, değiştirilebilir faktörleri önceden tespit etmek, buna karşı önlem alarak nötropeni süresini kısaltmak ve nötropeniye bağlı gelişen mortalite, morbidite oranlarının azaltılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

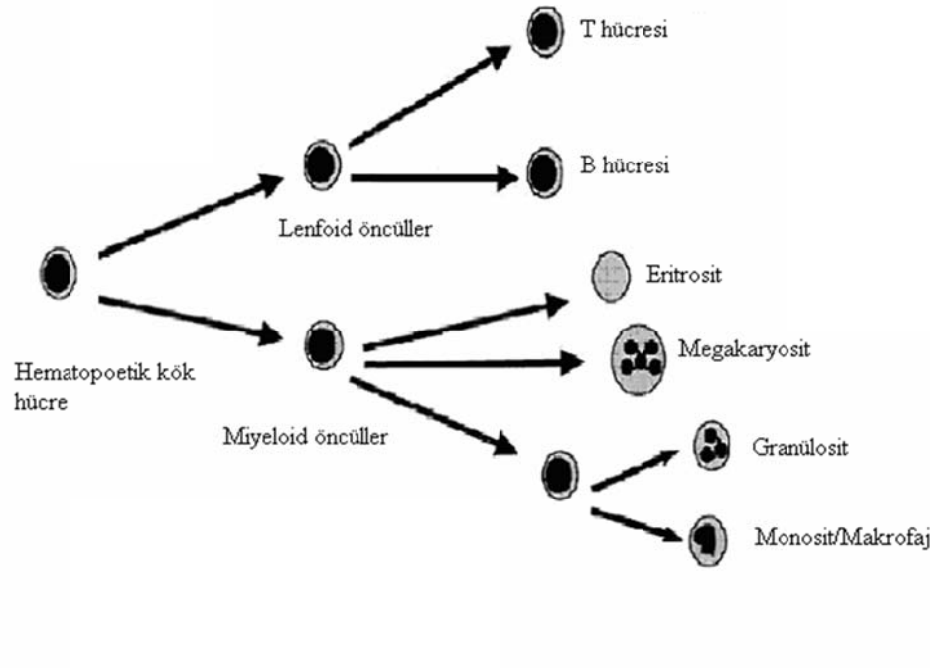
2.1. Akut Myeloid Lösemi

2.1.1. Tanım

Akut myeloid lösemi anormal miyeloblastlardan kaynaklanan bir hastalıktır ve yetişkin lösemilerde en sık rastlanan akut lösemi tipidir. Tedavi edilmeyen olgular hızlı bir şekilde mortaliteye ilerleme gösterir (17).

Akut myeloid lösemi yetişkinlerde tüm lösemiler içinde en düşük sağkalım oranına sahip olan alt tiptir. Sağkalım oranları genç hasta grupları için daha iyi iken yaşlı hasta grupları için prognoz daha kötüdür (18-20).

Normal Şartlar altında Kİ, blast hücreleri olarak adlandırılan az sayıda olgunlaşmamış kan hücresi içerir. Bu olgunlaşmamış kan hücrelerinin bölünüp farklılaşmasıyla olgun lenfosit, eritrosit, granülosit, monosit ve trombositler gelişir. Bir pluripotent kök hücre öncelikle myeloid ya da lenfoid kök hücreye farklılaşır. Lenfoid kök hücrelerden, lenfositler gelişirken, myeloid kök hücreler diğer kan hücrelerini geliştirir (21).



Şekil 2.1. Hematopoetik Farklılaşma

2.1.2. Epidemiyoloji

Erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80'ini AML oluşturur (4) Çocukluk döneminde AML daha az görülür ve 15 yaş altıdaki akut lösemilerin %15-20'sini oluşturur (5). Her yaşta görülmekle beraber AML genel olarak ileri yaş hastalığıdır ve medyan görülme yaşı 65'dir (22). AML'nin yıllık görülme insidansı 3.7/100.000'dir (18). İnsidansı yaşla birlikte artar, 65 yaş altında 1.8/100.000 iken 65 yaş üzerinde 17/100.000'e ulaşır (23). AML vakaları erkeklerde (4.6/100.000) kadınlardan (3.0/100.000) biraz daha sık görülür (18).

2.1.3. Etiyoloji

Kromozomal bozukluklar, radyasyon, çevresel faktörler, kanser ilaçları, hematolojik hastalıklar, kalıtsal hastalıklar gibi faktörler AML gelişiminde suçlanmıştır (Tablo 2.1) (20, 23-29).

Tablo 2.1. Akut Myeloid Lösemi Gelişiminde Rol Oynayan/Oynayabilen Faktörler.

İlaçlar • Alkilleyici ajanlar (Melfalan, karmustin vb.) • Topoizomeraz II inhibitörleri (Etoposid, doksorubisin vb.) • Diğer ilaçlar (fludarabin, prokarbazin vb.) **Radyasyon/Çevresel faktörler** • İyonize radyasyon – Atom bombasına maruziyet – Nükleer reaktör çalışanları – Medikal radyasyon • Benzen ve türevleri **Kazanılmış hematolojik hastalıklar** • Kronik myeloid lösemi • İdiyopatik myelofibrozis • Primer trombositemi • Polistemia vera • Paroksismal nokturnal hemoglobinüri • Aplastik anemi • Eozinofilik fascitis	**Kalıtsal hastalıklar** • Konjenital amegakaryositik trombositopeni • Bloom sendromu • Kostmann sendromu • Diamond-Blackfan Sendromu • Down Sendromu • Diskeratozis konjenita • Nörofibromatöz • Werner sendromu • Fanconi anemisi • Noonan Sendromu • Shwachman sendromu • Klinefelter Sendromu • Turner Sendromu • Xeroderma Pigmentosum

2.1.4. Sınıflama

Akut myeloid lösemiler için ilk sınıflama 1976 oluşturuldu. Ancak bu sınıflama 1985 yılında French-American-British (FAB) sınıflaması (Tablo 2.2) olarak revize edildi ve bu sınıflama halen yaygın olarak kullanılmaktadır (18, 30).

FAB sınıflaması ile AML 8 alt tipe ayrılmaktadır. FAB sınıflaması temel olarak morfolojik bulgular ve histokimyasal yöntemlere dayanır. FAB sınıflamasında hakim olan hücrelerin granülosit, monosit, eritrosit veya megakarositlere farklılaşması ve maturasyonu temel alınmıştır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından morfoloji, immünfenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak yeni bir sınıflama yapılmıştır (31, 32). DSÖ ve FAB sistemi arasındaki farklardan biri myelodisplastik sendrom (MDS) ile AML tansındaki blast sayısındaki eşik değerdir; DSÖ sınıflandırılmasında akut lösemi için eşik değer %20 FAB sınıflandırılmasında ise %30'dur (33).

2.1.4.1. FAB Sınıflaması

Tablo 2.2. Akut Myeloid Lösemi FAB Sınıflandırma Sistemi (34)

FRANSIZ-AMERİKAN-İNGİLİZ (FAB) AKUT LÖSEMİ SINIFLAMASI						
Alt tip	Morfoloji	Histokimya			Monoklonal Reaktivite	Sitogenetik Anormallikler
		MPO	NSE	PAS		
MO-Akut indiferansiye lösemi	Uniform, oldukça indiferansiye	-	-	-	MO-M5b alt tipleri için aşağıdaki antimiyeloid Antkorlardan en az biri ile yaklaşık %90 reaksiyon verir anti-CD13 anti-CD14 anti-CD33 anti-CD34	Çeşitli
M1-Akut miyeloid lösemi,minimal diferansiye	Oldukça diferansiye az miktarda azurojilik granüller	+/-	+/-	-		Çeşitli
M2-Akut miyeloid lösemi diferansiyasyon ile	Granüle blastlar baskın Auer cisimcikleri görülebilir	+++	+/-	+		Çeşitli; t(8;21)'i içeren
M3-Akut promiyelositik lösemi	Hiper granüler promyelositler	++	+	+		t(15;17)
M4-Akut miyelomonositik lösemi M4E	Hem monoblastlar hemde miyeloblastlar vardır M4 gibi eozinofellerle birlikte	++	+++	++		Çeşitli ,inv/del (16)'i içeren
M5-Akut monositik lösemi M5a M5b	Monoblastlar baskını Tipa a, >%80 monoblast;tip b >%20 promonosit	+/-	+++	++		Çeşitli, 11q23 anomalliğini içeren
M6-Akut eritrolösemi	Eritroblastlar ve megakaryoblastik eritrosit prekürsörleri görülür	-	-	++	Antiglikojerin antispectrin	Çeşitli
M7-Akut megakaryositik lösemi	İndiferansiye blastlar	-	+/-	+	CD41, CD61	Çeşitli

PAS= periodik asit-schiff, MPO= miyeloperoksidaz, NSE= nonspesfik esteraz

2.1.4.2.DSÖ Sınıflaması

Dünya sağlık örgütü tarafından 2001 yılında önerilen AML sınıflaması 2008 yılında tekrar düzenlenmiştir. DSÖ sınıflamasına göre AML'ler immünfenotipik, klinik, morfolojik, sitogenetik, immünolojik özelliklerine ve moleküler genetik göre sınıflanır (Tablo 2.3). DSÖ sınıflamasında myelodisplastik bulguların varlığı ve daha önce kemoterapi almış olmak (tedaviye bağlı AML) da yer almaktadır. DSÖ sınıflamasının FAB sınıflamasından en önemli farklarından biri FAB sınıflamasında %30 olan Kİ'ndeki blastik infiltrasyon oranının bu sınıflamada %20'ye indirilmiş olmasıdır. FAB sınıflamasında Kİ'ndeki myeloblast sayısı %20-29 arasında olan olgular myelodisplastik sendromlardan biri olan transformasyon gösteren artmış blastlı refrakter anemi olarak adlandırılırken, DSÖ sınıflamasında bu olgular AML tanısı içine alınmaktadır (31, 32, 35).

Tablo 2.3. Akut Myeloid Lösemi 'de DSÖ Sınıflaması (33)

I. Tekrarlayan genetik anormalliklerle ile AML'ler • t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 ile AML • Anormal kemik iliği eozinofilleri ile AML [İnv(16) (p13q22) veya t(16;16) (p13;q22); CBFB/MYH11] [b] • t(15;17) (q22;q12) (PML/RARα) ve varyantları ile akut promyelositik lösemi[b] • 11q23 (MLL) anormallikli AML **II. Birden fazla seride displazi ile birlikte olan AML** • Öncesinde MDS veya myeloproliferatif hastalık olan AML • Öncesinde MDS olmayan AML [b]Blast sayısından bağımsız AML tanısı konulur	**III. Tedavi ilişkili AML ve myelodisplastik sendromlar** • Alkilleyici ajanlarla ilişkili • Topoizomeraz Tip II inhibitör ile ilişkili • Diğer tipler **IV. Başka şekilde sınıflandırılamayan AML** • Minimal diferansiyon gösteren AML • Maturasyon göstermeyen AML • Maturasyon gösteren AML • Akut myelomonositik lösemi • Akut monoblastik lösemi ve monositik lösemi • Akut eritroid lösemi • Akut megakaryoblastik lösemi • Akut bazofilik lösemi • Myelofibrozla giden akut panmiyeloz • Myeloid sarkom

2.1.5. Klinik Özellikler

Akut myeloid lösemili hastalarda sıklıkla nonspesifik semptomlar bulunur. Bunlar yavaş veya ani başlangıçlıdır ve anemi, lökositoz, lökopeni veya lökosit disfonksiyonu ya da trombositopeninin sonucudur. Yaklaşık olarak hastaların yarısı lösemi tanısından 3 ay evvel semptomlara sahiptir (33).

Hastaların %50'nde yorgunluk ilk semptomdur, tanı anındaki en sık yakınma yorgunluk veya güçsüzlüktür. İştahsızlık ve kilo kaybı sıktır. Tanımlanabilen veya tanımlanamayan enfeksiyon hastaların %10'unda başvuruda mevcuttur. Hemostaz anormalliklerine ait belirtiler (kanama, kolay morarma) hastaların %5'nde ilk belirti olarak bulunur. Bazen ilk semptom kemik ağrısı, lenfadenopati, nonspesifik öksürük, baş ağrısı veya terlemedir (33).

Çoğu AML hastasında trombositopeniye bağlı kanamalar meydana gelir. O yüzden, en çok peteşiler, dişeti kanamaları, burun kanamaları ve kadınlarda menoraji ile karşılaşılır. Akut promiyelositik lösemili hastalarda, trombositopeni ve tüketim koagülopatisi birlikteliğine bağlı olarak, daha karmaşık anomaliler görülebilir. Bu hastalarda devam eden yaygın damar içi pıhtılaşmasına (YDP) bağlı olarak protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı anlamlı derecede uzayabilir. Ayrıca bu bireylerde morarmalar daha belirgindir ve mukozal membran kanamaları çok daha ağırdır (36)

Nadiren hastalarda yumuşak doku, meme, uterus, ovaryum, kranial veya spinal dura, gastrointestinal sistem, akciğer, mediasten, prostat veya diğer organlar içinde yerleşen bir kitlenin semptomları bulunabilir. Kitlesel lezyon lösemik hücrelerin tümörü şeklindedir ve granulositik sarkom veya klorom olarak adlandırılır. Bu hastalarda tümünde olmamakla beraber aynı anda veya daha sonra tipik AML oluşabilir. Bu nadir ortaya çıkma şekli t(8;21)'li hastalarda daha sıktır (33).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

2.1.6.1. Periferik Kan Bulguları

Başlangıçta ortalama lökosit sayısı 15.000 mm³'tür. Hastaların %25-40'ında lökosit sayısı <5000 mm³ ve %20'nde >100.000 mm³'tür.. Hastaların %5'nden daha azında periferik kanda lösemik hücreler saptanmaz. lösemi alt gruplarında malign hücrelerin morfolojisi farlılık gösterir. AML blastlarında sitoplazma genellikle primer(nonspesifik) granüller içerir ve immatür hücrelerin özelliği olan bir veya daha fazla nukleolus ile ince, dantel gibi kromatin ağı gözlenir. Auer cisimciği olarak adlandırılan anormal çubuk şeklinde granüller her zaman bulunmaz, auer cisimciği mevcutsa hücrelerin myeloid kökenli olduğu kesindir. Nötrofil fonksiyonlarından fagositoz ve migrasyon bozukluğu ile birlikte morfolojik olarak anormal lobulasyonlu ve hipogranüler nötrofiller görülebilir (33).

Akut myeloid lösemi hastalarında Kİ'nde üretimin azalması ve eritrositlerin yaşam süresinin kısalmasına bağlı olarak farklı derecelerde anemi ortaya çıkabilir. Anemi genellikle normokrom normositerdir. Değişik şekilde ve büyüklükte eritrositlerin yanı sıra eritrosit öncülleri de periferik kan yaymasında görülebilir. Retikülosit sayısı normal ya da azalmıştır. AML hastalarında Kİ'nde yetersiz trombosit üretimi ve trombositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına bağlı olarak genellikle trombositopeni bulunur. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %75'inde trombosit sayısı 100.000/mm^3'ün, yaklaşık %25'inde ise 25.000/mm^3'ün altındadır. Ayrıca trombositlerde fonksiyon bozuklukları ve morfolojik anormalliklerde görülebilir. Bazen de trombositopeni YDP ile ilişkili olabilir. YDP tablosu AML hastalarında tanı sırasında (sıklıkla promiyelositer lösemide) veya indüksiyon tedavisi sırasında görülebilir. YDP artmış D-dimer, hipofibrinojenemi, koagülasyon faktör eksiklikleri (özellikle faktör 8 ve 5), parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı uzaması, trombositopeni ve sızıntı tarzı kanama ile kendini gösterir (37, 38).

2.1.6.2. Kemik İliği

Her hastaya kemik iliği aspirasyonu (KİA) yapılmalıdır. Rutin morfolojik inceleme. Histokimyasal boyama, immünfenotipleme ve kromozom analizi için yeterli

materyal toplanmalıdır. Bu süreç birkaç aspirasyon yapılmasını ve aspirasyon iğnesinin yerinin birkaç kez değiştirilmesini gerektirebilir. Kİ biyopsi genel hücreselliğin, malign sürecin dağılımının ve fibroz eğiliminin değerlendirilmesi açısından yararlıdır. AML hastalarında nadiren aspirasyona izin vermeyecek derecede dolu veya nekrotik bir Kİ ile karşılaşılabilir. Bu durumda biyopsi kritik önem taşır (36).

2.1.6.3. İmmünfenotipleme ve Sitogenetik Bulgular

Gerek normal gerekse malign hücreler, kaynaklandığı seriyi gösteren bir takım yüzey işaretleri taşırlar. Hücre yüzey antijenleri ile reaksiyona giren monoklonal antikorlar, akut lösemileri sınıflandırmada kullanılmaktadır. Antijenlerle reaksiyon veren floresan işaretli antikorlar hücre yüzeyindeki antijenik yapılara bağlanarak akım sitometri yöntemiyle hücre kökenini belirler. Miyeloid antijenler arasında CD13, CD14, CD33 ve CD34 sayılabilir. AML'li hastaların çoğunda blastlarda miyeloid antijenler pozitiftir. Eritrolösemi ve megakaryolösemi varyantları bunun dışındadır. Çünkü buradaki hücreler sırasıyla eritroid ve megakaryositer seriye ait antijenlere sahiptir. Myeloid lösemik blastlar, HLA-DR eksprese edebilir. Ancak T-hücre, B-hücre ve diğer lenfoid antijenler genellikle bulunmaz. Hastaların %10-20'de AML blastlarında B ve T hücre serisine ait antijenler eksprese edilebilir. AML hücreleri tarafından eksprese edilen lenfoid antijenler, hastalığın doğal seyrini veya löseminin tedaviye olan yanıtını değiştirmez (39).

Tablo 2.4. Akut Myeloid Lösemi'de İmmünolojik Fenotipler (40)

AML	Genellikle Pozitif Bulunan Markerlar
Myeloblastik	CD11, CD13, CD15, CD33, CD 117, HLA-DR
Myelomonositik	CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Eritroblastik	Glikoforin, spektrin, ABH antijeni, Karbonik anhidraz-I, HLA-DR
Monositik	CD11, CD13, CD15, CD33, HLA-DR
Megakaryoblastik	CD34, CD41, CD42, CD61, von Willebrand faktör
Promiyelositik	CD13, CD15, CD33

Akut myeloid lösemide tedavi öncesi lösemik hücrelerin kromozomal analazi çok önemli prognostik bilgi verir (33). AML'li olgularda 100'den fazla genetik bozukluklar tanımlanmış olmakla birlikte, sıklıkla saptanan kromozomal bozukluklar; t(8;21), t(15;17), İnv(16), t(9;11) ve t(16;16)'dır. Bu kromozomal bozukluklar ve bunun varyantları yaklaşık olarak AML olgularının %40'ında bulunurlar. Tanımlanmış olan diğer kromozomal anomaliler ise olguların %10'undan azında bulunur. Geri kalan %50 olguda ise normal karyotip saptanmakta ve kromozomal anomali saptanamamaktadır (41-43). inv16, t(8;21) ve t(15;17) kromozomal bozukluklar, CBFβ/MYH11, AML1/ETO ve PML/RARα füzyon protein yapımı ile sonuçlanmakta ve olumlu prognozla ilişki göstermektedir (44). t(6;9) veya 5(q), 7(q) kromozomal delesyonları ise, kötü prognozla ilişkilidir (44). Bu kromozomal anomaliler yaşlada ilişkilidir. Örnek olarak genç yaş ile t(8;21) t(15;17); ileri yaş ile del (5q) ve del (7q) pozitifliği ilişkilidir (33). Bariz sitogenetik anomali göstermeyen AML'ler orta derecede prognoza sahip hastalıklar olarak sınıflandırılır (43).

2.1.6.4. Biyokimyasal bulgular

Hastaların yaklaşık yarısında başvuru anında hafif, orta derecede ürik asit yüksekliği vardır. Olguların %10'unda ürik asit düzeyi belirgin şekildi yüksek bulunur, ürik asitin böbreklerde çökmesi ve nefropati komplikasyonu ciddi olmakla beraber nispeten seyrek görülür. Kemoterapinin başlanması hiperürisemiyi artırabilir ve genellikle hastalara tedavi öncesinde hidrasyon ve allopürinol başlanır. Rasburicase (rekombinant ürik oksidaz) ürik asit nefropatisini tedavi etmekte yararlıdır ve tek doz tedavi ile serum ürik asit düzeyi saatler içinde normale gelebilir. Monositik lösemilerde yüksek konsantrasyonda bulunan lizozim renal tübuluslara toksik etki ile renal foksiyonları bozabilir(33).

Çoğu hastada serum LDH düzeyi karaciğerin diğer biyokimyasal incelemelerinde anlamlı bir değişiklik eşlik etmeksizin yükselir. Bu yükselme lösemik hücrelerin çoğalma ve yapım yıkım hızını yansıtır. Myeloid hücre çoğalmasının diğer bir dolaylı ölçütü de B12 vitamini bağlayan proteinlerin (özellikle transkobalaminı III) yüksekliğidir. Myelomonositik ve monositik lösemiside idrarla muramidaz (lizozim) atılımının artması ağır bir tümör yükü ile ilişkilidir (36).

2.1.7. Prognoz

Akut myeloid lösemilerde sitogenetik özellikler ve yaş major prognostik faktörlerdir. 65 yaşın altındaki erişkin AML hastalarında uzun süreli hastalıksız sağ kalım yaklaşık %40 iken, ileri yaşlarda bu oran çok daha azdır. Yaşlı hastaların yoğun tedavileri tolere etmeleri daha güçtür. Ayrıca yaşla beraber çoklu ilaç dirençlilik gen aşırı ekspresyonun ve olumsuz sitogenetik anomalilerin görülme sıklığı artar. Tedaviye cevap ve prognoz açısından sitogenetik anomalilerin yüksek oranda prediktif değerleri vardır. Sitogenetik bulgulara göre AML olguları iyi riskli, orta riskli ve kötü riskli olarak incelenir (45). t(15;17), t(8;21), ve inv16 sitogenetik özellikleri taşıyan vakalar iyi prognozlu grubu oluşturur. Bu olgular çoğunlukla genç AML olguları olup, bu grupta olan hastaların indüksiyon tedavisine cevap oranı %80, relaps oranı ise %30–40 ve 5 yıllık yaşam şansı %60–70'tir (46). 5 ve 7. kromozom monozomileri ve kompleks sitogenetik anomalilerin varlığında prognoz kötüdür. Bu tip olgularda tam yanıt oranı %60 olup 2 yıl içinde relaps oranı %80 ve 5 yıllık sağkalım ise yalnızca %15'tir. Bazen 11q kromozom anomalileri de bu grubun içinde incelenir (45). Orta risk grubundaki vakalar genelde normal karyotipe sahiptirler. Normal karyotipli AML'de FMS-benzeri tirozin kinaz-3, *Mixed-lineage leukemia*, nükleofosmin1, RAS gibi genetik mutasyonlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda FMS-benzeri tirozin kinaz-3 gen mutasyonu olan AML hastalarının daha kötü prognuzlu, nükleofosmin1 vakaların ise diğer gruplara göre daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (47, 48).

Yüksek lökosit düzeyinin bazı geniş çaplı prospektif çalışmalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Aynı genetik bozukluğa sahip olup, lökosit sayısı mm^3'te 20.000 üzerinde olan AML hastaları daha kötü bir klinik seyir göstermektedir (49). Multivariate analizlerde sitokimyasal sınıflandırmaların da prognostik bilgi verebileceği vurgulanmıştır. Örneğin FAB sınıflamasına göre AML M0, M6, M7 ve ayrıca doğal öldürücü hücreli lösemiler kötü prognoz özelliği taşımaktadırlar. Myeloproliferatif hastalılar, myelodsiplazi, konjenital nötropeni sonrası ya da tedavi ilişkili gelişen ikincil AML'lerde prognoz kötüdür. Tam remisyona girme oranı düşük, hastalıksız sağ kalım ve genel yaşam süresi kısadır. Kompleks karyotip, monozomi 7, trizomi 8 gibi yapısal genetik değişiklikler ikincil AML'lerde, de novo AML'lere göre daha sık görülür (50, 51). Tedavi öncesi serum LDH, albumin

düzeyi, hastaların performans durumu klinik açıdan önemli prediktif faktörlerdir (52, 53). Tam cevap elde edebilmek için 2 kez indüksiyon tedavisi gereken olgularda remisyon süresi kısadır (54).

2.1.8. Tedavi

AML tedavisi iki kısma ayrılabilir, ilk kısım remisyona sokma (remisyon indüksiyon) ikinci kısım ise remisyon sonrası tedavidir (55). AML tedavisindeki asıl amaç hastayı remisyona sokmaktır (56). AML hastalarında remisyon indüksiyon tedavisi birden çok ilaçla yapılır. Remisyon indüksiyonda amaç Kİ'ndeki lösemi hücrelerini ortalama (10^{12} adet) morfolojik olarak tespit edilmeyecek düzeye (10^{9} adet) indirmek ve normal hematopoiezi sağlamaktır. Günümüzde standart remisyon indüksiyon tedavisi Ara-C ve antrasiklinden oluşan "(3+7)" kemoterapi rejimidir (57). Bu tedavide Ara-C 100-200 mg/m^2/gün 7 gün devamlı IV infüzyon ve daunorubisin 60-90 mg/m^2 IV (3 gün) şeklinde uygulanır (58). Remisyon indüksiyon tedavisinde antrasiklin olarak daunorubisinin yerine diğer antrasiklinler olan mitoxantrone 10-12mg/m^2/gün (3 gün) veya idarubisin 12 mg/ m^2/gün (3 gün) de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi rejimi ile 60 yaşın altındaki AML hastalarının %60-80'sinde tam remisyon sağlanırken yaşlı hastalardan ancak %50'sinde tam remisyon elde edilebilmektedir (50, 57). Tam remisyon; MNS'nın 1000/mm^3, trombosit sayısının 100.000/mm^3 üzerine çıkması, Kİ'ndeki blast sayısının %5'in altına inmesi olarak tanımlanır (59). Remisyon indüksiyonu tedavisinin 10-15'inci günü yapılan KİA'nda blastlar mevcut ise ikinci bir remisyon indüksiyonu birçok grup tarafından önerilmektedir (55). 10-15'inci gün yapılan KİA'nda hipoplazi mevcutsa 10-14 gün sonra KİA tekrarlanır ve bazen aspirasyonda rejenere olmakta olan Kİ bulgusu olarak %30-40 blast görülebilir, böyle bir durumda 1-2 hafta daha bekleyip KİA tekrarlanarak durum tekrar değerlendirilir (56).

Remisyon sonrası tedavi: Remisyona giren hastalarda remisyon sonrası tedaviler olarak; konsolidasyon kemoterapisi, otolog veya allojenik kök hücre nakli tedavileri yapılabilir. Remisyon sonrası tedavi planı prognostik faktörlere bakılarak yapılır ve en önemli prognostik faktör hastanın karyotipidir (59).

Sitozin arabinozidin en önemli ve istenmeyen yan etkisi Kİ supresyonudur. Kan sayımındaki değişiklik doza bağımlıdır. Konvansiyonel dozlarda en düşük lökosit değerine 12–24. günlerde ulaşılır(60).

2.2. Nötropeni

2.2.1. Tanım

Nötropeni genel olarak periferik kandaki mutlak MNS'nda azalma olarak bilinir. Nötrofil düzeyi 500/mm^3'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm^3 arasında olup 24-48 saat içinde 500/mm^3'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanır (11, 12)

Nötropeni klinik olarak 1000-1500/ mm^3 MNS değeri ile hafif 500-1000/ mm^3 MNS değeri ile orta, veya 500/mm^3 nin altındaki MNS değeri ile ciddi nötropeni olarak sınıflandırılabilir (61). Bu sınıflandırma kronik nötropenili hastalarda enfeksiyon riskinin değerlendirilmesine yardımcı olur; sadece derin nötropenili hastalar ciddi ve hayatı tehdit edici enfeksiyon riski altındadırlar. Şiddetli nötropeni 3 aydan uzun sürerse kroniktir ve hastayı enfeksiyon riski altına sokar (61). Normalde, nötrofil sayısı dalgalanma ve değişkenlik gösterir. Bu yüzdem nötropeni birkaç hafta içinde alınan en az 3 örnekle doğrulanmalıdır (62). Nötropenili hastalarının değerlendirilmesi dikkatli sorgulama, fizik muayene, aile öyküsünün alınması ve labaratuar testlerinin değerlenirilmesi ile başlar. KİA ciddi kronik nötropeni, pansitopeni ve ciddi enfeksiyonu olan hastalarda endikedir (63).

2.2.2. Epidemiyoloji

Konjenital veya siklik nötropeni nadir olmasına rağmen, nötropeni rölatif olarak sık bulunur. Fransız Ulusal Primer İmmunyetmezlik Hastalıkları Kayıt Dairesine göre bütün konjenital nötropeniler siklik nötropenide dahil olmak üzere milyonda 6.2 sıklıkta görülür (62). Konjenital ve siklik nötropeni Afrika kökenlilere kıyasla beyazlarda daha sık görülür (61). Akut nötropeni sıklıkla çok iyi tolere edilir ve hızla normalleşir. Altta yatan hematolojik bozukluğa bağlı oluşan nötropeni çok daha önemlidir. Böyle hastalar enfeksiyöz komlikasyonlar açısından tehlike altında olabileceklerinden eksiksiz bir

incelemeye ihtiyaç duyacaklardır. Akut nötropeni birkaç gün içinde gelişir ve nötrofil kullanımının arttığı fakat üretimin azaldığı durumlarda ortaya çıkar. Azalmış üretim, artmış yıkım veya aşırı splenik yıkım sonucu oluşan kronik nötropeni 3 ay veya daha fazla sürebilir. Nötropeni en sık olarak Kİ dışı bir sebebe bağlı, daha az sıklıkla miyeloid progenitor hücrelerin kazanılmış bozukluğuna bağlı ya da daha nadir olarak Kİ'ndeki miyeloid öncül hücrelerin bozulmuş yapım ve maturasyonu bağlı oluşabilir (64).

2.2.3. Nötropeninin değerlendirilmesi

Nötropeni nispeten sık görülür, iyi tolere edilir ve hızla düzelir. Bu yüzden çoğu durumda özel bir araştırmaya gerek yoktur. Bazen enfeksiyoz komplikasyon riskini arttıran çok daha önemli bir bozukluğun sekonder bir bulgusu olabilir. Çok nadiren de semptomların birincil sebebi olan ve sebat eden nötropeni çok dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Hastanın öyküsü ve fizik muayenesi viral enfeksiyon, Kİ malign hastalıkları, iyatrojenik sebepler, immun yetmezlik, metabolik bozukluk, otoimmun bozukluk veya konjenital nedenleri daha ileri düzeyde araştırmayı gerektiren bulguları ortaya koyabilir (63).

Acil olmayan durumlarda, nötropeninin intermittant yapısı haftada 3 kez alınan tam kan sayımları ve lökosit formülleri hastanın geçirdiği enfeksiyonlar, ağız sağlığındaki değişiklikleri içeren kayıtlarla birlikte 6 hafta boyunca hasta incelenerek kesinleştirilmelidir. Kİ incelemesi malign patolojileri dışlama, Kİ sellularitesini belirleme ve miyeloid maturasyonu değerlendirmede sıklıkla gereklidir. Ciddi konjenital nötropenide promiyelosit evrede maturasyon durması, sıklıkla Kİ hipereozinofilisi ve monositozis görülür. Kİ morfolojisi, geniş sitoplazmik granüllerle karakterize Chediak-Higashi sendromu;myelokathezis ile karakterize siğiller, hipogamaglobülinemi, enfeksiyon, myelokathezis (WHIM) sendromu veya miyeloid ve eritroid prekürsörlerin vakualizasyonuyla karakterize pearson sendromu gibi birkaç istisna dışında genellike belli bir patolojiyi göstermez (62). Antinötrofil antikorların tayini, Ig tayini, lenfosit immunfenotipleme ve pankreatik enzim belirteci olan izoamilaz ve tripsinojenin düşük değerleri gibi diğer yöntemler de tanı koymaya yardımcıdır (65).

2.2.4. Kemoterapiye İkincil Nötropeni

Akut myeloid lösemi hastalarında, sitotoksik kemoterapiler ve maligniteye bağlı Kİ tutulumu sonucu ortaya çıkan nötropenilere bağlı gelişen enfeksiyonların mortalitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalarda enfeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nötropenidir. MNS'nin 100/ mm^3'ün altında olduğu derin nötropenilerde mortalite ve morbitite oranları artmaktadır (14-16).

Kanser hastaları içinde nötropeniyle ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olanlar yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan akut lösemi ve kök hücre nakil alıcısı hastalardır (66).

Kemoterapi ile çeşitli kanser tiplerinde iyileşme, birçoğunda da anlamlı remisyonlar sağlanmıştır (67). Çoğu kanser kemoterapisi rejimi hastaların hematopoetik sistemleri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu Kİ baskılanması nötropeni, trombositopeni ve anemi gelişmesine böylelikle hastaların yaşam kalitelerinde düşmeye ve tedavi etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Söz konusu nötropeni, trombositopeni ve anemi tablolarının hastane bakımı ve tedavi maliyetleri de ciddi boyutlardadır. Nötropeni; kemoterapi dozunu azaltmayı yada tedaviyi ertelemeyi gerektiren başlıca sebep olup bu durum tedavinin olumlu sonuçlarında azalmaya neden olur. Nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığı yüksek olup bu durum hayatı tehdit eden, genellikle hastaneye başvurmayı ve antibiyotik kullanımını gerektiren, hastanın yaşam kalitesini düşüren onkolojik acil bir durumdur (68). Bu nedenle kanser tedavilerinin Kİ'ni baskılayıcı etkilerinin önlenmesi yada azaltılması kanser tedavisinin etkinliğini ve hastaların yaşam kalitesini artırmak açısından önemlidir (69).

Bakteriyel enfeksiyon gelişimini öngörmeye yardım etmesi nedeniyle nötropeninin şiddeti MNS göz önüne alınarak sınıflandırılır. MNS'nın 500/mm^3'ün altına düştüğü (nötropeni), özellikle de 100/mm^3 (ciddi nötropeni) ve altında olup devamlılık gösterdiği durumlarda enfeksiyon eğilimi ciddi şekilde artmaktadır. Nötropeni günümüzde kanser tedavisinde kullanılan miyelotoksik kemoterapötiklerin etkisiyle sık rastlan bir durumdur (70).

2.2.5. Febril nötropeni

Febril nötropeni günümüzde özellikle malign hastalıkların sitotoksik tedavisinin sık görülen, mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 1000 kanser hastasından 7.83'ü FN nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Hastaların %6.8'i hayatını kaybederken bir hasta için ortalama tedavi maliyeti 13.372 $ olarak hesaplanmıştır (71).

Aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2°C arası ateşi olan ve MNS 500/ mm³'ün altında olan veya 500-1000/ mm³ arasında olup da 24-48 saat içinde 500/ mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar FN olarak kabul edilir (10).

2.2.5.1. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Etmenleri

Nötropenik hastada enfeksiyon olasılığını artıran faktörler arasında, nötropenin derinliği, nötropeni süresinin uzunluğu (>10 gün) ve nötropeniye giriş süresinin kısalığı vardır (13, 72).

Mutlak nötrofil sayısı <500/mm³ olan ve ateş gelişen hastalarda enfeksiyon gelişme riski %60 dan fazladır. Özellikle bu sayı 100/mm³'ün altına düştüğünde ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı artmaktadır. Polimorf nüveli lökosit sayısı >500/mm³ olan hastalarda enfeksiyon sıklığı %17'ye kadar gerilemektedir. Nötropeni süresi yedi günden kısa ise prognoz daha iyi olmaktadır. Öte yandan on günden uzun süreli nötropeni olgularında daha sık ve daha ağır enfeksiyon epizodlarına rastlanmaktadır. Eğer ciddi nötropeni süresi 3 haftayı aşarsa kanıtlanmış bakteriyel ve fungal enfeksiyon sıklığı %100'e kadar yaklaşmaktadır (13, 70).

2.2.5.2. Febril Nötropenide Risk Grupları

Nötropenik ateş gelişiminde prediktif olan risk faktörleri; hasta ile ilgili faktörler, tedavi ile ilgili faktörler, hastalıkla ilişkili faktörler olmak üzere üç alt kategoriye ayrılabilir (73).

1. **Hasta ile ilgili belirleyiciler**: Hasta ilgili nötropenik ateş gelişimi belirleyicileri şunlardır:

   - Yaş (özellikle 65 yaş veya üzeri)
   - Kadın cinsiyet
   - Yüksek vücut yüzey alanı (VYA)
   - Kötü performans durumu, önceden var olan aktif kardiyovasküler, böbrek, endokrin veya pulmoner hastalıklar gibi komorbid durumlar
   - Kötü beslenme durumu

2. **Anti-kanser tedavisi ile ilgili belirleyiciler**: Nötropenik ateş gelişiminin Anti-kanser tedavisi ile ilgili belirleyiciler içerir:

   - Planlanmış yüksek doz kemoterapi rejimlerinin uygulanması
   - Yüksek riskli rejimleri alan hastalara profilaktik hematopoetik büyüme faktörü desteğinin optimum düzeyde sağlanamaması

3. **Hastalık ile ilgili belirleyiciler:** Nötropenik ateş gelişiminin hastalıkla ilgili belirleyicileri şunlardır:

   - Lenforetiküler hastalıkları olan hastalarda, artmış LDH düzeyi
   - Myelophthisis (anormal doku tarafından hematopoetik dokunun infiltrasyonu nedeniyle Kİ yetmezliği)
   - Lenfopeni
   - Altta yatan İleri evre malignite

Tüm febril nötropenik hastalarda aynı klinik seyir görülmemektedir. Hastaların düşük ve yüksek risk gruplarına göre sıflandırılması, hastanın alacağı tedaviyi belirlemektedir. Risk gruplarının belirlenmesinde The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) kriterlerinin uygulanması uygun görülmüştür (Tablo 2.5) (10, 13).

Çoğu araştırmacı yüksek riskli hastaları; beklenen nötropeni süresi uzun (>7gün) ve nötropeni derinliği fazla (MNS <100 /mm³) ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar olarak kabul etmektedir. Bu tip hastalar ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi için hastaneye kabul edilmelidirler. Tipik düşük riskli hastalar; kısa süreli (≤7gün) nötropeni beklenen komorbiditesi olmayan veya düşük komorbiditeli hastalar olup, bu hastalar ayaktan oral ampirik tedavi adaylarıdır (10).

Risk değerlendirmesinde MASCC skorlama sistemi kullanıldığında, skor <21 ise hasta yüksek risk grubundadır ve hastane izlemi gerekmektedir. Eğer skor ≥21 ise hasta düşük risk grubunda olup oral ve/veya ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi için değerlendirilebilir. En doğru yaklaşım, düşük-yüksek risk ayrımı ile MASCC skorlama sistemini beraber düşünmek olacaktır (10, 13).

TABLO 2.5. Febril Nötropenik Yetişkin Hastalarda Düşük Riskli Hastayı Ayırt Etmek için Kullanılan Skorlama Sistemi (MASCC Skorlama Sistemi)

Özellik	**Skor**
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
semptom yok veya hafif semptomatik	5
orta derecede semptomatik	3
ağır semptomatik veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı <90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik malignitesi olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyonun olmaması	3
Ateş başlangıcının hastane dışında olması	3
60 yaşından küçük olmak **	2

*** Sadece birini seçiniz**
**** 16 yaşından küçük hastalar için geçerli değildir**
***Maksimum puan 26'dır. 21≤ puan komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler.**
KOAH: Kronik obstriktif akciger hastalıgı

Febril nötropenili bir hasta, eğer yoğun bakımda takip ediliyorsa, prognozu belirlemede Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) skoru kullanılmalıdır (Tablo 2.6). Klatersky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SOFA skorunun 12'den küçük olmasının sağkalım üzerine olumu etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada SOFA skorunun 12'den büyük olduğu hiçbir hastada sağkalım görülmemiştir (74, 75).

Tablo 2.6. SOFA Skorlaması

	0	1	2	3	4
Solunum – PaO2/FiO2	>400	301-400	201-300	101-200*	<100*
Böbrek – Kreatinin veya idrar çıkışı	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3-4.9 veya <500ml/gün	≥5 veya <200 ml/gün
Karaciğer – Bilirubin	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥12
Kardiyovasküler – Hipotansiyon	yok	OAP**<70 mmHg	Dopamin<5 veya dobutamin (herhangi bir dozda)***	Dopamin>5 veya epinefrin <0.1***	Dopamin>15 veya Epinefrin>0.1***
Hematolojik – Trombosit sayısı (x 10^3/mm^3)	>150	100-150	50-100	20-50	<20
Nörolojik – Glasgow koma skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6

* Ventilatör desteği ile
** Ortalama Arteryal Basınç
*** Adrenerjik ajanlar için dozlar µgr/kg/dk. olarak verilmiştir

2.2.6. Febril Nötropenik Hastada Tanı Yöntemleri

2.2.6.1. Anamnez

Nötropenik ateşli bir hasta ile karşılaşıldığı zaman, ateş dışı yakınmalar dikkatle sorgulanmalıdır. Bölgeye özgü semptomlar, eski antimikrobiyal kullanımları, enfeksiyon teması, geçmişte tanı konulmuş olan enfeksiyonları veya patojen kolonizasyonu ve kan ürünü transfüzyonu gibi durumlar hakkında hasta ve/veya yakınlarından malumat elde edilmelidir (10).

2.2.6.2. Fizik Muayene

Febril nötropenili bir hastada enflamasyon bulguları çoğu zaman ya yoktur, yada silik olarak bulunur. Ateş çoğu zaman enflamasyonun tek belirtisidir. Özellikle en yaygın olarak enfekte bölgeler için hassas bir fizik muayene elzemdir. Bu bölgeler arasında; deri (kateter giriş ve çıkış bölgeleri, KİA bölgeleri, eski işlem ve kateter bölgeleri), orofarenks (periodontiumu içerecek şekilde), gastrointestinal traktüs, akciğer ve perine sayılabilir (10).

2.2.6.3. Laboratuvar Testleri

Febril nötropenili bir hastada ilk adımda istenecek laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı; kreatinin ve kan üre nitrojeni serum düzeylerinin ölçümü; elektrolit, karaciğer transaminaz enzimleri ve total bilirubin ölçümü olmalıdır. BUN (kan üre azotu), kreatinin ve elektrolitler 3 günde bir, özellikle nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa daha sık tekrarlanmalıdır (10, 13).

2.2.6.4. Kültürler

Kültür için alınacak toplam kan hacmi, dolaşım enfeksiyonunu saptamada önemlidir. Buna göre en az 2 set kan kültürü alınmalıdır. Bir set bir aerobik ve bir anaerobik kan kültürü şişesine bölünen yaklaşık 20 ml'lik kanın, ven veya kateter girişinden elde edilmesinden oluşmaktadır. Kanserli nötropenik bir hastada ilk değerlendirme esnasında periferik bir venden elde edilen 1 set kanın yanında, eğer varsa tüm santral ven kateterlerden de kan örneği alınması önerilmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastada ateş devam etmekte ise, takip eden 2 günün her birinde kateter veya periferik venden 2 kan kültürü setinin daha toplanması önerilmektedir (10, 13). Klinik bulgu ve semptomlara göre dışkı, idrar, beyin omurilik sıvısı, deri, solunum yolu örnekleri de alınmalıdır (10).

2.2.6.5. Radyolojik İnceleme

Nötropenik hastada solunumla ilişkili semptom ve bulguların varlığında, pnömoniyi dışlamak için bir direkt göğüs grafisi istenmelidir. Nötropenik bir hastada pnömoni bulunsa da, akciğer grafisinin normal olabileceği akılda tutulmalıdır. Klinik şüphe halinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) istenmelidir. Tedavinin 5-7. gününde ateşi devam eden olgularda HRCT mutlak endikasyonu mevcuttur. HRCT'de saptanan 'hava-hilal' görünümü pulmoner aspergilloz için önemli bir tanısal göstergedir. Hepatosplenik kandidiyazis şüphesi halinde abdominal ultrasonografi istenmesi gerekecektir (76). Diğer bölgelerin görüntülenmesi klinik açıdan endikasyon varlığı halinde yapılmalıdır (10).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde akut myeloid lösemi tanısı alarak indüksiyon kemoterapisi verilen hastaların arşivden elde edilen kayıtlarından yaş, cinsiyet, komorbid durumlar, vücut kitle indeksi, ailede kanser öyküsü, sigara kullanma öyküsü, medeni hali, başlangıç lökosit, platelet, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), CRP, LDH, ürik asit değerleri, akut myeloid löseminin alt tipi, Kİ blast oranı, sitogenetik özellikler, immünfenotipik özellikler, indüksiyon sonrasında lökosit sayısının azalma hızı, ateşli gün sayısı gibi parametrelerin nötropeni süresi üzerinde etkileri araştırıldı. Hastaların notropenide kalma süreleri 20 gün altı ve 20 gün üstü olarak değerlendirildi. Çalışmaya 36 erkek, 24 kadın toplam 60 erişkin AML hastası alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı. (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı nolu oturumun 43 nolu kararı)

Hastalara AML tanısı klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, KİA, histokimyasal boyama, Kİ biyopsisi, akım sitometri ve sitogenetik değerlendirme ile konuldu. Hastalarda tek seferde 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0–38.2°C arası vücut sıcaklığı ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olanlar nötropeni olarak değerlendirildi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenleri ortalama ± standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenleri yüzde (%) ile sunuldu. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ki-kare analizi ile sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi veya student-t testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman veya pearson korelasyon analizi ile belirlendi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 36 erkek (%60), 24 kadın (%40) olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 43,3±17,3 (15-72) idi. Hastaların %15'inde komorbid durum vardı. Komorbid durumlar olarak 5 hastada hipertansiyon, 2 hastada tüberküloz, 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada ise beyin tümörü mevcut idi. 1 hastanın soy geçmişinde babasında akciğer kanseri öyküsü vardı. Hastaların 47'si (%78) evli, 17'si (%28,3) sigara bağımlısı idi. Hastaların başlangıç laboratuvar tetkiklerinin ortalaması şu şekilde idi; WBC değeri 42525±101364 (mm^3) idi, PLT sayısı 58735±49104 (mm^3) idi, ESH 53,3±40,5 (mm/saat) idi, CRP değeri 42,9±40,5 (mg/dl) idi, LDH düzeyi 607,1±601,6 (U/L) idi, ürik asit düzeyi 5±1,8 (mg/dl) idi, Kİ blast oranı 54,9±30,5 (%) idi.

Hastalarda erken myeloid antijenler (HLA-DR, CD34, CD117) ve geç myeloid antijen (MPO) pozitiflik oranı şöyle idi; HLA-DR 24,9±28,5(%) idi, CD34 28,5±33,4 (%) idi, CD117 30,6±27,2 (%) idi, MPO 53,4±37,5(%) idi.

WBC azalma hızı gün ortalaması 12,1±5,4 (gün) idi, ateşli gün sayısı ortalaması 8,2±5,3 (gün) idi, nötropenik gün sayısı ortalaması 21±8,3 (gün) idi, VYA ortalaması 1,73±0,1(m^2) idi,

Hastaların nötropenide kalış süresi ortalama 21 gün olarak belirlendi. Grubun nötropenide kalış süresi ortanca 20 gün (3-53 gün) idi. Nötropenide ≤20 gün olan grubu, nötropenide kısa süreli kalan grup, >20 gün üzerinde nötropenide kalan grubuda, nötropenide uzun süreli kalan grup olarak tanımladık. Hastaların 32'si (%53) kısa süreli nötropenide kalan gruba dahil iken, 28'i (%47) uzun süreli nötropenide kalan grupta idi.

Akut myeloid lösemi alt tipi bakımından değerlendirildiğinde hastaların; 19'u (%32) AML-M3, 5'i (%8) AML-M0, 5'i (%8) AML-M1, 3'ü (%5) AML-M2, 3'ü (%5) AML-M4, 2'si (%3) AML-M5, 1 (%2) AML-M6 alt tipinde idi. 22'sinin (%37) AML tipi belirlenemedi,

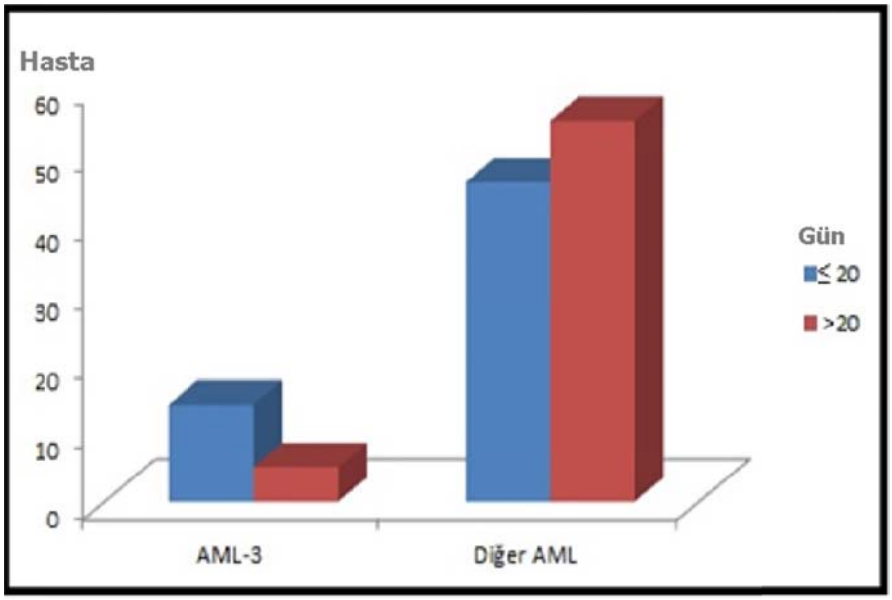
Yapılan akım sitometresinde hastaların 11'inde (%18,3) erken myeloid antijenler, 23'ünde (%38,3) geç myeloid antijenler, 10'unda (%16,6)hem erken hemde geç myeloid antijenler pozitifti. Hastaların 2'sinde (%3,3) myeloid antijenler negatifti, Hastaların 14'ünde (%23,3) akım sitometrik inceleme yapılmamıştı.

Kısa ve uzun süreli nötropenide kalan gruplara ait hasta özelliklerinin karşılaştırmaları tablo 4.1'de özetlenmiştir. Kısa süre (≤20 gün) nötropenide kalan grup ile uzun süre (>20 gün) nötropenide kalan grup arasında, yaş (44±16'ya karşılık, 42±18, p=0,692), cinsiyet (%60.7 erkeğe karşılık, %59.4 erkek, p=0,916), komorbid durum (%18.8'e karşılık, %89.3, p=0,384), sigara kullanımı (%25'e karşılık, %32,1 p=0,540), başlangıç WBC değeri (36±45×10^{3}'e karşılık, 49±141×10^{3}), P=0,202), başlangıç ESH (48±36 mm/saate karşılık, 58±45 mm/saat, P=0,334), başlangıç CRP değeri (44±41 mg/dl'ye karşılık, 41±45 mg/dl, P=0,677), başlangıç ürik asit değeri (5,2±2,0 mg/dl'ye karşılık, 4,8±1,5mg/dl ,P=0,388), ateşli gün sayısı (7,6±5,4 güne karşılık, 9,0±5,3, gün P=0,288). CD34 pozitiflik oranı (22,6±33'e karşılık, 34,6±33,4, P=0,136), CD117 pozitiflik oranı (32±26'ya karşılık, 28±28, P=0,648) herhangi bir farklılık yokken, başlangıç LDH düzeyi (708±689U/L'ye karşılık, 491±467 U/L, P=0.022), HLA-DR pozitiflik oranı (17,9±23,4'e karşılık, 32,2±31,9, P=0,027), MPO pozitiflik oranı (67±32 'ye karşılık, 38,6±37,5, P=0,011) açısından belirgin fark izlendi. Ayrıca medeni durum (%87.5 evliye karşılık, %66.7 evli, P=0,054), başlangıç PLT değeri (46±42×10^{3}'e karşılık, 68±54 ×10^{3}, P=0,091), Kİ blast oranı (48±31'e karşılık, 62±27, P=0,076), WBC azalma hızı (10,7±4,3 gün'e karşılık, 13,7±6,1 gün, P=0,072) değişkenleri arasında sınırda istatistiksel anlamsız ilişki saptandı (p değeri 0,05-0,10 arasında olanlar sınırda anlamsız).

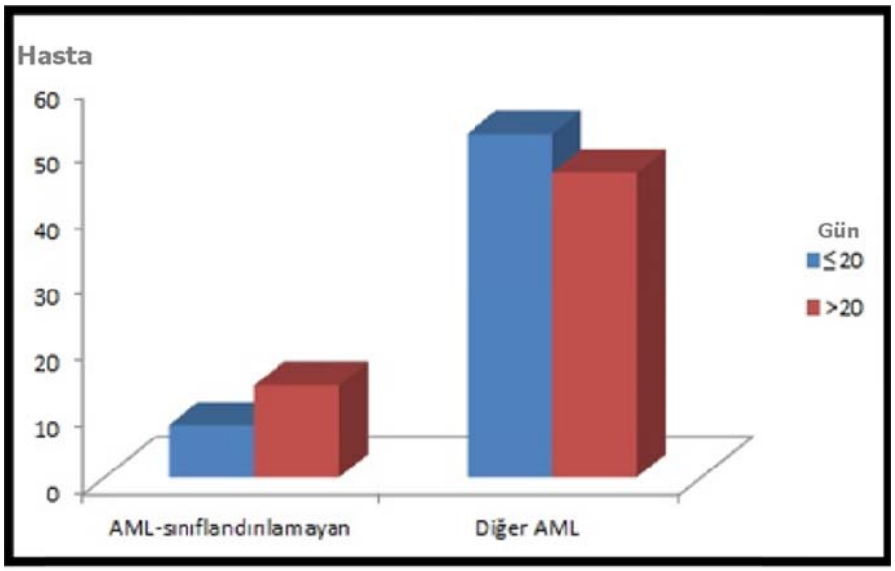
TABLO 4.1. Nötropenide uzun ve kısa süreli kalan grupların klinik ve biyokimyasal özelliklerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	**≤ 20 gün (n=32)**	**>20 gün (n=28)**	**P değeri**
Yaş (yıl)	44±16	42±18	0,692
Cinsiyet (E%)	59,4	60,7	0,916
VYA (m^2)	1,74±0,20	1,72±0,69	0,753
Komorbid (var%)	18,8	10,7	0,384
Sigara (var%)	25	32,1	0,540
Medeni hal (evli%)	87,5	66,7	0,054
WBC ($\times 10^3$)	36±45	49±141	0,202
PLT ($\times 10^3$)	46±42	68±54	0,091
Sedimantasyon (mm/saat)	48±36	58±45	0,334
CRP (mg/dl)	44±41	41±45	0,677
LDH (U/L)	**708±689**	**491±467**	**0,022**
Ürik Asit (mg/dl)	5,2±2,0	4,8±1,5	0,388
Kİ blast oranı (%)	48±31	62±27	0,076
Ortalama WBC azalma hızı (/gün)	10,7±4,3	13,7±6,1	0,072
Ateşli gün sayısı	7,6±5,4	9,0±5,3	0,288
HLA-DR pozitiflik oranı (%)	**17,9±23,4**	**32,2±31,9**	**0,027**
CD34 pozitiflik oranı (%)	22,6±33	34,6±33,4	0,136
CD117 pozitiflik oranı (%)	32±26	28±28	0,648
MPO pozitiflik oranı (%)	**67±32**	**38,6±37,5**	**0,011**

Nötropenide kalış süresi kısa olan grupta, uzun olan gruba göre AML-M3 alt tip oranı (%43.8'e karşılık, %17.9, p=0,017), uzun olan grupta ise kısa olan gruba göre alt tipi belirlenemeyen AML oranı belirgin olarak daha fazlaydı (%50'ye karşılık, %25, p=0,017). Diğer AML alt gruplarında yeterli hasta sayısı olmadığından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı. Bu durum Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterildi.



Şekil 4.1. AML-M3 ve diğer AML tiplerinin kısa ve uzun süreli (gün olarak) nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması



Şekil 4.2. Sınıflandırılamayan (alt tipi belirlenemeyen) AML ile diğer AML tiplerinin kısa ve uzun süreli (gün olarak) nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

Akut myeloid lösemi alt tipi ile nötropeni süresinin ilişkisi incelendiğinde en fazla anlamlı ilişki AML-M3 ve sınıflandırılamayan AML alt tipinde mevcuttu. Diğer alt tiplerde yeterli hasta sayısı olmadığından analiz yapılamadı. AML-M3'te nötropeni süresi diğer tiplere göre daha kısa iken, sınıflandırılamayan tipte diğer tiplere göre anlamlı olarak daha uzundu (p=0,017). Bu durum Tablo 4.2'de gösterildi.

TABLO 4.2. AML alt tiplerinin kısa ve uzun süreli nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

AML-Alt Tip (%)	≤ 20 gün	>20 gün	P değeri
Sınıflandırılamayan AML	25	50	0,017
M0	9,4	7,2	
M1	6,2	10,7	
M2	6,2	3,6	
M3	43,8	17,9	0,017
M4	6,2	3,6	
M5	3,1	3,6	
M6	0	3,6	

Sitogenetik analiz sonuçlarına ulaşılabilen 40 hastada yapılan sitogenetik analiz sonuçlarına göre nötropenide kalma süresi kısa olanların %41.6'sında, uzun olanların da %62,5'inde rutin sitogenetik analiz negatif olarak tespit edildi. Kromozom analizi pozitif olup nötropenide kalma süresi kısa olanların %50'sinde t(15:17) pozitif iken, %8'inde t(8:21) pozitifliği mevcuttu. Kromozom analizi pozitif olup nötropenide kalma süresi uzun olanların %25'inde t(15:17), %6,2'sinda t(8:21) ve %6,2'sinde 5q(del) pozitifliği mevcuttu. Gruplar arasında yapılan analizde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,207). Bu durum Tablo 4.3'te gösterildi.

TABLO 4.3. AML de sitogentik analiz sonuçlarının kısa ve uzun süreli nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

Sitogenetik	≤ 20 gün	>20 gün	P değeri
Negatif	41,6	62,5	0,207
15:17	50	25	
8:21	8	6,2	
5q(del)	0	6,2	

Yapılan akım sitometrik incelemede 44 hastanın sonuçları pozitif tespit edildi. Nötropeni süresi 20 gün veya altında olan hastaların %16,6'sında erken myeloid antijenler (HLA-DR, CD34, CD117), %66,6'sında geç myeloid antijen (MPO), %16,6'sında hem erken hem geç myeloid antijenler pozitif saptandı. Nötropeni süresi uzun olan gruptaki hastaların %35'inde erken myeloid antijenler, %35'inde geç myeloid antijen, %30'unda ise hem geç hem erken myeloid antijenler pozitifti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,083). Myeloid antijenleri çalışılmayan ve negatif olan hastaların sayısı az olduğundan analiz yapılamadı. Bu durum Tablo 4.4'te belirtildi.

TABLO 4.4. Myeloid antijenlerinin kısa ve uzun süreli nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

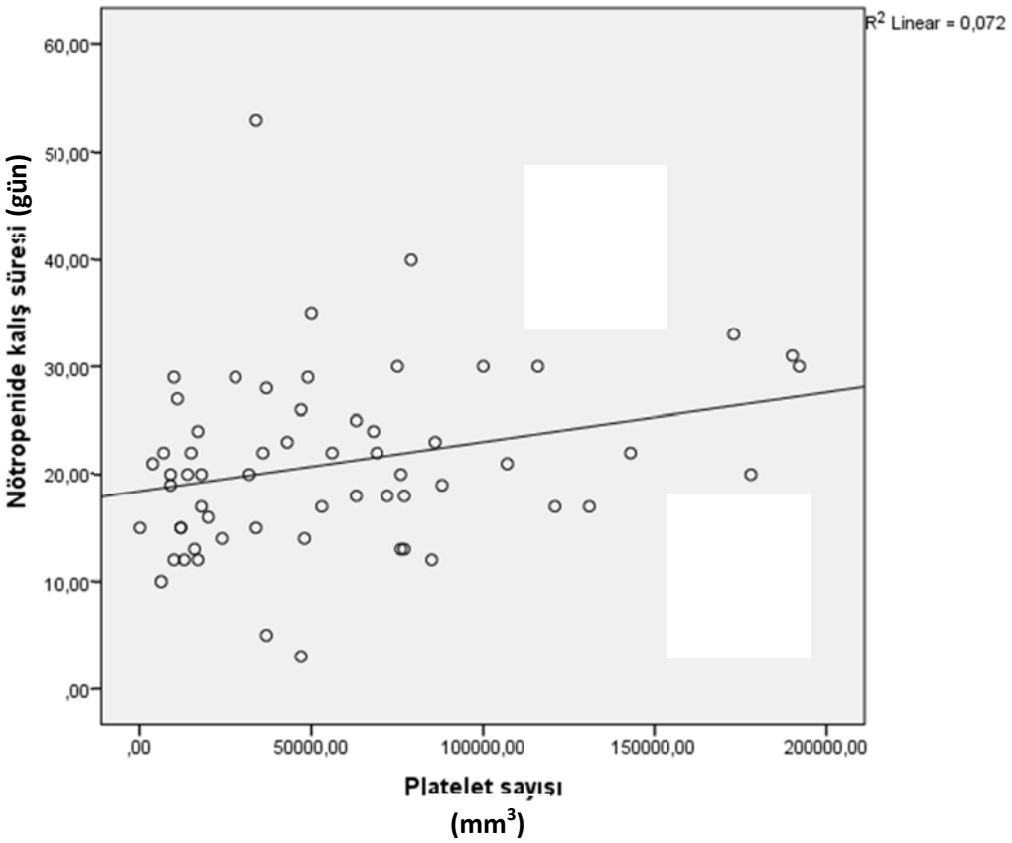
Belirteç	**≤ 20 gün**	**>20 gün**	**P değeri**
Erken (HLA-DR, CD34, CD117)	16,6	35	0.083
Geç (MPO)	66,6	35	
Erken ve geç	16,6	30	

Hastalarda nötropenide kalış süresi ile yaş, WBC değeri, PLT sayısı, ESH, CRP değeri, LDH düzeyi, ürik asit değeri, WBC azalma hızı, Kİ blast oranı, HLA-DR, CD34, CD117 ve MPO oranları, ateşli gün gibi değişkenlerin ilişkisini test etmek için korelasyon analizi yapıldı. Nötropenide kalış süresi ile PLT sayısı (r=0,269, p=0,038) ve CD34 oranı (r=0,396, p=0,007) arasında anlamlı pozitif korelasyon, nötropenide kalış süresi ile LDH düzeyi (r=-0,295, p=0,022) ve MPO oranı (r=-0,483, p=0,001) arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı. Nötropenide kalış süresi ile HLA-DR pozitiflik oranı (r=0,297, p=0,053) ve Kİ blast oranı arasındaki korelasyon analizinde sonuç sınırda anlamsızdı (r=0,236, p=0,069). Diğer değişkenler ile nötropenide kalış süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum Tablo 4.5'te gösterildi.

TABLO 4.5. Nötroperide kalış süresiyle demografik ve biyokimyasal değişkenler ilişkisi. (Korelasyon Analizi)

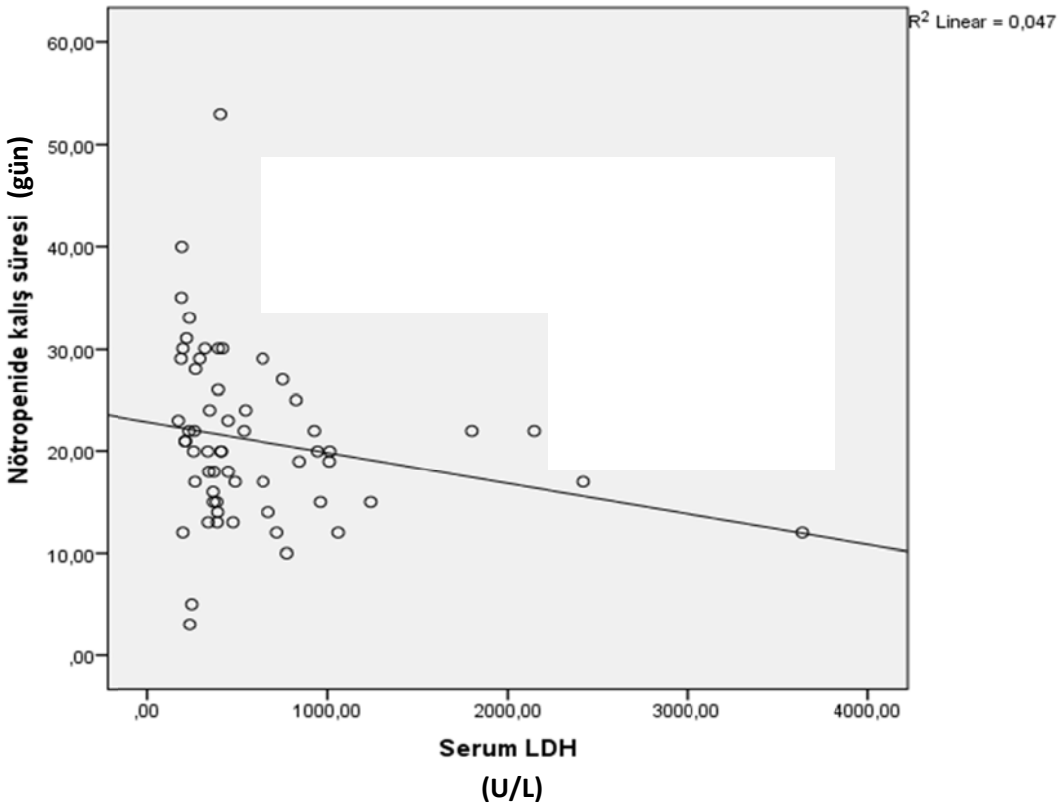
Değişken	r değeri	P değeri
Yaş	-0,07	0,555
WBC	-0,108	0,412
VYA	0,130	0,322
PLT	**0,269**	**0,038**
Sedimantasyon	0,019	0,888
CRP	-0,109	0,409
LDH	**-0,295**	**0,022**
Ürik Asit	-0,154	0,240
Blast	0,236	0,069
WBC Azalma Hızı (/gün)	0,200	0,125
HLA-DR	0,297	0,053
CD34	**0,396**	**0,007**
CD117	0,144	0,432
MPO	**-0,483**	**0,001**
Ateşli gün	0,141	0,283

Başlangıç PLT sayısı ile nötropenide kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. Başlangıç PLT sayısı arttıkça nötropenide kalış süresi artmakta idi (r=0,269, p=0,038) (Şekil 4.3).



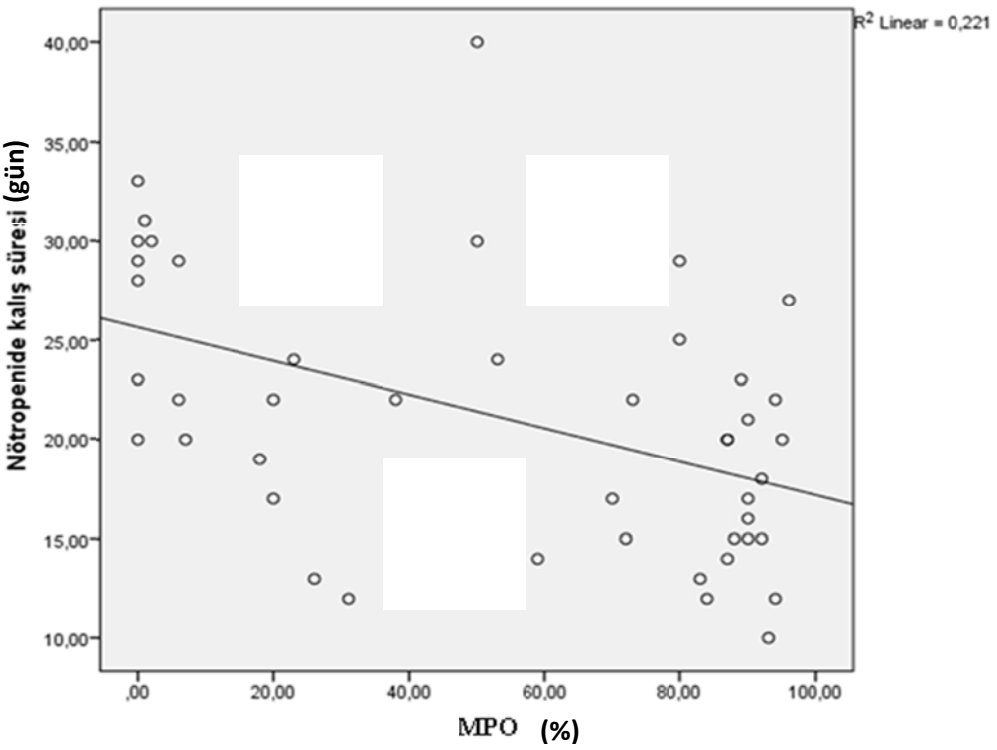
Şekil 4.3. Başlangıç platelet sayısı ile nötropenide kalış süresi arasındaki pozitif korelasyon

Serum LDH düzeyi ile nötropenide kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı. Serum LDH düzeyi arttıkça nötropenide kalış süresi azalmakta idi (r=-0,295, p=0,022) (Şekil 4.4).



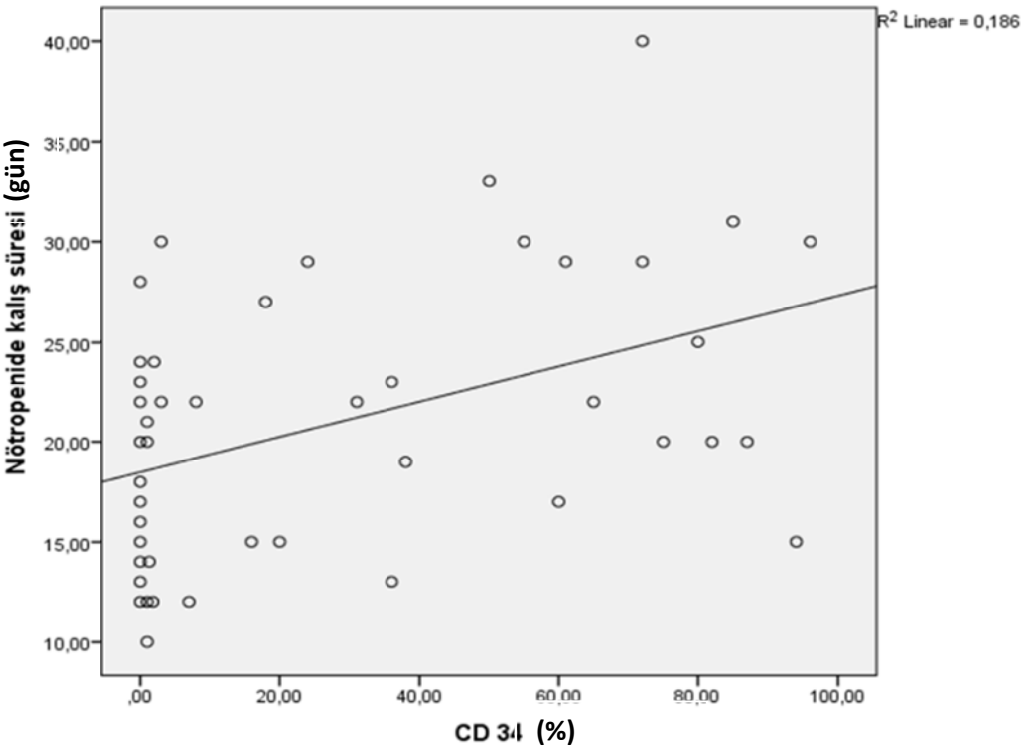
Şekil 4.4. Başlangıç serum LDH düzeyi ile nötropenide kalış süresi arasındaki negatif korelasyon

Miyeloperoksidaz pozitiflik oranı ile nötropenide kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı. MPO oranı arttıkça nötropenide kalış süresi azalmakta idi (r=-0,483, p=0,001) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. MPO oranı ile nötropenide kalış süresi arasındaki negatif korelasyon

CD34 pozitiflik oranı ile nötropenide kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. CD34 oranı arttıkça nötropenide kalış süresi artmakta idi (r=0,396 , p=0,007) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. CD34 oranı ile nötropenide kalış süresi arasındaki pozitif korelasyon

5. TARTIŞMA

Miyelosupresyon kanser tedavisinde en önemli doz kısıtlayan toksisitedir. Kemoterapi ajanları, verilen dozları ve ilaç sayısı nötropeni ve enfeksiyon riskiyle ilişkilidir (70). Nötropeni kanser kemoterapisi için doza bağımlı olarak gelişir. Nötropeni komplikasyonları; yüzeyel ve derin doku enfeksiyonları, bakteriyemi, sepsis, multiorgan yetmezliği ve ölümdür. Bu komplikasyonlardan dolayı bazı hastalarda kemoterapi dozu azaltılmakta ve kanser tedavisi yeterince etkin olmamaktadır. Son zamanlarda yürütülen çalışmalar kemoterapi ile ilişkili nötropeninin risk faktörlerini literatür çalışmalarıyla sistematik olarak tanımlamıştır. Risk faktörleri, hastaya bağlı faktörler; (örnek olarak yaş ve komorbit durumlar), hastalık ilişkli faktörler; (örnek olarak kanser tipleri ve planlanan kemoterapinin doz ve şeması) olarak sınıflandırılabilir. Risk faktörlerinin tanımlanması, kemoterapi maliyetinin azaltılmasının yanısıra etkinliğinin artırılması amacıyla oldukça önemlidir (77).

Çoğu kanser kemoterapi rejimlerinin, hastaların hematopoetik sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Bu; Kİ baskılanması nötropeni, trombositopeni ve anemi gelişmesine böylelikle hastaların yaşam kalitelerinde düşmeye ve tedavi etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Söz konusu nötropeni, trombositopeni ve anemi tablolarının tedavi maliyetleri ve hastane bakımı da ciddi boyutlardadır. Nötropeni, kemoterapi dozunu azaltmayı yada tedaviyi ertelemeyi gerektirebilir. Nötropenik hastalarda FN gelişme olasılığı olup bu durum hayatı tehdit eden genellikle hastaneye başvurmayı ve intravenöz antibiyotik kullanımı gerektiren, yaşam kalitesini düşüren bir tıbbi acildir (68). Bu nedenle kanser tedavilerinin Kİ'ni baskılayıcı etkilerinin azaltılması ya da önlenmesi kanser tedavisinin etkinliğini ve hastaların yaşam kalitesini artırmak açısından önemlidir. Bu durum varolan tedavi rejimlerinin toksik etkilerinin azaltılması veya yeni, daha az yan etkili hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle mümkün olabilir. Doz azaltmayı ve ertelemeyi gerektiren toksik veya Kİ baskılayıcı yan etkilerin azaltılması optimal dozu verebilmek açısından anahtar role sahiptir (69).

Nötropeni doz azaltma ve ertelemenin en önemli sebebidir. Standart dozun azaltılması erken dönem meme kanseri ve non-hodgkin lenfoma gibi kür sağlanabilen kanserlerde hastalık rekürrensini ve ölüm riskini arttırır (78, 79). Nötropeni klinik olarak en önemli yan etki olmasına rağmen bazı klinik çalışmalarda çok az

raporlanmıştır. Bir kısım araştırmacılar bu konunun önemini yeterince vurgulamamakta ve bildirmemektedirler (80). Bu durum hastalarda nötropeniye bağlı enfeksiyon gelişme riskinin hesaplanmasındaki zorluğun ve araştırmalarda bu komplikasyonun az çıkmasının sebebi olabilir (81). Mevcut pratikte, standart kemoterapi alan hastalarda FN insidansı %25'i nadiren aşmaktadır. Nötropeniye bağlı enfeksiyon, solid tümörler ve lenfoma gibi malign hastalıklarda %9, hematolojik maligniteler nedeniyle tedavi edilen hastalarda ise %14 oranında mortalite nedenidir. FN ile ilşkili morbidite ve ekonomik kayıp ta diğer önemli bir koudur (82). FN geliştiğinde erişkin populasyonda gelişebilecek komplikasyonların tahmininde MASCC kanıtlanmış bir model sunmuştur (75, 83). Fakat bu skorlamada kemoterapi kaynaklı nötropeni (KKN) şiddeti ve süresi hesaba katılmamıştır. Hala sürmekte olan MASCC araştırmasının amacı nötropeni süresini de risk tahmin modeline katmaktır (81).

Kemoterapi alan bütün hastalar FN ve komplike FN geçirme riski altındadır. Klinikçilerin büyük risk altındaki hastaları ellerindeki risk tahmin yöntemleriyle belirlemeleri, koloni uyarıcı faktör uygulaması gibi önleyici yöntemlerin gerekli olduğu hastalarda çok önemlidir (84, 85). Yüksek nötropeni riski altındaki belirli populasyonları tanımlayan risk sınıfladırıcı tahmin modelleri vardır. İlk kür MNS seviyeleri ve ileri yaş gibi birkaç bağımsız risk faktörü tanımlanmıştır ve ciddi nötropeni riski altındaki hastalara proflaktik granülosit koloni stümüle edici faktör (G-CSF) uygulama kararının alınmasında faydalanılmıştır (86-90). Kİ baskılayıcı kemoterapi alan yaşlı hastalarda gençlere kıyasla daha yüksek FN riski saptanmıştır. Literatürde tedavi edilebilir kanserlerde tam doz kemoterapi alan yaşlı hastalar için G-CSF desteği sağlanması gerektiği de savunulmaktadır (91) FN hastalarda, G-CSF kullanımının enfeksiyonlarda azalmaya, hastanede kalış ve antibiyotik kullanım sürelerinde kısalmaya neden oduğu gösterilmiştir. G-CSF uygulamasının aynı zamanda mortaliteyi azalttığı ve nötropeniden çıkış süresini kısalttığı gösterilmiştir (92). Ciddi nötropeni gelişme riski ile kemoterapi şeması arasında bariz bir ilişki vardır. Bu nedenle uluslararası tedavi önerileri tanımlanmıştır (93). Günümüzde FN gelişme riski %20'nin üzerinde olan hastalara primer profilaksi ile birlikte G-CSF tedavisi de verilmesi önerilmektedir (92). Bazı çalışmalarda solid tümörlerde ve lenfomada primer profilaksiyle beraber G-CSF verilmesi, FN gelişme oranını azaltmıştır (94). G-CSF ile ilgili ana çekinge mevcut malign hastalığın nüks etmesi veya sekonder kanser gelişme

riski artışıdır. Lyman ve arkadaşları, randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde G-CSF uygulanan veya uygulanmayan kemoterapi alıcılarında AML ve MDS riskinin arttığını bildirmiştir. Ortalama 54 ay boyunca takip edilen 12.000'in üstünde hastayı kapsayan randomize klinik çalışmalarla elde edilen veriye göre G-CSF alan ve almayanlarda sırasıyla malignensi riski gelişme oranı %3.3 ve %3.2 olarak bildirilmiştir. Her ne kadar G-CSF alanlarda relatif risk daha yüksek olsa da bu grubun hayatta kalma avantajının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (95).

Febril nötropeni gelişme oranını artıran birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu faktörler: Yaşlılık, hastalığın ileri evresi, daha önce meydana gelmiş FN, G-CSF'nin kullanılmamış olması, antibiyotik profilaksisinin eksikliği, tedavi öncesi düşük MNS, diabetes mellitus varlığı ve önceden kemoterapi alma öyküsü olarak sıralanabilir (82, 96, 97). Saptanan bu faktörler daha çok hematolojik maliginitelerle yapılan çalışmalarda bulunmuşken, bir kısmı da solid tümor çalışmalarından sağlanmıştır (98). Antrasiklin tabanlı kemoterapi, ileri seviye kanser ve düşük hemoglobin seviyesi ile KKN arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (99, 100).

Crawford ve arkadaşları yüksek doz cyclophosphamide, doxorubicin ve etoposide tedavisi alan küçük hücreli akciğer kanseri olan 102 hastanın %96 sında grade 4 nötropeni tespit etmişlerdir (101). Blay ve arkadaşları lenfoma ve solid doku tümörleri nedeniyle tedavi alan hastalarda %51 grade 4 nötropeni insidansı bildirmişlerdir (86). Bizim çalışmamızdaki hastaların hepsinde grade 4 nötropeni gelişmişti. Bunun sebebinin hastaların hematolojik maligniteye sahip olması ve dolayısıyla kemoterapi öncesinde de Kİ yapısının bozuk olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda nötropeni süreleri 20 gün veya daha az ve 20 günden büyük (≤ 20 gün ve >20 gün için) dikkate alındığında, AML alt grupları arasında en fazla anlamlı ilişki AML-M3 ve Sınıflandırılamayan AML tipinde mevcuttu. Diğer alt tiplerde yeterli hasta sayısı olmadığından analiz yapılamadı. AML-M3'te nötropeni süresi diğer tiplere göre daha kısa iken, sınıflandırılamayan tipte nötropeni süresi diğer tiplere göre daha uzundu. AML-M3 alt tipinin iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Biz aynı zamanda bu alt tipe sahip olan hastaların daha kısa süreli nötropenide kaldığını tespit ettik. Nötropeni süresinin daha kısa olması bu tip hastaların prognozunun iyi olmasını

açıklayan sebeplerden bir tanesi olarak düşünülebilir. Sınıflandırılamayan alt gruptaki hastaların gerçek alt tipinin belirlenmesi için de sitogenetik ve akım sitometrik incelemelerin uygulanması ve hangi alt tipin daha uzun nötropeni süresinden sorumlu olduğunun belirlenmesi için ek incelemeler gereklidir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde HLA-DR pozitiflik oranı arttıkça hastaların daha uzun süre nötropenide kaldığını görüldü. Aksine MPO pozitiflik oranı arttıkça hastaların daha kısa süre nötropenide kaldığı görüldü. Yapılan korelasyon analizinde ise erken myeloid belirteçlerden CD34 pozitiflik oranı ile nötropeni süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon, daha ileri maturasyon gösteren MPO gibi belirteçlerinin pozitiflik oranı ile nötropeni süresi arasında ise negatif korelasyon saptandı. Erken myeloid belirteç pozitifliğinin daha kötü prognuzla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda aynı zamanda nötropeni süresinin de daha uzun olduğunu belirledik. Kemoterapi sonrası Kİ yeniden yapılanmasının gecikmesi veya bu hastaların remisyona girme oranlarının düşük olması bu duruma sebep olmuş olabilir. Kemoterapi öncesi hastaların myeloid antijenlerinin pozitiflik oranına bakıp, nötropeni süresini tahmin etmek ve nötropeni süresi uzun olabilecek hastalar için önceden önlem almak gerektiği kanaatindeyiz.

Yapılan sitogenetik analiz sonucunda hastaların sitogenetik özellikleri ile nötropeni kalma süreleri ilişkili bulunmadı. Ancak kısa süreli nötropenide kalan hastaların büyük kısmının t(15;17) pozitif olması nedeniyle bu sitogenetik özelliğin kısa nötropeni süresiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Farkın anlamlı olmamasının nedeni örnek sayısının azlığı olabilir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde evli olan hastaların daha kısa süreli nötropenide kaldığı görüldü, ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Biz bu durumun, evli hastalardaki hasta psikolojisinin ve hasta bakımının iyi olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük. Ancak olgu sayısının azlığı bu konuda hüküm vermeyi engellemektedir.

Çalışmamızda her ne kadar blast oranı arttıkça hastaların daha uzun süre nötropenide kaldığını gözlemlesek de anlamlı fark tespit edilmedi. Yine de blast oranı ile nötropeni süresi arasındaki ilişki anlamlılık sınırına yakındı. Blast oranın yüksek olmasının kötü prognostik anlamı bilinmektedir. Kemoterapi başlamadan önce blast

oranı yüksek olan hastalarda gelişebilecek şiddetli nötropeni için önceden önlem alınması gerektiği kanaatindeyiz.

Bu çalışmada nötropenide daha uzun süreli kalan hastaların hem başlangıç ESH değerlerinin hemde ateşli gün sayısının kısa süreli nötropenide kalanlardan reel olarak daha fazla olduğu görüldü. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha yüksek sayıda hastalarla yapılacak çalışmalar bu konuda daha sağlıklı veri sağlayabilir.

Koşullu risk modelleri hastanın ilk kürdeki cevabını değerlendirerek diğer kürlerde nötropeni ve komplikasyonlarının gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmede kullanılmıştır. Üç çalışma ilk kürde en düşük lökosit seviyelerinin ve hemoglobin veya PLT sayılarındaki düşüşün diğer kürlerde oluşacak nötropenik komplikasyonları tahmin etmedeki prediktif değerini göstermiştir (86, 87, 102). Crist ve arkadaşları başlangıç lökosit sayısı ile yaşam süresi arasında korelasyon gösterememişlerdir (103). AML hastalarında mutlak nötropeni ve trombositopeni sıktır. Bu hastaların %25'inde trombosit sayısı mm^3'de 20.000'nin altındadır (104). Rugerro ve arkadaşları tanı sırasındaki trombosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Trombosit sayısının mm^3'te 50.000'in altında olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (105). Yapılan bazı çalışmalarda tedavi öncesi hemoglobin değerinin <12 g/dl olmasının da kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (106, 107). Biz AML hastalarında başlangıç kan değerlerinin nötropeni süresine etkisini araştırdık. Hastaların başlangıç PLT sayısı ile nötropeni süresi arasında doğru orantı vardı. Başlangıç WBC değeri ile nötropeni süresi arasında ilişki saptayamadık.

Tedavi öncesi belli biyokimyasal parametrelerinin FN riski üzerine etkiside araştırılmıştır. Agresif non-Hodgkin lenfomalı hastaların cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin ve prednisone ile tedavi edildiği bir çalışmada serum albumin konsantrasyonunun 3,5 g/dl veya daha düşük olduğu, LDH seviyesinini normalden yüksek olduğu ve Kİ tutulumunun olduğu hastalarda hayatı tehdit eden nötropeni ve FN riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (108). Bazı çalışmalarda düşük albumin ve yüksek LDH seviyesinin anlamlı olarak ciddi nötropeni ile korelasyonu saptanmışken Abou Saleh M. ve arkadaşlarının solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ikisinin de nötropeniyi etkilemediği bildirilmiştir (109). Polat

ve arkadaşlarının 62 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastasında yaptıkları çalışmada LDH ile nötropeni süresi arasında ilişki saptanmamıştır (110).

Bizim çalışmamızda başlangıç LDH düzeyi ile nötropeni süresi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon, başlangıç PLT sayısı ile nötropeni süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi. Bizim çalışmamız literatürdeki bilgilerle uyumlu değildir. Daha yüksek hasta sayısının olduğu ek çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

İleri yaş sıklıkla miyelosüpresyon için önemli bir risk faktörü olarak ileri sürülmüş olmakla birlikte bu konudaki çalışmaların sonuçları bir miktar çelişkilidir. Solomon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ileri yaşın miyelosüpresyon için önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşler ancak bunu kesin olarak gösterememişlerdir (111). İleri yaşın miyelosüpresyonda etkili olduğunu belirten çalışmalar da vardır (112, 113). Nakagawa ve arkadaşları 354 hematolojik maligniteli hastada FN için yaptıkları araştırmada nötropeni ciddiyetinin, kanser çeşidine göre farklılık gösterdiğini, FN'nin ciddiyetinin yaşla doğru orantılı olduğunu belirlemişler. Yaş arttıkça meydana gelen immünolojik etkinlikteki azalmanın bu durumda etkili olduğu vurgulanmıştır(114).

Literatürde yer alan bir takım çalışmalarda ileri yaşın FN için yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir (82, 115, 116). Moreau M ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ileri yaş ile FN arasında ters orantı saptamışlardır. Ancak bu çalışmada genç hastalarda daha yüksek oranda uygulanan hematopoetik kök hücre naklinin bu sonuca yol açtığı bildirilmiştir (117). Daha önceki çalışmalarda 65 yaş üstündeki hastalarda FN riskinin gençlere gore daha yüksek olduğu saptanmışken (106, 118). Hosmer ve ark. Meme, akciğer, prostat ve kolon kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada yaş ile FN arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlar. Ancak bunun nedeninin yaşlılarda uygulanan tedavi dozlarının daha düşük olmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (119). Yine benzer şekilde Polat ve arkadaşlarının ileri evre KHDAK hastalarında yaptıkları çalışmada da, ileri yaş ile nötropeni gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada da örnek sayısı sağlıklı bir veri sunmak için yetersizdir (110).

Çalışmamızda yaş ile FN arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Biz bunun sebebinin, örnek sayısının yetersizliği yanı sıra genç hastalarda daha agresif kemoterapi şemalarının uygulanması olabileceğini düşünmekteyiz.

Değişik çalışmalarda VYA ve Kİ tutulumu derecesinin FN ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108, 115). Matsui ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 65 yaşın altındaki olgularda düşük VYA'nı, miyelosüpresyonun en önemli belirleyicisi olarak saptamışlardır (120). Yine benzer şekilde Polat ve arkadaşlarının 62 KHDAK hastasında yaptıkları çalışmada düşük VYA'nın nötropeni riskini arttırdığı bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda ise VYA ile nötropeni süresi arasında anlamlı ilişki yoktu.

Cinsiyet ile FN arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Nakagawa ve arkadaşları 354 hematolojik maligniteli hastada cinsiyetin FN için anlamlı bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (114). Miller ve arkadaşları ise, küçük hücreli akciğer kanserli 306 olguda erkek cinsiyet, ileri yaş ve kötü preformans durumunun kemoterapi toksisitesi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (121). Matsui ve arkadaşlarının çalışmasında, KHDAK nedeniyle sisplatin-vindesin ve mitomisin-C-vindesin- sisplatin kemoterapisi uygulanan 134 olgu üzerinde miyelosüpresyona zemin hazırlayan risk faktörleri araştırılmış, cinsiyet ile 4. derece nötropeni gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (120). Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile nötropeni süresi arasında ilişki yoktu..

Çalışmamızda hastaların başlangıç CRP değerleri ile nötropeni süresi arasındaki ilişkiyi inceledik. Literatürdeki çalışmalarda CRP özellikle bakteriyel enfeksiyon tanı ve takibinde kullanılmış ve yararı gösterilmiş olsa da hastalığın kendisine bağlı olarak da CRP değerleri yüksek bulunabilir (122), (123). Bazı çalışmalarda CRP düzeyinin 3,5 veya 10 mg/dl'den fazla olması FN'den çıkış süresi ve FN'nin ciddiyeti ile doğru orantılı bulunmuştur (114). Bizim çalışmamızda başlangıç CRP düzeyi ile nötropeni süresi arasında ilişki tespit edilmedi.

Sigara alışkanlığının öncül myeloid hücrelerin çoğalma oranını artırdığı bilinmektedir (124-126). Kanai M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce kemoterapi almamış, ilk defa gemsitabin kemoterapisi alan solid kanserli hastalardaki; sigara alışkanlığı öyküsünün, gemsitabine bağlı nötropeni süresi ile ters ilişki içinde olduğu bildirilmiştir (127). Laufamna ve ark. gemsitabin tedavisi alan sigara içen ve içmeyen hastaların MNS'nı karşılatırmış, sigara alışkanlığı olan hastalarda MNS içmeyenlere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada sigara aışkanlığı olan hastalarda dosetaksel tedavisi ile MNS daha düşük bulunmuştur (128). Düzenli

olarak sigara içme, gemsitabine bağlı nötropeni riskini azaltıyor gibi gözükse de kemoterapiye bağlı organ hasarı ve komorbidite gelişimi üzerine olan etkisi düşünüldüğünde gemsitabine bağlı nötropeniden korunma yöntemi olarak uygun değildir. Öte yandan bu çalışmalardaki olgu sayısı da yeterli değildir (129). Bizim çalışmamızda sigara içimi ile nötropeni süresi arasında ilişki yoktu. Biz bu farklılığın sebebini hem kanser çeşidinin farklı olması hemde kullanılmış olan kemoterapi rejimlerinin farklı olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Kanserle birlikte olan komorbid durumların varlığının nötropeni ve komplikasyonlarının riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kalp ve böbrek hastalıklarının FN riskini arttırdığı ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda göreceli doz yoğunluğu seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (106, 130). Meme kanseri hastalarında kalp ve böbrek hastalığının yanında karaciğer kastalığı olması ciddi nötropeni ve FN riskini arttırmıştır (107). Benzer olarak hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pnömoni, eski fungal enfeksiyon ve sepsis gibi komorbiditeler, uzamış hastane kalımı ve ölüm gibi komplikasyonların görülme sıklığını arttırmaktadır (75, 131, 132).

Abou Saleh M. ve arkadaşlarının solid tümör ve hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları bir çalışmada nötropeni gelişimi ile hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptanmıştır (109).

Bizim çalışmamızda komorbid durum ile nötropeni süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki örnek sayısının az olması, komorbid hastalara agresif protokolden kaçınılması ve doz modifikasyonu gereği duyulması bu sonucu vermiş olabilir.

Kan sayımları ve biyokimyasal veriler hastalığın ciddiyeti, komorbid durumlar veya sitotoksik kemoterapinin etkisi hakkında bilgi verebilir. Bu laboratuar anormalliklerinin birçoğu KKN ve komplikasyonalarının bir göstergesi olabilirler. Bir çalışmada erken evre meme kanserili hastalarda tedavi öncesi WBC sayısının FN ve göreceli doz yoğunluğu için belirleyici olabileceği bildirilmiştir (107).

Polat ve arkadaşlarının 62 KHDAK hastasında yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizde düşük lökosit sayısının nötropeni gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (110).

Nakagawa ve arkadaşları 354 hematolojik maligniteli hastadada FN gelişimi anındaki WBC sayısının önemli bir risk faktörü olduğunu, FN başlangıcında WBC değeri 100/mm³'ün altında olan hastalarda ciddiyetinin daha yüksek olduğunu bildirmişlrdir. Bu çalışmada gerek FN süresi, gerekse FN başlangıcındaki lökosit sayısının nötropeninin süresi ve durumun ciddiyetiyle ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada başlangıç WBC sayısındaki azalma hızının yüksek olmasının da FN'nin ciddiyetini artırdığı belirtilmiştir (114).

Bizim hastalarımızda başlangıç WBC değeri ile nötropeni süresi arasında ilişki yoktu. Fakat tek değişkenli analizde WBC'nin azalma hızı daha hızlı olan hastalar ile uzun nötropeni süresi arasındaki ilişki anlamlılık sınırına yakındı.

Sonuç olarak çalışmamızda kısa süreli (≤20 gün) nötropenide kalan grup ile uzun süreli (>20 gün) nötropenide kalan grup arasında yapılan tek değişkenli analizde, yaş, cinsiyet, komorbid durum, sigara kullanımı, başlangıç WBC değeri, başlangıç ESH, başlangıç CRP değeri, başlangıç ürik asit değeri, ateşli gün sayısı, CD34 pozitiflik oranı, CD117 pozitiflik oranı arasında herhangi bir farklılık yokken, başlangıç LDH düzeyi, HLA-DR pozitiflik oranı, MPO pozitiflik oranı açısından belirgin fark izlendi. Ayrıca medeni durum, başlangıç PLT değeri, Kİ blast oranı, WBC azalma hızı değişkenleri arasındaki ilişki anlamlılık sınırına yakındı. Akut myeloid lösemi alt tipi ile nötropeni süresi karşılaştırıldığında AML-M3 alt tipine sahip hastalarda nötropenide kalış süresi daha kısa iken, alt tipi belirlenemeyen grupta nötropenide kalış süresi daha uzun olarak bulundu. Yapılan korelasyon analizinde ise nötropenide kalış süresi ile başlangıç LDH düzeyi ve geç miyeloid belirteç olan MPO pozitiflik oranı arasında anlamlı negatif korelasyon, nötropenide kalış süresi ile başlangıç PLT sayısı ve CD34 pozitiflik oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Daha yüksek örnek sayısı ile yapılacak çalışmaların daha güvenilir sonuçlar bakımından gerekli olduğu kanısındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 60 AML hastasının değerlendirilmesinde:

1. AML-M3 alt tipine sahip hastalarda nötropenide kalış süresi daha kısa bulundu (p=0,017).
2. Alt tipi belirlenemeyen grupta nötropenide kalış süresi daha uzun bulundu (p=0,017).
3. Nötropenide kalış süresi ile başlangıç LDH düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r=-0,295, p=0,022).
4. Nötropenide kalış süresi ile başlangıç PLT sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,269, p=0,038).
5. Nötropenide kalış süresi ile geç miyeloid belirteç olan MPO pozitiflik oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r=-0,483, p=0,001).
6. Nötropenide kalış süresi ile erken miyeloid belirteç olan CD34 pozitiflik oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,396, p=0,007).
7. Hastalarımızın yaş, VYA, başlangıç WBC değeri, ESH, CRP değeri, ürik asit değeri, blast oranı, WBC azalma hızı, HLA-DR, CD117 oranı**,** ateşli gün sayısı gibi parametreler ile nötropenide kalış süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Erken myeloid belirteçlerin pozitifliğinin oranı arttıkça hastaların nötropenide kalış süresinin arttığı görüldü. Tersine MPO gibi maturasyon belirteçlerinin pozitiflik oranı ise nötropeni süresiyle ters orantılıydı. Erken myeloid belirteç pozitifliğinin daha kötü prognuzla ilişkili olduğu bilinmektedir. Biz bu hastalarda aynı zamanda nötropeni süresininde daha uzun olduğunu belirledik. Bunun nedeninin, kemoterapi sonrası Kİ yeniden yapılanmasının gecikmesinden mi kaynaklandığı, yoksa bu hastaların remisyona girme oranlarının düşük olmasından dolayı mı olduğunun belirlenebilmesi için daha yüksek sayıda olgu içeren ek çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4 ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. p. 415-452.

2. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 591-644.

3. Seiter K. Acute myelogenous leukemia 2006 [updated 09.03.2012; cited 05.12.2013]. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/197802-medication.

4. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer causes & control : CCC. 2008;19(4):379-390.

5. Aquino VM. Acute myelogenous leukemia. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2002;32(2):50-58.

6. Ohno R. How high can we increase complete remission rate in adult acute myeloid leukemia? International journal of hematology. 2000;72(3):272-279.

7. Stone RM. Treatment of acute myeloid leukemia: state-of-the-art and future directions. Seminars in hematology. 2002;39(3 Suppl 2):4-10.

8. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Loffler H, Ludwig WD, Schoch C, et al. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy necessary? International journal of hematology. 2000;72(3):285-289.

9. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. Blood. 2005;105(9):3420-3427.

10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(4):e56-93.

11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002;34(6):730-751.

12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1997;25(3):551-573.

13. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora. 2004;9(1):5-28.

14. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ, eds. Handbook of Supportive Care in Cancer. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. p. 1-44.

15. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. The New England journal of medicine. 1993;328(18):1323-1332.

16. Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. Reviews of infectious diseases. 1991;13 Suppl 9:S763-769.

17. Acute myeloblastic leukemia [05.12.2013]. Available from: http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=575435.

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

19. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. Expert review of anticancer therapy. 2003;3(5):695-710.

20. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. Seminars in oncology. 1997;24(1):3-16.

21. Uncuoğlu N. Akut myeloid lösemili hastalarda NPM1 ve FLT-3 genlerindeki moleküler değişikliklerin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsi, Yüksek Lisans, İstanbul,2011.

22. Forman D, Stockton D, Moller H, Quinn M, Babb P, De Angelis R, et al. Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003;14(4):648-654.

23. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER Cancer Statistics Review, Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.p1975-2000.

24. Schwartz CL, Cohen HJ. Preleukemic syndromes and other syndromes predisposing to leukemia. Pediatric Clinics of North America. 1988;35(4):853-71.

25. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 210-245.

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

27. Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of leukemia: overview and patterns of occurrence. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 131-151.

28. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in

transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. Blood. 1997;90(8):2969-2977.

29. Martin Dunitz, Cytology, Histology and Cytogenetics, in Mufti GJ, Flandrin G, Schaefer H, Sandberg A, Kanfer E, eds. An Atlas of Malignant Haematology, Lippincott Wliams and Wilkins. London 1996.p135-142.

30. Argyle JC, Benjamin DR, Lampkin B, Hammond D. Acute nonlymphocytic leukemias of childhood. Inter-observer variability and problems in the use of the FAB classification. Cancer. 1989;63(2):295-301.

31. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100(7):2292-2302.

32. Brunning RD, Vardiman J, Matutes E. Acute myeloid leukemia. In: Jaffe E, Haris N, Stein H, Vardiman J, eds. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. France: IARC Pres.; 2001. p. 75-107.

33. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Akut ve Kronik Myeloid Lösemi. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., eds. Harrison's Principles of İnternal Medicine. 1. 17 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ.; 2013. p. 677-686.

34. Appelbaum FR. Akut Lösemiler. In: Goldman L, Ausiellio D, eds. Cecil Medicie. 1. 23 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. p. 1392.

35. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-951.

36. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Hematology in Clinical Practice. Çeviri: Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T. Klinik Uygulamalarda Hematoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi., 2012: 215-228.

37. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, Kiyoi H, Yamamoto K, Kinoshita T, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. European journal of haematology. 2006;77(4):282-287.

38. Nagendra S, Meyerson H, Skallerud G, Rosenthal N. Leukemias resembling acute promyelocytic leukemia, microgranular variant. American journal of clinical pathology. 2002;117(4):651-657.

39. Appelbaum FR. Akut Lösemiler. In: Goldman L, Ausiellio D, eds. Cecil Medicie. 1. 23 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. p. 1390-1397.

40. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Litchman MA, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J, eds. Williams Hematology. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1183-1236.

41. Alcalay M, Tiacci E, Bergomas R, Bigerna B, Venturini E, Minardi SP, et al. Acute myeloid leukemia bearing cytoplasmic nucleophosmin (NPMc+ AML) shows a distinct gene expression profile characterized by up-regulation of genes involved in stem-cell maintenance. Blood. 2005;106(3):899-902.

42. Lichtman MA, Segel GB. Uncommon phenotypes of acute myelogenous leukemia: basophilic, mast cell, eosinophilic, and myeloid dendritic cell subtypes: a review. Blood cells, molecules & diseases. 2005;35(3):370-383.

43. Valk PJ, Delwel R, Lowenberg B. Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. Current opinion in hematology. 2005;12(1):76-81.

44. Ali R. Classification and differential diagnosis of the acute leukemias. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3(2):13-19.

45. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. British journal of haematology. 1999;107(1):69-79.

46. Lowenberg B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. Best practice & research Clinical haematology. 2001;14(1):65-75.

47. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. The New England journal of medicine. 2005;352(3):254-266.

48. Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. Blood. 2005;106(12):3740-3746.

49. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood. 1999;93(9):3074-3080.

50. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2006;368(9550):1894-1907.

51. Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? Best practice & research Clinical haematology. 2007;20(1):29-37.

52. Mason KD, Juneja SK, Szer J. The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? Blood reviews. 2006;20(2):71-82.

53. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 1999;341(14):1051-1062.

54. Kenneth B, Philip RD. Clinical manifestation of acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H, eds. Hematology Basic Principles and Practise. 4 ed. Pennsylvania: Churchill Livigstone; 2005. p. 1071-1097.

55. Practice Guıdelines in Oncology. NCCN, 2006.

56. Gülbaş Z. Akut Miyeloid Lösemi. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2013;3:30-35.

57. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474.

58. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. The New England journal of medicine. 2009;361(13):1249-1259.

59. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(24):4642-4649.

60. Casciato DA. Principles of cancer chemotherapy. In: Casciato DA, ed. Manuel of Clinical Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 49–101.

61. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. American journal of hematology. 2003;72(2):82-93.

62. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. Orphanet journal of rare diseases. 2011;6:26.

63. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Pediatric blood & cancer. 2011;57(1):10-17.

64. Newburger PE, Boxer LA. Leukopenia. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 746-751.

65. Dinauer MC, Newburger PE. The phagocyte system and disorder of granulopoiesis and granulocyte function. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. p. 1016-1019.

66. Şenol E. Kanser hastalarında infeksiyon. ANKEM Derg. 2010;24(2):104-106.

67. Choong NW, Mauer AM, Haraf DC, Ferguson MK, Sandler AB, Kesler KA, et al. Long-term outcome of a phase II study of docetaxel-based multimodality chemoradiotherapy for locally advanced carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. Medical oncology. 2011;28 Suppl 1:S152-161.

68. Siena S, Secondino S, Giannetta L, Carminati O, Pedrazzoli P. Optimising management of neutropenia and anaemia in cancer chemotherapy-advances in cytokine therapy. Critical reviews in oncology/hematology. 2003;48(Suppl):S39-47.

69. Bal DG, Nixon DW, Foerster SB, Brownson RC. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Atlanta: Americn Cancer Society; 1995. 40-63 p.

70. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Annals of internal medicine. 1966;64(2):328-340.

71. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. Cancer. 2005;103(9):1916-1924.

72. Karahocagil MK, Buzğan T, Irmak H, Evirgen Ö, Demir C, Durmuş A, et al. Akut lösemili hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi. 2002;9(4):104-108.

73. Bow E. Risk assessment of adults with chemotherapy-induced neutropenia 2013 [23.12.2013]. http://www.uptodate.com/contents/risk-assessment-of-adults-with-chemotherapy-induced-neutropenia].

74. Saba R. Hematoloji/onkoloji hastalarında yoğun bakım gerektiren febril nötropeni. Türk yoğun bakım derneği dergisi. 2010;8(1):41-47.

75. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(16):3038-3051.

76. Cömert M. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi,İnönü Üniversitesi, uzmanlık tezi, Malatya,2011.

77. Dale DC. Advances in the treatment of neutropenia. Current opinion in supportive and palliative care. 2009;3(3):207-212.

78. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(24):4524-4531.

79. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. The New England journal of medicine. 1994;330(18):1253-1259.

80. Dale DC, Crawford J, Lyman GH, eds. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review (abstract 1638). Proc Am Soc Clin Oncol; 2001;20:410.

81. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F, Barette M, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. Annals of

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(3):507-514.

82. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 2004;100(2):228-237.

83. Paesmans M. Risk factors assessment in fabrile neutropenia. International journal of antimicrobial agents. 2000;16(2):107-111.

84. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. Critical reviews in oncology/hematology. 2004;50(2):129-146.

85. Lyman GH. A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy. Pharmacotherapy. 2000;20(7 Pt 2):104-111.

86. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(2):636-643.

87. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(7):2392-2400.

88. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. British journal of cancer. 2003;88(2):181-186.

89. Kondo M, Oshita F, Kato Y, Yamada K, Nomura I, Noda K. Early monocytopenia after chemotherapy as a risk factor for neutropenia. American journal of clinical oncology. 1999;22(1):103-105.

90. Voog E, Bienvenu J, Warzocha K, Moullet I, Dumontet C, Thieblemont C, et al. Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients:

role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(2):325-331.

91. Chan A, Lee CP, Chiang J, Ng R. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications among elderly cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphomas. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21(8):2137-2143.

92. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer. 2006;42(15):2433-2453.

93. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v252-256.

94. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2011;11:404.

95. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(17):2914-2924.

96. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47(1):8-32.

97. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(13):2170-2176.

98. Takenaka Y, Cho H, Yamamoto M, Nakahara S, Yamamoto Y, Inohara H. Incidence and predictors of febrile neutropenia during chemotherapy in patients with head and neck cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21(10):2861-2868.

99. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. 2006;106(10):2258-2266.

100. Krell D, Jones AL. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. British journal of cancer. 2009;101 Suppl 1:S23-26.

101. Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, Tomita DK, Vincent ME, McGuire BW, et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. Supportive cancer therapy. 2005;3(1):36-46.

102. Savvides P, Terrin N, Erban J, Selker HP. Development and validation of a patient-specific predictive instrument for the need for dose reduction in chemotherapy for breast cancer: a potential decision aid for the use of myeloid growth factors. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2003;11(5):313-320.

103. Crist W, Pullen J, Boyett J, Falletta J, van Eys J, Borowitz M, et al. Acute lymphoid leukemia in adolescents: clinical and biologic features predict a poor prognosis--a Pediatric Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1988;6(1):34-43.

104. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute Myeloid leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Kukes JN, eds. Wintrob's Clinical Hematology. 11 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 2097-2141.

105. Ruggero D, Baccarani M, Gobbi M, Tura S. Adult acute lymphoblastic leukaemia: study of 32 patients and analysis of prognostic factors. Scandinavian journal of haematology. 1979;22(2):154-164.

106. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leukemia & lymphoma. 2003;44(12):2069-2076.

107. Morrison V, Caggiano V, Fridman M, Delgado D, eds. A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients. J Clin Oncol (Meeting Abstracts); 2004;22(14) Suplement 8068.

108. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia & lymphoma. 2000;37(3-4):351-360.

109. Abou Saleh M, Mafiana RN, Al Za'abi M, Vaishnav R, Al Kindi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of chemotherapy-induced neutropenia at a tertiary university hospital in Oman. International journal of clinical pharmacy. 2013;35(6):1036-1039.

110. Polat G, Utkaner G, Yalnız E, Yılmaz U. Sisplatin-vinorelbin kemoterapisinde nötropeni için risk faktörleri. Solunum hastalıkları. 2003;14:176-180.

111. Solomon D, Brown AS, Brummel-Smith K, Burgess L, D'Agostino R, Goldschmidt J. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decisionmaking. J Am Geriatr Soc. 1988;36(4):342-347.

112. Zagonel V, Tirelli U, Serraino D, Lo Re G, Merola MC, Mascarin M, et al. The aged patient with lung cancer. Management recommendations. Drugs & aging. 1994;4(1):34-46.

113. Hoagland HC. Hematologic complications of cancer chemotherapy. Seminars in oncology. 1982;9(1):95-102.

114. Nakagawa Y, Suzuki K, Masaoka T. Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2009;15(3):174-179.

115. Wilson Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. predictors for chemoterapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature.J Oncol Pharm Prac 2001;7:141-147.

116. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2001;7(4):141-147.

117. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbold A, Muanza F, Georgala A, Aoun M, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(3):513-519.

118. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(21):4302-4311.

119. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2011;19(3):333-341.

120. Matsui T, Nakaaki S, Murata Y, Sato J, Shinagawa Y, Tatsumi H, et al. Determinants of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2006;21(3):182-191.

121. Miller AA, Herndon JE, 2nd, Hollis DR, Ellerton J, Langleben A, Richards F, 2nd, et al. Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(8):1871-1879.

122. Biswal S, Godnaik C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. Ecancermedicalscience. 2013;7:310.

123. Akpek G, Knight RD, Wright DG. Use of oral mucosal neutrophil counts to detect the onset and resolution of profound neutropenia following high-dose myelosuppressive chemotherapy. American journal of hematology. 2003;72(1):13-19.

124. Helman N, Rubenstein LS. The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. American journal of clinical pathology. 1975;63(1):35-44.

125. Van Tiel E, Peeters PH, Smit HA, Nagelkerke NJ, Van Loon AJ, Grobbee DE, et al. Quitting smoking may restore hematological characteristics within five years. Annals of epidemiology. 2002;12(6):378-388.

126. Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. Archives of medical research. 2004;35(3):246-250.

127. Kanai M, Morita S, Matsumoto S, Nishimura T, Hatano E, Yazumi S, et al. A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(8):1397-1401.

128. Laufman L, Spiridonidis H, Laufman H, Baker L, Kuebler P, Young D, eds. Smoking status affects chemotherapy-induced neutropenia. J Clin Oncol (Meeting Abstracts); 2004;22(14) suplement 8097

129. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, Lazev AB, Mehta NV, Reece GP. Successes and failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients. Cancer. 2006;106(1):17-27.

130. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, Pohlman B, Dickman E, Lee M, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Clinical lymphoma. 2001;2(1):47-56.

131. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH, Mortality,morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006;106 (10): 2258-2266.

132. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Salar A, Peris J, Granena A, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1999;18(8):539-544.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Akut Myeloid Lösemili Hastalarda İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Gelişen Nötropeni Süresini Etkileyen Faktörler

Dr. Nevzat BULUT

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 13.11.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 04.12.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 13.03.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlhami KİKİ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mustafa KELEŞ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART 2014
ERZURUM