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

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERLE YÜKSEK DOZ CYTARABİN TEDAVİSİNİN HASTALIĞIN GİDİŞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ragibe KANTARCI

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM- 2008

İÇİNDEKİLER

KONU	**SAYFA NO**
İçindekiler	I
Özet	III
Summary	IV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Myeloid Lösemi	3
2.1.1 Eityoloji ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.1.2.1. WHO Akut lösemi sınıflaması	6
2.1.3.Semptom ve Bulgular	7
2.1.4. Prognoz	8
2.1.5. Tanı ve Tedavi	9
2.1.5.1. Sitozin arabinozid (ARA-C)	12
2.1.5.2. Yüksek doz sitarabin tedavisi:	13
2.1.5.3. Destek Tedavisi	14
3. GEREÇ YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.2. Klinik ve Demografik Özellikler	17
3.3. Tedavi Protokolü	18
3.4. Destek Tedavisi	19
3.5. İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
4.1. İndüksiyon kemoterapisinin sonuçları	22

4.2. Siklus sayısına göre HIDAC sonuçları 23
4.3. Yaşam süresi ve prognostik faktörler 24
4.4. Komplet remisyondaki hastaların yaşam süresi 27
4.5. HIDAC'la ulaşılan konsalidasyon tedavi toksisite sonuçları 27

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 29
6. KAYNAKLAR 41
7. ONAY 53

ÖZET

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA KLİNİK ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERLE YÜKSEK DOZ CYTARABİN TEDAVİSİNİN HASTALIĞIN GİDİŞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sitozin arabinozid (sitarabin), akut myeloblastik lösemi (AML) tedavisindeki önemli ilaçlardan biridir. Sitarabinin, yüksek dozlarda kullanımının (HiDAC) standart dozlarına göre lösemik blastların rezistansını yenebileceğine dair başarılı laboratuvar ve klinik kanıtlar vardır.

Çalışmamızda, 46 AML hastasının geriye dönük incelenmesiyle elde edilen, klinik ve demografik özelliklerini, remisyon indüksiyon tedavisi sonrası verilen HiDAC tedavisinin hastalığın gidişi üzerine olan etkileri ve tedavinin toksisitesini araştırmayı amaçladık.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kan grubu, başvuru sırasındaki şikayetleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Remisyon indüksiyon tedavisi olarak antrasiklin türevi daunurubisin 45 mg/m^2/gün veya idarubicin 12mg/m^2/gün üç gün ve beraberinde sitarabin 100 mg/m^2/gün sabah ve akşam olmak üzere 7 gün süre ile verildi. Komplet remisyondan (CR) sonra intensifikasyon tedavisi olarak, HiDAC 1. 3. ve 5. günler 3 gr/m^2 dozunda verildi. Bu tedavilerle CR sağlanan hastaların, tedaviye cevap süreleri, remisyon süreleri, relaps sayısı ve yaşam süreleri, tedaviye cevap oranları, tedavi sırasında ölen hastaların ölüm nedenleri ile tedavinin hematolojik toksisiteleri araştırıldı.

Hastalarımızın % 76'sı CR'na girdi. Bu hastalardan %68.5'i ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girerken, %31.5'i birden fazla kemoterapi siklusu alarak CR'ye girdi. CR'ye giren hastaların %74.2'si 55 yaşın altındayken, %25.8'i 55 yaşın üzerinde idi. Bu değer, 55 yaş altının, remisyona girmede istatiksel olarak avantajlı olduğunu gösterdi ($p<0.05$). Hastalarımızın ortalama yaşam süresi 18.2 ay olup, %10.8'i tanıdan sonra 60 aydan daha fazla yaşadı.Yaşam süresinin uzun olmasında kadın hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Enfeksiyon ile gelen hastaların %69.2'sinde, kanama ile gelen hastaların ise %58.3'ünde CR sağlandı. Trombosit sayısının <10.000/mm^3 ve lökosit sayısının >50.000/ mm^3 olan hastalarda yaşam süresinin kısa ve CR'a girişin anlamlı olarak daha az olduğu bulundu ($p<0.05$). Başvuru esnasındaki düşük serum albumin düzeyinin, yaşam süresi ve CR'a giriş üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamız, AML'li hastalarda HiDAC tedavisinin kullanımının bazı yan etkilerine rağmen, özellikle 55 yaş altında ve bayan hastalarda oldukça iyi sonuçlar veren ve tercih edilmesi gereken bir tedavi yöntemi olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: AML, HiDAC, CR, Prognoz

SUMMARY

THE EFFECTS OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND HIGH-DOSE CYTARABIN TREATMENT ON THE PROGNOSIS OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA

Cytosine arabinoside (cytarabine) is one of the important drugs used in the treatment of acute myeloblastic leukemia (AML). There is laboratory and clinical evidence to suggest that high-dose intake of cytarabin (HiDAC) can defeat the resistance of leukemic blasts compared to standard doses.

In this study, 46 AML patients were retrospectively evaluated for clinical and demographic characteristics. The study aimed to determine the effects of HiDAC treatment applied after remission induction treatment on the prognosis of the disease and toxicity of the treatment.

The age, gender, blood groups, complaints on application, and hematological and biochemical parameters of the patients were evaluated. As remission induction therapy, daunorubicin, an anthracycline derivative, was given at a dose of 45 mg/m^2 /day or idarubicin, at a dose of 12 mg/m^2 /day for 3 days in combination with cytarabine (100 mg/m^2/day) in the mornings and evenings for 7 days. After complete remission HiDAC was given as intensification therapy at a dose of 3 gr/m^2 on the 1st, 3rd, and 5th days. The patients were in CR state after these treatment regimens. The rate and response duration to therapy, duration of remission, the number of relapses, survival time as well as the reasons of death of the cases during the treatment and response period and also hematological toxicity of the treatment were investigated.

Of the patients, 76 % were in CR. In 68.5 % of these patients, remission occurred after the first induction therapy, while in 31.5 %, CR occurred after more than one chemotherapy cycles. Of the patients in CR, 74.2 % were under 55 years of age, and 25.8 % were over 55 years of age. This indicates that age under 55 years is advantageous for remission to occur ($p< 0.05$). The mean survival rate of the patients was 18.2 months, and 10.8 % of the patients survived longer than 60 months after the diagnosis. A statistically significant difference was determined for longer survival in favor of female patients ($p<0.01$). In 69.2 % of the patients admitting with infections and in 58.3 % admitting with hemorrhage, CR was achieved. In the patients with a thrombocyte count of fewer than 10.000 per mm^3 and leucocyte cell count of more than 50.000 per mm^3, significantly shorter survival and lower rate of CR were noted ($p<0.05$). Low serum albumin level on application had a negative effect on the survival and achieving CR ($p<0.05$).

Our study showed that despite certain side effects, HiDAC should be a treatment of preference for the treatment of AML particularly in patients under 55 years of age and in female patients because of its successful results.

Keywords: AML, HiDAC, CR, Prognose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Myeloblastik lösemi (AML) progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu kemik iliğinde immatür hücrelerin artışıyla karakterize, klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenez yönünden çok heterojenlik gösteren bir hastalıktır.[1] Tedavi edilmezlerse ölümle sonuçlanan hastalıklardandır. AML'nin patogenezinde birçok kromozom anomalileri tespit edilmiştir [2].

Görülme oranı endüstrileşmiş şehir ve gelişmiş ülkelerde yüksektir. Görülme insidansı yaşla birlikte artar. Erkeklerde kadınlardan, beyazlarda zencilerden daha fazladır.[1]

AML'de tedavi indüksiyon ve postremisyon olmak üzere iki aşamada yapılır. Tanı konulan hastada tam remisyonu hedefleyen ilk tedaviye remisyon indüksiyon tedavisi denir. Remisyon sağlanan hastalarda postremisyon tedavisi olarak konsolidasyon, intensifikasyon veya idame tedavisi ile tedaviye devam edilir. Remisyondan hemen sonra uygulanan ve genellikle indüksiyon için kullanılan ilaçların kullanıldığı tedaviye konsolidasyon tedavisi denir.

Sitozin arabinozid (sitarabin) AML tedavisinde en önemli ilaçlardan biridir. Remisyon sonrası hiç tedavi verilmeyen olguların hemen hemen tümünde relaps görülür. Bundan dolayı konsolidasyon, idame ve intensifikasyondan oluşan remisyon sonrası tedavinin gereği genel kabul görmektedir. Ancak günümüzde bunun için standart haline gelmiş bir protokol henüz yoktur. Bu nedenle farklı merkezler kendi deneyimlerine göre farklı protokoller uygulamaktadırlar. Günümüzde genel uygulama yüksek doz sitarabin ile (1–3 gr/m2, 12 saat ara ile 6-12 kere) intensifikasyon yapılmasıdır [3]. Sitarabinin yüksek dozunun standart dozlarına nazaran lösemik blastların rezistansını yenebileceğine dair iyi laboratuvar ve klinik kanıtlar vardır.[4]

Yüksek doz sitarabin tedavisiyle elde edilen sonuçlar, yaş, performans durumu, komplet remisyon sonrası zaman uzunluğu ve tedavi toleransı gibi faktörler gözönüne alınarak allojenik transplantasyonuyla elde edilen tedavi sonuçları ile karşılaştırıldığında

her iki tedavi sonuçlarının eşit olabileceği rapor edilmiştir. Yüksek doz sitarabin tedavisinin majör bir avantajı, kemik iliği transplantasyonuna göre daha geniş bir hasta popülasyonuna uygulanmış olmasıdır.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde 2002-2007 yılları arasında izlenen toplam 46 AML vakası alındı. Bu hastaların geriye dönük incelenmesiyle elde edilen klinik ve demografik özellikleri remisyon indüksiyon tedavisi sonrası verilen yüksek doz sitarabin tedavisinin hastalığın gidişi üzerine olan etkileri araştırıldı. Sitarabin verilen hastalar hakkında bilgi sahibi olmak için; tedavi sonrası kan değerleri sonuçları, tam remisyona girme ve relaps oranı, tedavi sonrası mortalite oranı ve sebepleri, hematolojik ve hematolojik olmayan toksik yan etkilerin ortaya çıkma süresi ve oranları, bu oranların hasta yaşı ile ilişkisi ve bütün bu bulguların litaratür bilgisiyle karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Myeloid Lösemi

Akut lösemiler hematopoetik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu ve klonal proliferasyonu sonucu kemik iliğinde immatür hücrelerin artışıyla oluşan malign hastalıklardır.[3] Kontrolsüz çoğalan blastlar, kemik iliği, lenfatik dokular karaciğer ve merkezi sinir sistemi (MSS) gibi hayati organlarda invazyona sebep olarak fonksiyon bozukluğuna yol açar.[5] AML'li hastalar tedavi edilmezlerse ortalama 3-4 ay kadar yaşarlar.

Akut lösemiler, lenfoid veya miyelositer serinin tutulumuna göre başlıca 2 ana gruba ayrılır. Akut lenfoblastik lösemilerin (ALL) %80'i çocuklarda görülür ve erişkin ALL'lere göre daha iyi prognoza sahiptir. Buna karşın akut miyelositer lösemilerin (AML) %90'ı erişkinlerde ortaya çıkar.[5] AML'deki malign hücre daha çok monosit veya myeloid diferansiyasyon gösteren blasttır. Yüzde 5-10'unda megakaryositik veya eritroid diferansiasyon görülebilir .[4]

Akut lösemi tanısı için kemik iliğinde en az 500 hücre sayılmalı ve toplam çekirdekli hücrelerin %20 veya daha fazlası blast olmalıdır. Yüzde 20 sınırı, kemik iliğinde blast artışıyla giden miyelodisplastik sendrom subgruplarından ayırım için gereklidir.

2.1.1 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

AML tüm kanserlerin %1 'ini oluşturur. Görülme yaşı ortalama 60'dır.[3] Görülme oranı gelişmiş ülkelerde ve endüstrileşmiş şehirlerde yüksektir. AML'nin yıllık insidansı 3.4/100.000'dir. Otuz yaş öncesi bu insidans 1/100.000 iken 75 yaş sonrası 17/100.000'e ulaşır. Genetik faktörlerin AML'nin etiyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.[7]

Tek yumurta ikizlerinin birinde 10 yaşından önce lösemi gelişirse; diğer ikizinde 1/5 olasılıkla lösemi gelişebileceği rapor edilmiştir. Trizomi 21 (Down), trizomi 13 (Patau) ve XXY (Klinifelter) gibi somatik hücre kromozom anomalisi olan birçok sendromda AML görülme riski armıştır. Bloom sendromu, monozomi 7, Fanconi anemisi ve ataksia telenjektazia gibi birçok otozomal resesif hastalıkta akut lösemi oluşturmaya

eğilimli kromozom dengesizlikleri vardır. İnsan T-hücre lenfotropik virüs tipi 1 (HTLV-I) erişkin T hücre lösemisinin sebebi olarak düşünülmektedir.[8]

X ışınları ve iyonize edici diğer ışınlar lösemi yapabilir.[8] AML gelişme riskinin büyüklüğü radyasyonun dozuna, zaman içinde dağılımına ve kişinin yaşına bağlıdır. Kısa sürede yüksek doz radyasyona maruz kalmış genç kişilerde bu risk daha yüksektir.[1] Herhangi bir sebepten dolayı radyoterapi alan hastalarda AML gelişebilir. Hodgkin hastalığının kemoterapisinde kullanılan MOPP protokolününde yer alan prokarbazin lökomojeniktir ve bu olgularda radyoterapinin de ilaç tedavisine kombine edilmesi akut lösemiye yatkınlığı artırır.[3]

Kozmik radyasyona maruz kalan kokpit pilotlarında da artmış AML riski mevcuttur.[9]

Organik bir çözücü olan benzen ve antineoplastik ajan olan alkilleyici ajanların lösemi etiyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir.[3] Ayrıca Topoizomeraz II inhibitörlerinin de lösemi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.[10]

Başka bir malign hastalık sonrası görülen lösemilere sekonder lösemi adı verilir. Bunun en iyi bilinen en sık rastlanan örneği Hodgkin Hastalığı sonrası görülen lösemilerdir. Ayrıca Hodgkin dışı lenfomalar, meme veya over gibi organ tümörleri tedavisi sonrasında da sekonder lösemi gelişebilir. Sekonder kanser gelişiminde, lökomojenik ilaçlar, radyoterapi ve kişinin immun durumunun rolü vardır. Bazı hematolojik hastalıklar, doğal seyri sırasında AML'ye dönüşebilir. Bu hastalıklar arasında kronik miyelositik lösemi (KML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) sayılabilir.[3]

2.1.2. Sınıflandırma

Akut lösemiler; morfolojik, sitokimyasal, hücre yüzey belirteçleri ve onkogen eksplarasyonuna göre farklı şekillerde sınıflanabilir. AML ve ALL'nin ayırıcı tanısı önemlidir. Çünkü bu iki hastalık birbirinden klinik davranış, prognoz ve tedaviye cevap açısından belirgin farklılıklar gösterir. AML'ye morfolojik olarak ilk yaklaşım 1976 yılında Fransız-Amerikan-British (FAB) konfederasyon grubu tarafından yapılmıştır. Bin

dokuzyüz seksen beş yılında bu klasifikasyon modifiye edilmiştir. FAB grubu AML'yi morfoloji ve histokimyaya dayanan 8 gruba ayırmıştır. M0, M1, M2 ve M3 myeloid lösemi hücrelerinin artan derecedeki farklılaşmasını yansıtır. M4 ve M5'de lösemilerin monositik seri özellikleri vardır, M6'nın eritroid seri özelliği vardır, M7 ise akut megakaryositik lösemidir.[8]

Akut lösemilerin sınıflandırılmasında hücre yüzey antijenleri ile reaksiyona giren monoklonal antikorlar kullanılmıştır. AML'deki myelomonositik antijenler CD13 (My7), CD14 (Mo2), CD15 (My1, LeuM1), CD33 (My9), CD117 (c-kitt) ve MPO'dur. Eritroid antijenler glycophprin-A ve CD71'dir. Megakaryositik antijenler CD41 (Platelet glycoprotein Ib/IIIa), CD42b (platelet glycoprotein Ib), CD61 (platelet glycoprotein IIIa) ve f8 antijenini içerir.[1] Birçok vakadaki yüzey markırları FAB sınıflaması veya prognozla iyi ilişkilendirilememiştir.[13,14] AML'li vakaların %90'ından fazlasında CD13, CD33; %80-90'ında HLA-DR; ve %25'inden azında CD15, %40–65 AML vakasında CD34 pozitiftir görülür. M4Eo'da CD2; HLADR'nin yokluğu ile CD34 M3'ü; CD19, CD34 ve CD6'nın varlığı ise M2 ile ilişkilidir.[1]

FAB sınıflaması ile ilgili problemler; AML'nin bazı vakaları için kesin kriterlerin eksikliği; sağ kalımla olan zayıf ilişkisi ve gözlemciler arası çeşitliliği içerir. Ek olarak immunofenotipik, sitogenetik ve moleküler yapılarıyla ilişkileri tam olarak tanımlanamamıştır. Hiposelluler AML, mix AML, myeloproliferatif hastalıklarla çakışan eozinofilik, bazofilik, mast hücreli lösemiler, FAB sınıflamasında yer almamaktadır.[1]

Dünya sağlık örgütü (WHO) 1997'de yeni bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflama klinik immunofenotipik ve sitogenetik özellikleri de içerdiği için yalnızca morfoloji tabanlı olan FAB sınıflamasından daha üstündür. WHO tarafından tanımlanan 5 majör katagorizasyon vardır.[11-12]

2.1.2.1.WHO Akut lösemi sınıflaması [1,8]

- Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler
  - t (8;21) (q22;q22)'li AML, AML1(CBF-alfa)/ETO
  - Akut promiyelositik lösemi t(15;17) (q22-q11–12)!li AML ve Varyantları, PML/RAR-alfa
  - Anormal kemik iliği eozinofili AML(inv (16) (p13q22)veya t(16;16)(p13q22), (CFB beta/ MYH11)
  - 11q23 (MLL) bozukluğu olan AML
- Çoklu displazisi olan AML
  - Önceden myelodisplastik sendromu olan
  - Önceden myelodisplastik sendromu olmayan
- AML ve myelodisplastik sendromlar tedaviye bağlı
  - Alkilleyici ajan ile ilişkili
  - Epipodofilotoksin ile ilişkili
  - Diğer tipler
- Başka türlü sınıflanmamış AML'ler
  - Minimal diferansiye AML
  - Olgunlaşmamış AML
  - Olgunlaşmış AML
  - Akut myelomonositik lösemi
  - Akut monositik lösemi
  - Akut eritroid lösemi
  - Akut megakaryositik lösemi
  - Akut bazofilik lösemi
  - Myelofibrozla beraber panmiyeloz
  - Myeloid sarkom
- Kökeni belirlenememiş akut lösemiler

2.1.3.Semptom ve Bulgular

Hastalık genelde akut olarak başlar. Semptomlar hemen daima sitopenilere bağlı olarak gelişir. Bazen lösemik hücrelerin kemik iliğini ayrıca dokuları infiltre etmesine bağlı semptomlar da görülür. Sitopeniler sonucu anemi ve anemiye bağlı semptomlar, nötropeni sonucu enfeksiyonlar ve ateş, trombositopeniye bağlı kanamalar en sık bulgulardır. En sık rastlanan klinik bulgu birkaç aydır olan yorgunluk ve kırıklık hissidir. Lösemiden veya enfeksiyona sekonder ateş, hastaların %15-20'sinde görülür ve terleme ile birliktedir. Peteşi, epistaksis, dişeti kanaması, vücutda morluklar, menoraji, retina kanaması ile kendini gösteren kanama, hastaların tanı anında yaklaşık yarısında mevcuttur.[1]

Enfeksiyon ve anemisi olan hastalarda kanamaya yatkınlık artmıştır. Ayrıca kanamanın şiddeti; yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) varlığı ve trombositopeninin şiddeti ile ilişkilidir. Hiperlökositoz, beyaz küre sayısının mm^3'te 100.000'in üzerinde olmasıdır. Hiperlökositoz akciğer, merkezi sinir sistemi (MSS) ve genitoüriner sistemde lökostazlara neden olur.[15,16] Pulmoner lökositoz dispne, taşipne, raller, intertisiyel infiltrasyon ve respiratuvar solunum yetmezliğine sebep olur ve kötü prognoz göstergesidir.[16-18] MSS tutulumunda baş ağrısı, bulanık görme olur. Ölümcül intraserebral hemoraji olabilir. Priapizm, hidronefroz, hiperürisemi ve böbrek yetmezliği, genitoüriner tutulumun sonuçlarıdır.[19] Kardiyovasküler tutulum akut miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir.[16,19] Hastaların %50'sinde kilo kaybı mevcuttur, ancak şiddetli değildir. Kemik ağrısı en sık sternumda olmakla birlikte %20'den azdır. Organomegali ve adenopati AML'li hastaların yarısında raporlanmıştır, ancak ALL kadar sık değildir.

Lösemik deri infiltrasyonu veya lösemia kutis hastalığın seyri boyunca hastaların %13'ünde görülür. Lezyonlar sıklıkla nodülerdir ve monositik formlarda görülür ve radyosensitiftirler. Sweet sendromu ve pyoderma gangrenozum AML ile ilişkili benign deri lezyonlarıdır. Ağrılıdırlar ve steroide cevap verirler.

MSS tutulumu insidansını hastalığın başlangıcında ekseriya lomber ponksiyon yapılmadığı için saptamak zordur. Çocuklarda meningial tutulum %5–20 (20, 21) iken erişkinlerde bu oran %16'dır.[22] Yüksek doz sitarabinin artmış kullanımı AML'de MSS

tutulumunu azaltmıştır. MSS hastalığı, genç yaş (2 yaş altı), M5 ve hiperlokositozla ilişkilidir.[22,23] MSS tutulumu sıklıkla asemptomatiktir ama hastada baş ağrısı ve kraniyal sinir tutulumu ile ilişkili semptomlar da olabilir.

İntraserebral kitleler nadiren lösemia meningitis ile sonuçlanabilir. Lösemia meningitis FAB M4Eo ile ilişkilidir. Bazı klinisyenler özellikle çocuklarda FAB M4Eo lösemi varsa veya beyaz küre sayısı mm^3'te 100.000'nin üzerinde ise proflaktik MSS tedavisini önermektedirler.[21]

AML M3'te yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) sıktır ve olguların %80'inde görülür.

Myeloid sarkom veya myeloblastom, AML vakalarının %2-14'ünde ortaya çıkan bir extramedüller tümördür. Bu tümörler kloroma olarak da adlandırılırlar. Yaygın yerleşimleri orbita ve paranazal sinüslerdir. Fakat gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, akciğer, tükrük bezleri, mediasten, plevra, periton, safra duktuslarını da tutabilir.[3,19,25,26] Genellikle akut lösemiye dönüşürler. AML'li hastalarda nadiren karaciğer yetmezliği ve granülositik sarkoma bağlı obstrüktif sarılık görülebilir.[1,3]

2.1.4. Prognoz

AML'de tek bir faktör prognozu belirleyemez. Çok yaşlı ve çok genç olanlarda (infant, 2yaş altı) prognoz en kötüdür.[27] Hastanın performans statüsü ve serum albumini ile belirlenen klinik durumu olumlu sonucu etkiler.[28] Öncesinde MDS, KML ve myeloproliperatif sendrom gibi kemik iliği hastalığı olan ve kemoterapi hikayesi olan AML'li hastalar, de-novo hastalarla kıyasladığında düşük bir sağ kalım ve kemoterapiye daha az cevap vardır.[29,30] Enfeksiyon ve trombositopeninin varlığı destekleyici tedavinin gelişmesi ile prognozda daha az önemli hale gelmiştir. Hiperlökositoz birçok seride kötü pognozla ilişkili olduğu halde bu ilişki ALL'de olduğu kadar kuvvetli değildir.[31,32]

İyi morfolojik özellikler Auer rodları (M1 –M4) ve eozinofilleri (M2, M4Eo) içerirken; eritrolösemi (M6), akut megakaryositik lösemi (M7) veya MDS'den gelişen AML'ler kötü prognozu gösterir.[30,33,34] M2'deki t(8;21) ve M4Eo'daki inv (16) iyi prognozu gösterir. M5'de daha yaygın olan extrameduller hastalık çok kötü prognozla ilişkilidir. Sitoredükiyon hızı akut promiyelositik lösemi dışında sağ kalımla ilişkilidir.

Sıklıkla kemik iliğinin aplazi açısından değerlendirilmesi tedavi başlangıcından 2 hafta sonra yapılmasına rağmen, çalışmalar bu değerlendirmenin 1 hafta sonra yapılmasının daha iyi bir prognoz göstergesi olduğunu söylemektedir.[35,36] Yüzey markırlarının prognozdaki etkileri relaps sırasında sıklıkla antijen sunumu değiştiğinden çeşitlidir. CD34'ün sıklıkla kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmesine rağmen bazı çalışmalarda prognoza az etkisi olduğu gösterilmiştir. CD34, CD7 ile birlikte olduğunda, daha da önemlisi kötü sitogenetik özellikler olan kromozom 5 ve 7 anomalileri veya multi drug rezistans gen 1 (MDR 1) ile birlikte olduğunda daha da kötü prognozu gösterir. Yine CD34 t(8;21) veya inv(16) ile birlikte iyi prognoz göstergesidir. CD34, CD13, CD14 gibi bazı markırların yokluğu iyi prognoz işareti olabilir. HLA DR aktivitesinin APL'de görüldüğü gibi yokluğu iyi prognozla ilişkilidir. CD11 ve CD16 gibi lökosit fonksiyon antijenlerinin beraber bulunması ve erken ölüm arasında bir ilişki saptanmıştır.[1]

Bir adezyon molekülü olan CD56 ekstrameduller hastalık gelişiminde tetikleyici rol oynar. Lenfoid markırların varlığı genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Sitogenetik subgruplar prognozu en iyi tanımlar ancak iyi sitogenetik özellikler kötü klinik faktör ve yüzey markırları ile birlikte olduğunda kötü prognoz görülebilir. İnv(16)'da complet remisyon oranı yüksektir ancak, merkezi sinir sistemi tutulumu olduğunda orta prognoz gösterir. Kötü prognosnostik faktörler kromozom 5, 7, 3q 26 anomalileri ve kompleks karyotipleridir.[37,38] 11q23 anomalisi de kötü prognoz göstergesidir, ancak t(9;11)'li de-novo genç hastalarda orta risk olarak kabul edilir.

Trizomi 8 AML'de en sık rastlanan anomalidir. Orta riskli olmasına karşın sıklıkla kötü prognostik karyotiplerle birliktelik gösterir. MDR 1 geninin bulunması da yine kötü prognostik faktördür.[39,40]

2.1.5. Tanı ve Tedavi

Akut lösemi tanısı için; kemik iliğinde, en az 500 hücre sayıldığında, toplam çekirdekli hücrelerin %20 veya daha fazlası oranında blast bulunması gerekir. Periferik kandaki blast morfolojisi bazen kemik iliğindekinden farklı olabilir. Bu yüzden kemik iliği görülmeden morfolojik sınıflama yapılması doğru değildir.[1]

AML'li hastalarda tanı anında periferik lökosit sayısı değişkendir. Hastaların % 25'inde mm^3'de 50.000'in üzerinde, %50'sinde mm^3'de 5000–50.000 arasında ve %25'inde ise mm^3'de 5000'in altında beyaz küre sayısı vardır. Golton ve arkadaşları AML'nin monositik varyantlarında, normal nötrofil sayısının daha yaygın olduğunu söylemiştir. Blastlar genellikle periferik yaymada tanımlanır. Auer cisimciklerinin AML için patognomonik olduğu düşünülür. [1]

AML'li hastaların çoğunda normokrom normositer anemi görülür. Retikülositopeni ve çekirdekli eritrositler sıktır. İlikteki eritroid prekürsörler genellikle megaloblastiktir. [1]

Hastaların büyük bir kısmında trombositopeni mevcut olup %25'inde trombosit sayısı 20.000'nin altındadır. Tanı anındaki ciddi trombositopeni DIC'le ilişkili olabilir. DIC AML'nin başlangıcı veya indüksiyon tedavisi sırasında görülebilir. DIC hipofibrinojenemi, artmış d-dimer, özellikle faktör 5 ve 8'i içeren faktör eksikliği, PZ ve aPTT uzaması, sızıntı tarzı kanama ve trombositopeni ile kendini gösterir. [1]

Hiperürisemi %50 kadar hastada görülebilir ve tümör lizis sendromu ile ilişkilidir. Uygun hidrasyon ve allopurinol ile kemoterapi boyunca meydana gelebilecek tümör lizis sendromu önlenebilir. Serum LDH düzeyleri özellikle M5'de yüksektir.[41] M4 ve M5'te lizozim seviyesi yüksektir. Aşırı lizozim hipokalemi ile sonuçlanan renal tübüler hasara neden olabilir. Pickerink ve arkadaşları yaptığı çalışmada 50 hastanın 12 sinde hipokalemi saptamış olup bunların tümü M4 ve M5 alt tipleridir.[2] AML li hastalarda hiperkalsemi de olabilmesine rağmen hipokalsemi daha yaygındır. [1]

Tedavide yalnız sitotoksik kemoterapi veya kemoterapi sonrası kemik iliği transplantasyonu söz konusudur. Kemoterapi, indüksiyon ve post remisyon olarak iki aşamada yapılır. Tanı konulan hastalarda tam remisyonu hedefleyen ilk tedaviye remisyon indüksiyonu denir. Remisyon sağlanan hastalarda, remisyondan hemen sonra uygulanan ve genellikle indüksiyon için kullanılan ilaçların uygulandığı tedaviye konsolidasyon denir. Remisyon sonrası aralıklarla uzun süreli olarak ve düşük dozlarla yapılan tedaviye idame tedavisi denir. AML'de idame tedavisinin dozu ve nasıl olması

gerektiği ALL kadar net değildir. Remisyon sonrası indüksiyon tedavisinden farklı veya daha yüksek dozlarda tedavi verilmesine ise intensifikasyon tedavisi denir.[3]

AML'de tedavi klinik sitogenetik ve diğer biyolojik verilere göre planlanmalıdır. AML tedavisinde en önemli ilaçlardan biri sitozin arabinozid'tir. Sitarabinin dozu 100 mg/m2 ile 6000 mg/m2 arasında değişebilir.[5] Yüksek doz sitarabin tedavisinin lösemik blastların rezistansını yenebileceğine dair iyi laboratuvar ve klinik kanıtlar mevcuttur .[42] Mayer ve arkadaşları 596 AML vakasına post remisyon terapisi olarak sitarabin verdiler. Sitarabin dozunun, yaşam süresi üzerine olan etkisini araştırdılar. Yüksek doz sitarabin verilen hastaların %39'u 4 yıl nükssüz yaşadılar. Orta ve düşük doz sitarabin alan diğer hasta gruplarında nüksü dikkat çekici oranda yüksek buldular. Yüksek doz sitarabin tedavisiyle elde edilen bu sonuçlar, yaş, performans durumu, komplet remisyon sonrası zaman uzunluğu ve tedavi toleransı gibi faktörler gözönüne alınarak allojenik transplantasyonuyla elde edilen tedavi sonuçları ile karşılaştırıldığında her iki tedavi sonuçlarının eşit olabileceği rapor ettiler. [43]

Yüksek doz sitarabin tedavisinin peşpeşe günlerde verildiğinde toksisitenin artacağı söylenmektedir. Mayer ve arkadaşları tarafından takdim edilen bir özellik de ilacın farklı günlerde verilmesidir. Bu şekilde ilacın toksitesinin azaldığını rapor ettiler. [43-45]

Remisyon indüksiyon tedavisinde sitarabin, antrasiklin türevi bir ilaçla kombine olarak kullanılır. Antrasiklin grubu ilaçlardan en sık kullanılan daunorubicindir. Bu ikili ilaç 7+3 protokolü olarak bilinir. AML'li hastalara 7 gün sitarabin ve 3 gün daunorubicin verilir. Daunorubicinin ilk 3 gün veya son 3 gün verilmesi arasında fark yoktur. 7+3 protokolünde sitarabin 100 -200 mg/m2/gün 24 saat sürekli infüzyonla 7 gün; daunorubisin 45 mg/m2/gün damardan hızlı olarak 3 gün, verilir. 7+3 programında sitarabinin dozu ve veriliş şekli aynı olacak şekilde 12mg/m2/gün idarubisin 3 gün veya 12mg/m2/gün mitoxantron 3 gün verilebilir. Standart 7+3 programına tioguanin eklenmesine TAD protokolü adı verilir.[3]

Tedavinin ilk hedefi komplet remisyondur (CR). Komplet remisyon oranı %60–85 arasındadır. Altmış yaş altı ve sekonder olmayan AML'de CR oranları %70–85

arasındadır. National Cancer Enstitüsü komplet remisyonu; nötrofil sayısının mm^3'te 1500'ün üstünde olması, trombosit sayısının mm^3'te 100.000'in üzerinde olması, kemik iliği biyopsi veya aspirasyonunda %5'den az blast olması, Auer bady cisimciğinin olmaması ile birlikte en az %20 sellularite, extrameduller lösemik tutulumun olmaması ve bu kriterlerin en az 4 hafta veya intensifikasyon tedavisine kadar sürmesi olarak tanımlamıştır. Bunun için redüksiyon terapisinden sonra 14. gün kemik iliği kontrolü ile CR kontrol edilir. [1]

AML'li hastaların tedavisinde relaps oranı daha düşük olduğu için kemik iliği (K.İ) transplantasyon tedavisinin, antilökomojenik tedaviye göre üstün olduğu düşünülür. Ancak K.İ transplantasyonunda graft-versus-host reaksiyonu ve enfeksiyon riski yüksek olduğundan mortalitesinin %45 ile %75'lere vardığı da rapor edilmiştir.[46-49]

2.1.5.1. Sitozin arabinozid (ARA-C)

Sitarabin antimetabolik ajanlar grubundan bir sitotoksik ajandır. Antimetabolik etkisini DNA sentezinin S fazında selektif inhibisyon sonucu oluşturur. ARA-C intravenöz enjeksiyonu takiben önce aktif formu olan ARA-CTP'ye sonrasında özellikle karaciğerde olmak üzere hızlıca sitidin deaminazla ARA-U'ya inaktive edilir. ARA-C'nin tek bir bolus enjeksiyonundan sonra yalnızca 7–20 dakikalık bir plazma ömrü vardır. İlaç 12 saatlik bölünmüş dozlar halinde verilirse lösemili hastaların büyük bir kısmı tedaviye yanıt verir. On iki saatlik bölünmüş doz rejiminin bu yüksek etkinliği AML blastlarının S fazının yaklaşık 18–20 saat sürmesi ile ilişkilidir. ARA-C'nin 12 saatlik şemalarla verilmesiyle siklusta ilacın etkisinde maruz kalmaksızın S fazını tamamlayan hiçbir hücre kalmamış olur.[50]

Sitarabin kan beyin bariyerini geçer. Sürekli, infüzyonda %10–40 oranında serebrospinal sıvıda bulunur. Konvonsiyonel ve yüksek dozlarının %4-10'u değişmemiş olarak böbrekler yoluyla atılırken % 71-96'sı inaktif ARA-U olarak itrah edilir. [50]

ARA-C'nin yan etkileri

Starabinin en önemli ve istenmeyen yan etkisi kemik ilği supresyonudur. Kan sayımındaki değişiklik doza bağımlıdır. Konvansiyonel dozlarda en düşük lökosit değerine 12–24. günler arası rastlanır. [51]

Yine konvansiyonel dozlarda rastlanılan toksik deri reaksiyonları arasında makülopapiler raş, eritrodermi ve alopesi görülebilir. Yüksek dozlarda ise yaygın eritem görülebilir. [51]

Bulantı, kusma, gastrointestinal yan etkiler, konjonktivit özellikle yüksek doz rejiminden sonra sıklıkla ortaya çıkar. Yüksek doz tedavi sırasında mukozit ve mukozal ülserler beklenmektedir. Nadiren ileus ve peritonitisin eşlik ettiği intestinal nekrozis görülebilir. [51]

Yine yüksek doz sitarabin (HiDAC) tedavisi sırasında kolestaz ve hiperbiluribinemi ile seyreden karaciğer yetmezliği görülebilir. [51]

HiDAC'ın serebral ve serebellar yan etkileri özellikle 60 yaşından büyük veya karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda görülür. Nonkardiyojenik pulmoner ödem, perikardiyal effüzyon, konjonktivit ve daha nadiren pankreatit, sitarabin tedavisinin yan etkisi olarak görülebilir.[51]

2.1.5.2. Yüksek doz sitarabin tedavisi

İndüksiyon terapisiyle CR sağlanmış AML'li hastalarda submikroskobik lösemi varlığı gösterilmiştir.[52]

Yüksek doz sitarabin'in (HiDAC) farklı dozlarda postremisyon tedavisi olarak kullanıldığı pilot çalışmalarda dozun yükselmesi ile AML'nin yaşam süresinin arttığı gözlenmiştir.[53-56] Yüksek doz ARA-C (HiDAC) günlük 2–6 gr/m^2 dozlara denk gelirken intemediate doz ARA-C (IDAC) 0.4–1 gr/m2 ve standart doz ARA-C (SDAC) 100-200 mg/m2 dozları belirtmektedir.[57] HiDAC (1–3 gr/m^2 her 12–24 saatte 12 doz) relapslı

AML hastalarına veya intensifikasyon tedavisinde sıklıkla verilmesine rağmen, bazı pilot veriler indüksiyon tedavisi sırasında verilince en yüksek komplet remisyon oranlarına sahip olduğuna işaret etmiştir. Alman AML Cooperative B grubu, 16. gününde kemik iliği blast sayısı %40 veya üzerinde, kötü sitogenetik özelliklere sahip, yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyine sahip kötü prognozlu hastalarda 21.günde standart tedaviye göre mitoksantronla birlikte HiDAC kullanımının daha avantajlı olduğunu rapor etmişlerdir. Postremisyon almayan hastalarda tam kür oranı %0'dır. Remisyonda kalma süresinin uzatılması ve eğer mümkün olacaksa tam kürün sağlanması için remisyon sonrası tedavi gerekmektedir.[1]

AML'de kemoterapi ile tam kür oranı %10–50 oranındadır. İntensifikasyonda HiDAC'nin kullanımı ve APL'de ATRA'nın kullanımı %50'nin üzerinde tam kür oranları sağlar ki bu oran transplantla alınan kür oranlarına yakındır. Kemoterapi alan hastalarda tedavideki başarısızlığın 2 temel sebebi; ilaç direnci ve hemoraji veya infeksiyondan ölümdür. Hemoraji veya infeksiyondan ölüm transfüzyon kaynaklarının gelişmesi, antibakteriyal ve antifungal tedaviler ve koloni stümülan faktörlerin varlığı ile oldukça azalmıştır. [57]

2.1.5.3.Destek Tedavi

İndüksiyon ve intensifikasyon terapisi sonrası ortalama 2–4 hafta kadar süren aplazi peryodunda, en sık görülen komplikasyon kanama ve enfeksiyonlardır.

İndüksiyon ve konsolidasyon tedavisini takip eden nötropenik dönemde hastaların çoğu ateşlenir ve yaklaşık %50'sinde bakteriyel enfeksiyonlar belirlenir. Bu nedenle hastalar mümkün olduğunca izole ortamlarda tutulmalıdır. Ancak tek başına bu önlem infeksiyona engel olamaz. Nötropenik hastanın kendi florası bile tek başına enfeksiyon kaynağıdır. Sık olarak izole edilen mikroorganizmalar tıbbi merkezler arasında değişmesine rağmen, stafilokok epidermidis gibi gram pozitif organizmalar, Pseudomonas aeruginoza, Escherchia coli ve Klebsiella/ aerobacter gibi gram negatif enterik bakteriler en sık izole edilen bakterilerdir. Eğer ateş için sebep bulunamasa bile, genel olarak ateşi ve nötropenisi bulunan tüm hastalara geniş spektrumlu antibiyotik verilmeye başlanmalıdır. [5]

Sık kullanılan antibiyotik kombinasyonları arasında sefalosporin veya semisentetik penisilin ile aminoglikozit kombinasyonları vardır. Son zamanlarda artan santral venöz kateter kullanımı ile ortaya çıkan metisiline rezistan stafilokok (MRS) enfeksiyonları ciddi tehdit oluşturmaktadır. Bu olgularda vankomisin veya teikoplanin kullanılmalıdır. Lösemili hastalarda ölüm nedenlerinden biri de fungal enfeksiyonlardır. En sık kandida ve aspergillozis saptanır. Kültürde fungal enfeksiyonları saptamak vakit alacağından uygun antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi düşmeyen hastaların tedavisine 48–72 saat sonra amfoterisin-B veya varikanozol eklenmelidir. Antifungal proflaksinin yararı tartışmalı olup, eğer kullanılacaksa flukanazol verilmelidir. Antibiyoterapi bir kez başlandığında, hastalar önce ateşsiz hale gelse de, antibiyotikler granülosit sayısı normale gelinceye kadar devam edilmelidir.[5]

Kemik iliği aplazisi döneminde; peteşi, ekimoz veya diğer kanama bulgularının varlığında, trombosit sayısına bakılmaksızın ya tek donörden aferez yöntemiyle elde edilmiş ya da random trombosit süspansiyonu verilmelidir. Trombosit sayısı mm^3'de 10.000'in altında olan hastalara kanama olmaksızın trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Trombosit sayısı, gastrointestinal ve pulmoner kanaması olan hastalarda $mm^{3'}$de 50.000'in, intraserebral hemorajisi olan hastalarda $mm^{3'}$de 100.000'in üzerinde tutulması gerekir. APL'de DIC tablosu düzelene kadar trombosit sayısı mm3'de 50.000'in üzerinde tutulmalıdır.[58,59]

Semptomatik anemi (taşikardi, taşipne, dispne, göğüs ağrısı, senkop, postural hipotansiyon, serebral hipoksi vb.) varlığında yeterli eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapılmalıdır. Daha önce kan transfüzyon reaksiyonu gelişen hastalarda yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. Transfüzyon sırasında lökositleri arındırmak ve alloimmunizasyonu önlemek amacıyla gereken hastalarda lökosit filtreleri kullanılmalıdır. Transplantasyon düşünülen olgularda HLA antijenlerine bağlı immun reaksiyonları azaltmak amacı ile kan ürünleri önceden ışınlanmalıdır. [5]

Granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) ve granülosit makrofaj stimüle eden faktör (GM-CSF) uzamış nötropenik dönemi kısaltmada başarıyla kullanılmaktadır. Başlangıçta hipotez olarak ileri sürülen büyüme faktörlerinin blastları da aktive

edebileceği fikri klinik olarak doğrulanmamıştır. Büyüme faktörlerinin nötropenik dönemi kısaltarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı klinik çalışmalarca gösterilmiştir.[3,8,50]

Özellikle AML M3 olan hastalarda DIC gelişirse tedavisine heparin, kriyopresipitat ve taze donmuş plazma eklenir.[50]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Medikal Onkoloji Bilim Dalında, Temmuz 2002-Temmuz 2007 tarihleri arasında takip edilen, periferik kan, kemik iliği incelemeleri ve imminofenotipleme esas alınarak, French-American-British (FAB) sınıflandırmasına göre gruplandırılmış 58 AML tanılı hasta alındı.

İncelemeler retrospektif olarak 58 hastanın, hastane kayıtlarına dayanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan olguların son durumları hakkında ki bilgiler ise telefon ve adreslerine ulaşılarak elde edildi. Dosyasında yeterli labratuvar ve izlem verisi olmayan hastalar ve takip verilerine ulaşılamayan hastalardan 12'si çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dâhil edilen 46 hastanın 19'u (%41) kadın ve 27'si (%59) erkekti. Hastaların yaşı 18 ile 76 arasındaydı (ort±ss = 47±29).

Hastalar ilk kez tanı alan, hiç tedavi görmemiş olanlar arasından seçildi.

3.2. Klinik ve Demografik Özellikler

Hastaların; yaşı (55 yaş üstü ve altı olarak iki grupta değerlendirildi) cinsiyeti, kan grubu, başvuru sırasındaki şikayetleri (halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı, ateş, döküntü kanama, eklem ağrıları, ishal, solukluk, öksürük, terleme ve nefes darlığı gibi) ile fizik muayene bulgularından splenomegali, hepatomegali, extrameduller tutulum, solukluk, kanama, ve lenfadenopati varlığı gibi klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Hematolojik parametrelerden; hemoglobin, hematokrit, lokosit ve trombosit sayıları incelenirken, biyokimyasal parametrelerden ise serum üre, kreatinin, ürik asit, LDH, ALT, AST, albumin ve elektrolitler (Na, K, Ca, P) incelendi. Hastaların periferik kan ve kemik iliği incelemesi (blast sayısı, morfolojisi, immunfenotipleme bulguları) en az 10 yıllık tecrübesi olan 2 hematolog tarafından yapıldı.

3.3. Tedavi Protokolü

Tedavinin ilk hedefi complet remisyon (CR) sağlamaktı. Komplet remisyon olarak National Cancer Enstitüsü'nün sunduğu mm^3'te 1500'ün üstünde nötrofil sayısı, mm^3'te 100.000'in üzerinde trombosit sayısı, kemik iliği biyopsi veya aspirasyonunda %5'den az blast, Auer bady olmaması kaydı ile en az %20 sellülarite, extrameduller lösemik tutulumun olmaması ve bu kriterlerin en az 4 hafta veya intensifikasyon tedavisine kadar sürmesi kriterleri alındı.

Remisyon indüksiyon tedavisi olarak 7+3 protokolü adı verilen, antrasiklin türevi daunurubisin 45mg/m^2 /gün veya idarubicin 12mg/m^2/gün üç gün ve beraberinde sitarabin 100mg/m^2 /gün sabah ve akşam olmak üzere 7 gün süre ile verildi.

Remisyon indüksiyon tedavisi sonrası 28 gün içerisinde olan ölümlere remisyon indüksiyon ölümü denildi. Birinci remisyon indüksiyon terapisiyle CR sağlanamayan hastalara ikinci remisyon indüksiyon tedavisi olarak tekrardan 7+3 veya EMA (Etoposid, mitoksantron, adriamisin) protokolu tedavisi uygulandı. Redüksiyon terapisinden sonra 14. gün kemik iliği kontrolü ile CR kontrol edildi.

Hastalar CR'dan 4 hafta sonra intensifikasyon tedavisi için hazırlandı. İntensifikasyon tedavisine başlamadan, hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Enfeksiyon odakları araştırıldı. Tam kan testleri, biyokimyasal testler ve PA akciğer grafileri değerlendirildi. Enfeksiyonları varsa tedavi edildi. Hastalar ağız ve diş bakımı yönüyle diş hekimliği kliniğince konsülte edildi gerekli hastalardan ortopantomografi çekilerek tedavileri yapıldı. Hastalarımıza ağız diş bakımı ve hijyen hakkında eğitim verildi. Yine gerekli görülen olgularda proflaktik antibiyoterapi kullanıldı. Tedaviden 1 saat önce başlayıp tedavi bitiminden 48 saat sonrasına kadar oftalmik toksisiteyi önlemek için steroidli göz damlaları uygulandı.

İntensifikasyon tedavisi olarak, yüksek doz sitarabin (HiDAC) 1. 3. ve 5. günler 3gr/m^2 gün 2 kez olmak üzere, 3 saat 10 dakikada İ.V infüzyon şeklinde verildi. Hastalar ortalama 22 ay, en fazla 65 ay izlendi. Elde edilen sonuçlar tablo ve grafikler yardımı ile sunularak mevcut litaratür bilgileri ile karşılaştırıldı.

Tedavi ve sonraki takip amacımız; hiç tedavi görmemiş, ilk kez tanı alan French-American-British (FAB) sınıflandırmasına göre gruplandırılmış AML hastalarında toplam 6 kez intensifikasyon tedavisi olarak yüksek doz sitarabin (HiDAC) vererek, komplet remisyona giren hastaların, tedaviye cevap süreleri, remisyon süreleri, relaps sayısı ve yaşam süreleri, tedaviye cevap ile tedavi sırasında ölen hastaların exitus nedenlerini araştırarak, tedavinin hematolojik toxisiteleri ile klinik ve labratuar bulgularının mevcut litaratür bilgileri ile karşılaştırılmasıydı.

3.4. Destek Tedavisi

Gerek indüksiyon terapisi gerekse intensifikasyon terapisi sonrası ortalama 2–4 hafta kadar süren aplazi peryoduna giren hastalar yakın takibe alınarak gerekli hematolojik testler yapıldı. Peteşi, ekimoz veya diğer kanama bulgularının varlığında, trombosit sayısına bakılmaksızın ya tek donörden aferez yöntemiyle elde edilmiş veya random trombosit süspansiyonu verildi. Kanama olmaksızın trombosit sayısı mm3'de 10.000'in altında olan hastalara trombosit transfüzyonu yapıldı. Trombosit sayısı gastrointestinal ve pulmoner kanaması olan hastalarda $mm^{3'}$de 50.000'in, intraserebral hemorajisi olan hastalarda $mm^{3'}$de 100.000'in üzerinde tutulması hedeflendi.

Semptomlara yol açan (taşikardi, taşipne, dispne, göğüs ağrısı, senkop, postural hipotansiyon, serebral hipoksi vb.) aneminin varlığında ise her biri 300–350 ml hacminde, %55 hematokrit konsantrasyonunda eritrosit süspansiyoları transfüze edildi. Gereken hastalarda lokosit filtreleri kullanıldı. Transplantasyon düşünülen olgularda HLA antijenlerine bağlı immun reaksiyonları azaltmak amacı ile kan ürünleri 1500cGy ile ışınlandı.

Febril nötropenik hastaların izolasyonları sağlandıktan sonra hastalardan, kan, idrar, boğaz kültürleri ve gerekiyorsa balgam kültürleri alınarak geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi başlandı. Uygun antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi düşmeyen hastaların tedavisine 48–72 saat sonra amfoterisin-B eklendi. Kemoterapi sonrası gerekli görülen hastalara 300 μg /gün subkutan GM-CSF veya 0.5 MU (5 μg)/kg/gün subkutan G-CSF verildi.

3.5.İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 11,0 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi ki-kare (X^2) testi ile yapıldı. $P < 0.05$ olması durumunda aradaki fark istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında, Temmuz 2002- Temmuz 2007 tarihleri arasında takip edilen, periferik kan, kemik iliği incelemeleri ve imminofenotipleme esas alınarak, French-American-British (FAB) sınıflandırmasına göre gruplandırılmış 46 AML tanısı almış hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma kapsamına alınan 46 olgunun 19'u (%41.4) kadın, 27'si (%58.6) erkekti. Erkek/kadın oranı 1.42 idi. Hastaların yaşı 18 ile 76 arasındaydı (ort±ss=47±29). Erkeklerin yaş ortalaması 49±17, bayanların yaş ortalaması 45±33 olarak tespit edildi. Olguların cinsiyete göre dağılımları ve cinsiyete göre yaş ortalamaları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: AML Olgularının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları

Cinsiyet	n	%	Yaş (ort±ss)
Erkek	27	58.6	49±17
Kadın	19	41.4	45±33
Toplam	46	100.0	47±29

FAB Sınıflamasına göre olguların dağılımı, M0 %2.1 (n=1), M1 %19.6 (n=9), M2 %39.1 (n=18), M3 %13.2 (n=6), M4 17.3 (n=8), M5 %6.6 (n=3), M6 %2.1 (n=1) oranında bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. FAB Sınıflamasına Göre Olguların Dağılımı

Subtipler	**n**	**%**
M0	1	2.1
M1	9	19.6
M2	18	39.1
M3	6	13.2
M4	8	17.3
M5	3	6.6
M6	1	2.1
Toplam	**46**	**100.0**

Tablo 3. Hastaların kan gruplarına göre dağılımı

Kan grubu	**n**	**%**
A Rh (+)	19	41.3
A Rh (-)	2	4.4
B Rh (+)	5	10.9
B Rh (-)	1	2.2
O Rh (+)	14	30.1
O Rh (-)	2	4.5
AB Rh (+)	3	6.6
AB Rh (-)	-	-
Toplam	**46**	**100.0**

Hastaların %41,3'ü A Rh(+) iken AB Rh(-) kan grubundan hasta yoktu (Tablo3).

4.1. İndüksiyon kemoterapisinin sonuçları:

Hastaların % 76'sı (n=35) remisyona girdi. Remisyona giren hastalardan %68.5'i (n=24) ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girmesine karşın, %31.5'i (n=11) birden fazla kemoterapi siklusu alarak remisyona girdi.

Komplet remisyona girenlerden iki siklus terapi alanların sayısı %25.7 (n=9) iken, üç siklus kemoterapi alanların sayısı %5.7 (n=2) idi.

Remisyon indüksiyon tedavisi verilen hastaların % 23.9'u (n=11) remisyona girmedi. Bunlardan %15.2'sinde (n=7) blast hücre direnci mevcut iken %8.6'sında (n=4) tedaviye başlandıktan sonra bir ay içerisinde ölüm gelişti (Şekil 1).

4.2. Siklus sayısına göre yüksek doz sitarabin (HiDAC) tedavi sonuçları:

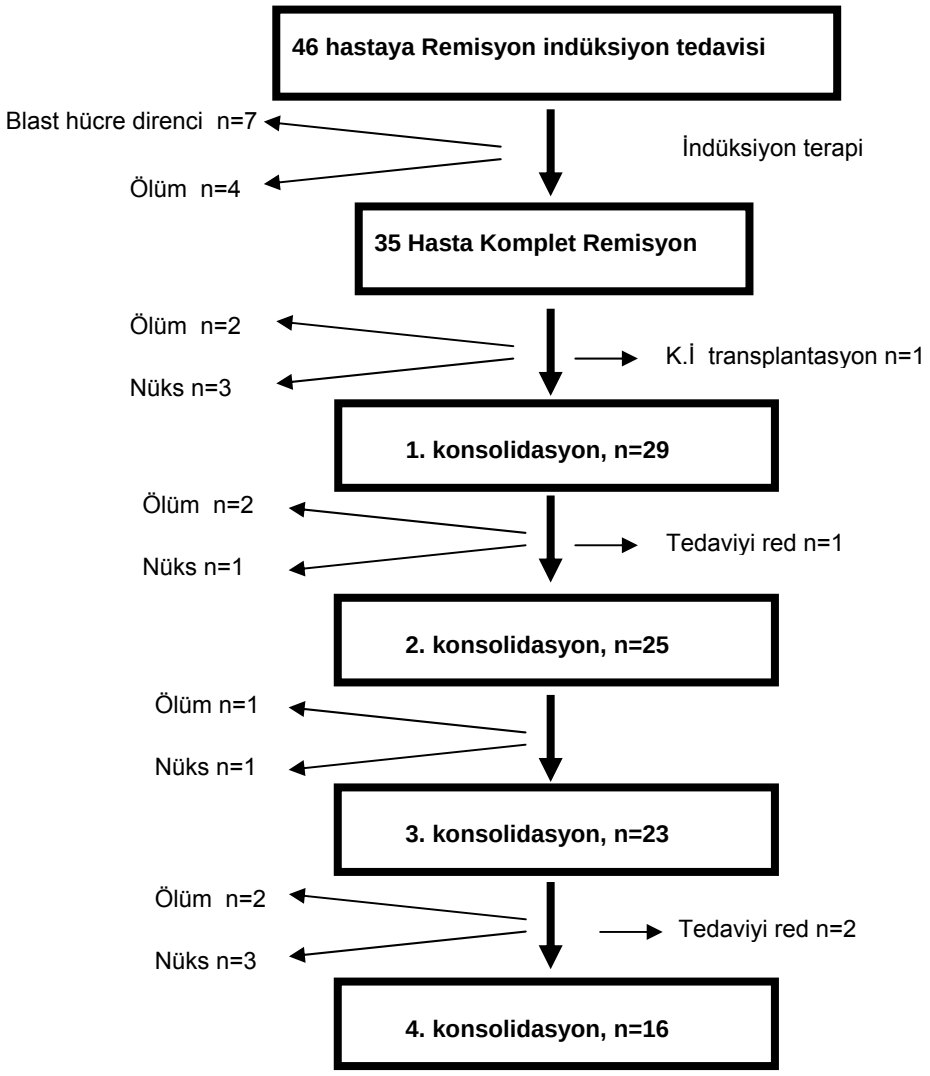
Komplet remisyona giren 35 hastanın 29'una 1. siklus, 25'ine 2. siklus, 23'üne 3. siklus, 16'sına ise 4. siklus HiDAC tedavi protokolü uygulandı.

Birinci konsolidasyon tedavisi verilemeyen 6 hastanın 1 tanesine uygun donör bulundu, 1 hasta intrakraniyal hemoraji, 1 hasta da şiddetli enfeksiyon nedeniyle öldü. Üç hastada ise nüks saptandı.

Dört hasta ilk siklus sonrası 2. siklus HiDAC tedavisini sürdüremedi. Bu hastalardan birisi tedaviyi reddetti. Bir hastada fungal enfeksiyona bağlı, birinde ise şiddetli bakteriyel enfeksiyon nedeniyle ölüm gelişti. Bir hastada ise nüks saptandı.

İki hasta 2.siklus sonrası tedavisini sürdüremedi. Hastalardan 1 tanesinde intrakraniyal hemoraji nedeniyle ölüm gelişirken 1 tanesinde ise nüks saptandı.

Yedi hasta 3.siklus sonrası tedavisini sürdüremedi. Bu hastalardan 2'si tedaviyi reddetti. İki hastada şiddetli bakteriyel enfeksiyon nedeniyle ölüm gelişti. Üç hastada ise nüks saptandı (şekil1).



Şekil1. Siklus sayısına göre HIDAC sonuçları

4.3. Yaşam süresi ve prognostik faktörler:

Tedavi verilen 46 hastanın ortalama yaşam süresi 18.2 ay olup, bu hastaların %10.8'i (n=5) tanıdan sonra 60 aydan daha fazla yaşadı. Bu hastalardan 4'ü kadın birisi ise erkekti. Bu sonuçlar ile sürveyin uzun olmasında istatistiksel olarak ($p<0.01$) kadın hastalar lehine anlamlı fark bulundu.

Hastaların %67.3'ü 55 yaş altında olup (n=31), %32.7'si (n=15) 55 yaşın üzerindeydi. Komplet remisyona giren hastaların %74.2'si (n=26) 55 yaşın altındayken, %25.8'i (n=9) 55 yaş üstünde idi. Bu değer, 55 yaş altının remisyona girmede istatiksel olarak (X^2=4,4 $p<0.05$)) avantajlı olduğunu gösterdi.

Tablo 4. Hastaların Geliş Şikâyetlerine Göre Dağılımları

Şikayetler	**n**	**%**
İştahsızlık	**40**	**86.9**
Halsizlik	**34**	**73.9**
Ateş	26	56.2
Kilo kaybı	22	47.8
Cilt döküntüsü	19	41.3
Eklem ağrısı	16	34.7
Nefes darlığı	13	28.2
Enfeksiyon	13	28.2
Hemoraji	12	26.0
Terleme	10	21.7
Öksürük	6	13.0
Karın ağrısı	4	8.6

Hastaların başvuru esnasındaki şikâyetleri tablo 4'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi başlangıç semptomlarının başında anemiye bağlı semptomlar gelmekte olup halsizlik %73.9 (n=34), iştahsızlık %86.9 (n=40) oranında idi. Ateş % 56.2 (n=26) olarak saptanmasına rağmen bu hastalardan ancak 5'inde pnömoni, 2'sinde gastroenterit, 1'inde diş apsesi, 2'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu 1'inde tonsillit, 1'inde üriner sistem enfeksiyonu, 1'inde de hemoroid olmak üzere 13'ünde enfeksiyon odağı tesbit edilebildi. Başvuru sırasında %76 hastanın ağız ve diş hijyeni bozuk olarak saptandı.

Enfeksiyon ile gelen hastaların %69.2'sinde (n=9), kanama ile gelen hastaların ise %58.3'ünde (n=7) komplet remisyon sağlandı.

Fizik muayenede hastaların 18'inde hepatomegali (%39) ve 22'sinde (%47) splenomegali saptandı.

AML alt tiplerinde hastaların geliş şikâyetlerinde farklılık yoktu ($p>0.05$). Fizik muayene bulgularından lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali yönüyle AML alt

tipleri arasında anlamlı fark saptanmamış olup (p>0.05), M4 ve M5'de diş eti hipertrofisi sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (X^2=6,7 , p< 0.001).

Hastaların hemoglobin düzeyinin ve hemotokrit yüzdesinin yaşam süresi ve komplet remisyona girişte istatistiksel bir etkisi bulunamadı. Ancak trombosit sayısının $mm^{3'}$te 10.000'in altı (n=4) ve beyaz küre sayısının $mm^{3'}$te 50.000'in üstü (n=5) olan hastalarda yaşam süresinin kısa (ort±ss= 5±4 ay) ve komplet remisyona girişin (n=3, %33.3) anlamlı olarak daha az olduğu bulundu (p<0.05).

Tablo 5. Hematolojik Parametrelere Göre Hastaların Dağılımı

Hematolojik parametreler	**n**	**%**
Hemoglobin (gr/dl)		
2-4.9	7	10.8
5-7.9	30	65.2
8-11.9	9	19.5
>12	-	-
Lökosit (mm^3)		
<3999	11	24.1
4000–9999	9	19.5
10000–50000	21	45.6
>50000	5	10.8
Trombosit (mm^3)		
<10000	4	8.6
10000–49999	29	63.2
50000–99999	10	21.7
>100000	3	6.5

Başvuru sırasındaki biyokimyasal parametrelerden, üre yüksekliği %23,9 (n= 11),kreatinin yüksekliği %10,8 (n=5), hiperürisemi %28,2 (n=13), ağır hipoalbunimemi %8.6 (n=4), hipokalemi %10.8 (n=5), hiperkalemi %0 (n= 0), hiponatremi %0 (n=0), hipernatremi %0 (n=0), hipokalsemi %2.17 (n=1), hiperkalsemi %0 (n=0), ALT yüksekliği %15.1 (n=7), AST yüksekliği %19.5 (n=9), LDH yüksekliği %67.3 (n=31) hastada tesbit edilmiş olup serum üre, kreatinin, ürik asit, LDH, AST ve ALT

değerlerinin ve elektrolit (Na, K, Ca,) seviyelerinin yaşam süresi ve komplet remisyona girmede belirgin bir özellik göstermediği saptandı ($p>0.01$).

Başvuru esnasındaki düşük serum albumin düzeyinin (n=5), yaşam süresi üzerine (ortalama±SD=9±5 ay) ve komplet remisyona giriş üzerine (%40 n=2) olumsuz yönde etkisi olduğu saptandı ($p<0.05$).

4.4. Komplet remisyondaki hastaların yaşam süresi:

Komplet remisyona giren hastalar ortalama 21 ay (1–65 ay) takip edildi. Ortalama yaşam süresi 18.2 ±3.2 ay olup en az yaşayan 1 ay en çok yaşayan ise 60 aydan fazla sürveye sahipti. Hastaların %10.8'i (n=5) tanıdan sonra 60 aydan fazla yaşadı. Hastaların % 17.3'ü (n=8) 3 yıl boyunca komplet remisyonu sürdürdü. Hastalıksız süre 11.3 aydı.

4.5. HiDAC'la konsolidasyon tedavisi sonunucunda görülen toksisite sonuçları:

Her siklustaki nötropeni peryodu ve nötropenik ateş değerlendirildi. Her konsolidasyon tedavisindeki mutlak nötrofil sayısının mm^3'de 500'ün altında olduğu ortalama gün sayısı, verilen ortalama eritrosit ve trombosit süspansiyon sayısı, vucut ısısının 38^0C 'tan fazla olduğu ortalama gün sayıları incelendi.

Hastalarda tedavi sonrası görülen nötropeni 1.siklusta ortalama 18 gün, 2.siklusta ortalama 16 gün, 3.siklusta ortalama 15 gün ve 4.siklusta ortalama 12 gün sürdü. Tüm konsolidasyon tedavileri arasında nötropeni süresi ortalama 15 gün idi.

Destek tedavisi olarak Hb değeri 8 gr/dl'nin altında olan hastalara 1. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 5Ü eritrosit süspansiyonu, 2. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 4Ü eritrosit süspansiyonu, 3. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 2Ü eritrosit süspansiyonu, 4 konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 2Ü eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Tüm konsolidasyon tedavileri süresince hastalara ortalama 4 Ü eritrosit süspansiyonu verildi.

Yine destek tedavisi olarak trombosit sayısı mm^3'te 10.000'in altında veya ateş eşlik ettiğinde mm^3'de 20.000'in altında olan hastalara ortalama 1. konsolidasyon

tedavisi süresince ortalama 4Ü trombosit süspansiyonu, 2. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 3Ü trombosit süspansiyonu, 3. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 4Ü trombosit süspansiyonu, 4.konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 2Ü trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Tüm konsolidasyon tedavileri süresince hastalara ortalama 4Ü trombosit süspansiyonu verildi.

Hastalarda 38^0C'den yüksek ateşli gün sayısı 1. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 3gün, 2. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 2gün, 3. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 3gün, 4. konsolidasyon tedavisi süresince ortalama 1gün olarak gözlendi. Tüm konsolidasyon tedavileri süresince 38^0C'den yüksek ateşli gün sayısı ortalama 2 gün idi. (tablo 6). İlk konsolidasyon tedavisi sırasında ateş semptomunun süresini 2 ila 10 gün arasında saptarken sonraki konsolidasyonlarda bu sürenin 0 ila 6 gün arasında olduğunu saptadık.

Tablo 6: Konsolidasyon tedavisinde görülen hematolojik toksisite sonuçları

	KONSOLİDASYON SAYISI				
	Ortalama (min-mak)				
	1. konsolidasyon	**2. konsolidasyon**	**3. konsolidasyon**	**4. konsolidasyon**	**Tüm konsolidasyon**
Nötropeni dönemi (Gün)	18 (8–28)	16 (7–24)	15 (5–24)	12 (6–21)	15 (5–28)
Eritrosit süsp. (Ünite)	5 (1–12)	4 (0–17)	2 (0–12)	2 (0–10)	4 (0–17)
Trombosit süsp (Ünite)	4 (2–14)	3 (1–9)	4 (1–11)	2 (0–10)	4 (1–14)
38^0C'den yüksek ateşli gün sayısı	3 (2–10)	2 (0–8)	3 (0–6)	1 (0–6)	2 (0–10)

TARTIŞMA

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik öncü hücrelerde farklılaşma ve çoğalmada bozulmaya yol açan, edinsel somatik mutasyonlardan kaynaklanan, klonal bir bozukluktur.[60]Tüm kanserlerin %1 'ini oluşturur. Görülme yaşı ortalama 60'dır.[3] AML'nin yıllık insidansı 3.4/100.000'dir. Otuz yaş öncesi bu insidans 1/100.000 iken 75 yaş sonrası 17/100.000'e ulaşır. Görülme oranı gelişmiş ve endüstrileşmiş ülkelerde daha yüksektir.[1] Birçok hastada AML'nin etyolojisi bilinmemektedir. Ancak hastaların %8'inde hastalığın öncesinde bir miyelodisplastik sendrom hikayesi mevcut iken %6'lık kısmında ise önceden sitotoksik tedavi alma öyküsü vardır.[61]

Akut miyeloid lösemi tanısı alan hastalarda tedavi, klinik, sitogenetik ve diğer biyolojik verilere göre planlanmaktadır. Son yıllarda AML'li hastaların kemoterapisi için en çok tercih edilen tedavi yöntemi yüksek doz sitarabin içeren tedavi protokolleridir. Yüksek doz sitarabin tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen tedaviye cevapta hasta faktörünün de önemi büyüktür. Özellikle 60 yaş altındaki de-novo akut miyeloid lösemi (AML) tanılı hastaların çoğunda (%70-80) sitarabin ve antrasiklin ile yapılan indüksiyon kemoterapisiyle oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.[56,62-64] Hastanın geliş esnasındaki şikayetleri, AML subtipi, yaşı, cinsiyeti, kan grubu gibi demografik özellikler ile hematolojik ve biyokimyasal parametreler tedavinin başarısında önemli yer tutar. Biz bu çalışmamızda; hastanın cinsiyetinin, yaşının, AML subtipinin, kan gurubunun, hastaneye geliş şikayetlerinin, hematolojik ve biyokimyasl parametrelerinin AML tedavisi üzerine etki eden başarısını, uygulanan tedavi protokollerine hastaların yanıtını, yaşam sürelerini ve görülen toksik etkileri araştırdık.

AML insidansı, yetişkin erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.[1,65] Yapılan çalışmalarda erkek kadın oranının 1.2 ile 1.7 arasında değiştiği belirtilmiştir.[65-67] Bizim çalışmamızda da hastaların %41,4'i kadın, 58,6'si erkekti. Erkek/kadın oranı 1.42 olup, erkeklerde hastalığın kadın cinsiyete göre daha sık görüldüğü tespit ettik. Ayrıca birçok çalışmada erkek cinsiyetin kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir.[68,69] Bizim serimizde, komplet remisyona girişte cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmadı. Ancak bizim çalışmamızda, 60 aydan daha fazla yaşayan 5 hastamızın 4'ü kadın, birisi ise erkekti. Bu sonuçlar ile sürveyin uzun olmasında istatistiksel olarak kadın hastalar lehine anlamlı fark bulundu.

Hastaya bağlı prognostik faktörlerden birisi de hastanın yaşıdır. Yaşın hem erken yanıt, hem de uzun dönem sonuçlar yönünden çok anlamlı olduğu bildirilmiştir. Son dönem çalışmalarda AML'li hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı; %5.8'lerden %14.6'ya kadar çıkmıştır. Beş yıllık sağ kalım oranları 45 yaşın altındaki hastalarda %35.9 iken 75 yaşın üzerindeki hastalarda ise %1.3 olarak bulunmuştur.[61,70]

Mayer ve arkadaşları[43] 1088 erişkin de-novo AML'li hastada yaptıkları çalışmada, CR oranını ortalama %64 olarak bulmuş olup CR oranlarının yaşla ilişkili olarak değiştiğini saptamışlar. CR oranlarını 40 yaşın altında %75, 40-60 yaş arasında %68 ve 60 yaş sonrasını % 47' olarak saptamışlar. M4'de %74 ve M3'de % 60 oranında CR sağlamışlar. Saptanan ortalama %64'lük CR oranını, diğer çalışmalarda yapılan, sitarabin ve daunorubisin için elde edilen remisyon oranlarına benzer olarak bulmuşlar.[56,62,71-76]

Wolf ve arkadaşları[77] AML'de HIDAC /daunorubicinin kullanımının sağ kalımla yaşın ilişkisini araştırmışlar. Uzun dönem sağkalımı 25 yaş ve altı için %83, 26-45 yaş için %50, 45 yaş ve üzeri için ise %23 oranında bulmuşlar. Bizim çalışmamızdaki hastaların %67,3'ü 55 yaş altında olup, %32,7'si 55 yaşın üzerindeydi. Komplet remisyona giren hastalarımızın ise %74,2'si 55 yaşın altındayken, %25,8'i 55 yaş üstünde idi. Bu sonuçlar ile bizim çalışmamızdaki komplet remisyona girmedeki saptadığımız yaş sınırı, 55 yaş ve altı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ancak ileri yaşın, olumsuz sitogenetik ve bozulmuş performans durumunu beraberinde getireceği de göz önüne alınırsa, yaşın prognostik etkisinin diğer faktörlerlere de bağlı olabileceği düşünülmelidir.

Günümüzde akut lösemi sınıflandırılması, monoklonal antikor ve sitogenetik çalışmalarla giderek daha geliştirilmiştir[78] Lösemi sınıflandırılması FAB sınıflandırma ilkeleri göz önüne alınarak yapılmaktadır. FAB sınıflaması içinde M2 subtipi %30 oranıyla en sık görülen AML tipidir.[3] Bizim çalışmamızda FAB sınıflamasına göre olguların dağılımı, M0 %2.1, M1 %19.6, M2 %39.1, M3 %13.2, M4% 17.3, M5 %6.6, M6 %2.1 oranında bulundu. Stanley ve arkadaşlarının[79] 358 AML hastasında yaptığı çalışmada; Head ve arkadaşlarının[80] 208 AML hastasında yaptığı çalışmada M2 subtipi en sık görülen grup olarak belirlenmiş olup bu sonuçlarla bizim çalışmamız benzerlik göstermekteydi. Yine çalışmamız Sultan ve arkadaşlarının[81] 250 AML'li hastayı içeren çalışmasındaki M2 görülme sıklığı %32'lik oranda saptanmış olup

çalışmamız bu çalışmaya benzerlik göstermekteydi. Buna tezat olarak Dolar'ın yaptığı 197 vakalık AML çalışmasında[82] M4 subtipi %52'lik oranla en sık olarak rastlanan grupken, M2 subtipi %12'lik orana sahipti. Bu çalışmada saptanan oranla bizim çalışmamızın uyumsuzluğunun nedeni M2 ve M4 subtiplerinin ayrımının zor yapılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Akut lösemilerde dişeti hipertrofisi %5 sıklıkta görülür.[65] Ancak M4 ve M5'tipi AML'li hastalarda da diş eti hipertrofisi görülme sıklığının arttığı bilinmektedir.[83] Çalışmamızda dişeti hipertrofisi M4 subtipinde %37.5 ve M5 subtipinde % 33.3 oran ile diğer tiplerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Burns ve arkadaşları çalışmalarında[66] M4 subtipi %14, M5 subtipi % 40 sıklıkta rastlamış, Janvier'in çalışmasında[84] dişeti hipertrofisini M5'de %38 olarak bulmuş. Bulgularımız Burns ve arkadaşlarının bulgularına paralellik gösteriyordu.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz vakaların kan grubları sırasıyla; ARh (+) %41.3, 0Rh (+)%30.1, B Rh (+) %10.9, AB Rh (+) %6.6, 0Rh (-) % 4.5, A Rh (-) % 4.4, B Rh (-) % 2.2 AB Rh (-) %0 oranında tespit edildi. Bu kan grubu dağılımı Kaya ve arkadaşlarının[85] yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında yöresel verilere uygunluk göstermekteydi. Yurdaışık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [86] A Rh (+) kan grubuna %43.3, 0 Rh (+) kan grubuna %30.4, B Rh (+) kan grubuna %12.3, AB Rh (+) kan grubuna %5.3, 0 Rh (-) kan grubuna % 4.7, A Rh (-) kan grubuna % 2.3, B Rh (-) kan grubuna %1.2, AB Rh (-) kan grubuna %0.6 oranı ile rastlanmış olup bizim çalışmamız bu sonuçlar ile benzerlik göstermekteydi.

Akut löseminin başlangıç semptomlarının başında anemiye bağlı semptomlar gelmekte olup, halsizlik ve çabuk yorulma ise akut lösemilerde en sık rastlanan yakınmalardır.[1] Boggs ve arkadaşları[67], AML'de halsizlik yakınmasını %88 oranında saptamışlar. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde erişkin yaş grubunda yapılan, 291 vakalık seride de bu yakınmalar, benzer sıklıkta bulunmuş.[82] Bizim çalışmamızda da bu oran %73.9 olup literatür bilgilerine uyumluydu.

Akut lösemili hastaların başlıca yakınmalarından birisi de ateştir. Lösemiden kaynaklanan veya enfeksiyona sekonder gelişen ateş, hastaların %15-20'sinde görülür.[1] Çalışmamızdaki hastalarımızda ateş yakınması %56.2 idi ve beklenenden daha yüksek

oranda bulundu. Ateş semptomu olan hastalarımızın %28.1'inde ise ateşin nedenini enfeksiyona sekonder olarak saptadık. İlk konsolidasyon tedavisi sırasında ateş süresi 2 ile 10 gün arasında sürmüşken sonraki konsolidasyonlarda bu sürenin kısalmış olmasında hastarımızın hijyen konusunda bilinçlendirilmesi ve hastalarımıza yaptığımız ağız ve diş bakımının etkili olduğunu düşündük. Geliş şikâyeti olarak ateş semptomunu Burns ve arkadaşları M2 AML'de diğer alt gruplardan anlamlı olarak yüksek bulmalarına[66] rağmen bizim çalışmamızda alt tipler arasında bu semptomun sıklığı açısından belirgin bir fark saptanmadı.

AML olgularında rastlanan enfeksiyon sıklığı açısından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İstanbul Bakırköy Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çocuk yaş grubunda yapılan 350 vakalık AML ve ALL serisinde[87] üst solunum yolu enfeksiyonuna %31 oranında rastlanmışken, alt solunum yolu enfeksiyonuna %6.5 oranında ve idrar yolu enfeksiyona %1.7 oranında rastlanmış. Boggs ve arkadaşları[67]çalışmalarında AML'de sıklık sırasına göre en çok deri, akciğer ve KBB enfeksiyonlarını saptamışlar. Bizim olgularımızda ise en sık rastlanan enfeksiyon pnömoni olup bu çalışmayla benzerlik göstermekteydi.

Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından hepatomegali ve splenomegali araştırıldığında Burns ve arkadaşları yaptığı çalışmada, M5'de splenomegaliyi anlamlı şekilde sık bulmuşlar.[66] Dolar çalışmasında[82] M1 de hepatomegaliyi anlamlı şekilde sık bulmuş olup bizim çalışmamızda, hastaların %39'unda hepatomegali ve %47'sinde splenomegali saptanırken fizik muayene bulgularından, lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali yönüyle AML alt tipleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Akut lösemilerde lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Hiperlökositoz beyaz küre sayısının 100.000'in üzerinde olmasıdır. Hiperlökositoz'un akciğer, SSS ve genitoüriner sistemde lökostazlara neden olduğu gösterilmiştir.[15,73] Pulmoner lökositoz dispne taşipne, raller, intertisiyel infiltrasyon ve respiratuvar solunum yetmezliğine sebep olur ve kötü prognoz göstergesidir.[16,75]

Tanı sırasındaki lökosit sayısının prognoz üzerine etkisi, birçok araştırmacı tarafından incelenmiş, bazı gruplarda > 50.000/ mm^3, bazı gruplarda ise >25000 /mm3 üzerinde olan beyaz küre sayısı kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmiştir. [88-92]

Boggs ve arkadaşları[67] lökosit sayısı açısından ALL ve AML arasında anlamlı bir fark bulmamış olup, olguların % 60'ında lökosit sayısını mm^3'de 2000–50000 arasında olduğu saptamıştır. Bizim çalışmamızda, başvuru sırasındaki beyaz küre sayısı mm^3 'de 50.000'in üzerinde olan hastalar %10,8 oranı ile beklenenden daha düşük, 5000–50000/ mm^3 olan hastalar ise %65.1 oranı ile beklenenden hafif yüksek oranda bulundu. Crist ve arkadaşları[91] lökosit sayısı ile yaşam süresi arasında korelasyon gösterememişler. AML'li hastaların büyük bir kısmında trombositopeni mevcut olup %25'inde trombosit sayısı 20.000'nin altındadır.[1] Rugerro ve arkadaşları[92] tanı sırasındaki trombosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve trombosit sayısının mm^3'de 50000'in altında olduğu olgularda prognozun kötü olduğunu bildirmişler.

Enfeksiyon ve trombositopeninin varlığı destekleyici tedavinin gelişmesi ile prognozda daha az önemli hale gelmiş olsa da Thomas ve arkadaşları[93] ALL'li hastalarda, genel durum bozukluğu ve enfeksiyonun yanı sıra kanamanın da prognostik öneme sahip olduğunu belirtmişler. Bizim çalışmamızda da enfeksiyon ile gelen hastaların %69,2'sinde, kanama ile gelen hastaların ise %58,3'ünde komplet remisyon sağlandı. Çalışmamızda trombosit sayısının mm^3'te 10.000'in altı ve beyaz küre sayısının mm^3'te 50.000'in üstü olan hastalarda yaşam süresinin kısa ve komplet remisyona girişin anlamlı olarak daha az olduğu saptadık. Hastaların genelindeki ortalama yaşam süresi 18.2 ay iken bu hastalardaki ortalama yaşam süresi 5 aydı. Yine hasta genelindeki komplet remisyona giriş oranı %76'iken bu hastalardaki oran % 33.3 ile ortalamanın altındaydı. Bu durum Thomas ve arkadaşlarının çalışmalarına uyum gösteriyordu.

Tanı sırasındaki hemoglobinin prognoz üzerine etkisini araştıran Haroussearu ve arkadaşları[89] 141 hastadan oluşan çalışmalarında tam remisyon oranlarını Hb düzeyi 8 gr/dl'nin altında olgularda %63, 8-10gr/dl arasında olanlarda %84, 10–12 gr/dl olanlarda %70 ve 12 gr/dl'de daha yüksek olan hastalarda %60 olarak bildirmişler. Bizim çalışmamızda da hastaların hemoglobin düzeyinin yaşam süresi ve komplet remisyona

girişteki etkisi Haroussearu'nu çalışmasındaki gibi istatistikî bir anlam göstermedi. Bu farkın vaka sayımızdaki azlığından olabileceği düşünüldü.

AML'li hastaların başvuru esnasındaki biyokimyasal değerleri de tedavi ve sürvey üzerinde önemli rol oynamaktadır. Hiperürisemi, hastaların %50'sinde görülebilir. Bu durum tümör lizis sendromu ile ilişkilidir.[60] Çalışmamızda başvuru sırasındaki biyokimyasal parametrelerden hiperürisemiyi %28,2 oranı ile beklenenden düşük oranda tespit ettik.Hastalarımızda tümör lizis sendromu görülmedi.

Pickerink ve arkadaşları[94] yaptıkları çalışmada 50 AML'li hastanın 12'sinde (%24) hipokalemi tesbit etmişler. Çalışmamızda başvuru esnasındaki hipokalemi oranı %10.8 değeri ile Pickerink ve arkadaşlarının çalışmasından daha düşüktü. Yine bizim vakalarımızda başvuru esnasındaki diğer biyokimyasal değerlerden üre yüksekliği; %23,9, kreatinin yüksekliği %10.8, hipoalbunimemi %8.6, hipokalemi %10.8, hiperkalemi %0, hiponatremi %0, hipernatremi %0, hipokalsemi %2.17, hiperkalsemi %0, ALT yüksekliği %15.1, AST yüksekliği %19.5, LDH yüksekliği %67.3 oranında tespit edilmiş olup, serum üre, kreatinin, ürik asit, LDH, AST ve ALT değerlerinin ve elektrolit (Na, K, Ca) seviyelerinin yaşam süresi ve komplet remisyona girmede belirgin bir özellik göstermediği tespit edildi.

Serum albumin düzeyi hastanın performansını ve yaşam süresini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir.[60] Çalışmamızda başvuru esnasındaki düşük serum albumin düzeyine sahip 5 hastada, yaşam süresinin kısa olduğunu tespit ettik. Bu hastalardan yanlızca 2'sinin komplet remisyona girmesi (%40) düşük serum albumin düzeyinin sürvey üzerindeki olumsuz etkiye sahip olduğu düşünüldü.

Akut miyeloid lösemi tanısı alan hastalarda tedavi, klinik, sitogenetik ve diğer biyolojik verilere göre planlanmaktadır. AML'li hastaların tedavileri en az 1 kür yoğun miyelosupressif indüksiyon kemoterapi sonrası, yoğun konsolidasyon kemoterapi tedavisi veya otolog allojen kemik iliği nakli şeklinde yönlendirilir.[95]

AML tedavisinde en önemli ilaçlardan biri sitozin arabinozid'tir. 1970'lerde indüksiyon tedavisi olarak 3 günlük daunorubisin ve 7 günlük standart doz sitozin arabinozid (SDAraC) 'den oluşan 3 + 7 protokol tedavisi standart hale gelmiştir. [3]

AML'li hastalarda uzun dönem CR'yi sürdürmek için kaç konsolidasyon siklusunun gerekli olduğuna ilişkin çok az veri vardır.[96] AML'de kemoterapi ile tam kür oranı %10–50 arasındadır. İntensifikasyon tedavisinde HiDAC'nin kullanımı tam kür oranlarını %50'nin üzerine çıkarmıştır ki bu oran transplant tedavisi ile alınan kür oranlarına yakındır.[47-50] HiDAC'ın farklı dozlarda postremisyon tedavisi olarak kullanıldığı pilot çalışmalarda dozun yükselmesi ile AML'nin yaşam süresinin arttığı gözlenmiştir.[1,41-50,97]

Mayer ve arkadaşlarının çalışmalarında[43] sitarabin tedavisinin yüksek dozlarda verildiğinde sitarabin-inaktifleyici enzimlerin kapasitesini doyurabildiğini, hücrelere daha fazla miktarda girebildiğini ve aktif hücre içi bir metabolit olan ara-sitidin-trifosfat düzeylerini artırabildiğini söylemişlerdir. Bu etkilerinden dolayı yüksek doz sitarabin tedavisinin DNA sentezinin inhibisyonunu daha da artırdığını ve standart doz sitarabin tedavisine göre hücresel direnci yendiğini belirtmişlerdir.

Özellikle 60 yaş altındaki de-novo akut miyeloid lösemi (AML) tanılı hastaların çoğunda (%70–80) sitarabin ve antrasiklin ile yapılan indüksiyon kemoterapisiyle oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak remisyon sonrası tedavi yapılmadıkça hastalığın nüks etme olasılığı vardır. Bu nedenle, genel olarak AML'li hastalarda CR'nin sürdürülmesi açısından remisyon sonrası tedavi önemli kabul edilmektedir.[56,62-64]

Preisler ve arkadaşları[98] postremisyon tedavisi olarak HiDAC ile 3+7 protokolünün, amsacrin içeren formunu karşılaştırdıkları çalışmada tedavi teknikleri arasında belirgin bir fark gözlemlemezken tahmini kür oranını %45 olarak bulmuşlar. Wieck ve arkadaşları[99] SWOG [Southwest Oncology Group çalışması) remisyon indüksiyon tedavisinde yüksek doz sitarabin ile standart doz sitarabin tedavisini karşılaştırmışlar ve önceden tedavi edilmemiş erişkin AML hastalarında remisyona girme oranlarında herhangi bir fark gösterememişler.

1994'te Kanser ve Lösemi Grubu B (CALGB)[43] yüksek doz ARA-C'nin kullanıldığı bir konsolidasyon rejimi yayınlamıştır. Bu çalışmada, hastaların bir kısmına düşük ve standart doz sitarabin tedavisi, diğer bir kısmına ise 1. 3. ve 5. günlerde sabah-akşam iki kez olmak üzere 3 g/m^2 dozunda yüksek doz AraC tedavisi uygulanmış yüksek doz sitarabin tedavisi toplamda 4 kere tekrar edilmiştir. Yüksek doz sitarabin tedavisi

verilen 596 hastanın % 39'unun 4 yıl nüks olamadan yaşadığını, orta ve düşük doz sitarabin tedavisi alan diğer hasta gruplarında ise nüks oranını dikkat çekici düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlar. CALGB tarafından yapılan bu randomize çalışmada, orta veya geleneksel doz ile yüksek doz karşılaştırıldığında HiDAC 'ın CR süresi bakımından önemli avantaj sağladığını göstermişler. Bu çalışmada yüksek doz kemoterapi tedavisi ile elde edilen sonuçlarla ardışık otolog kök hücre naklinde elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında lösemisiz sağ kalım oranlarının iki grup arasında benzerlik gösterdiği görülmüş. Biz çalışmamızdaki hastalara yüksek doz sitarabin (HiDAC) tedavisini 1. 3. ve 5. günler 3gr/m^2 dozunda günde 2 kez olmak üzere İ.V infüzyon şeklinde verdik. Hastalarımızın ancak %10.8'i tanıdan sonra 60 aydan fazla yaşadı.Elde ettiğimiz sonuçların CALGB grubundan daha düşük olmasının sebebi hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

AML'li hastalarda tedaviye cevap ve komplet remisyonun sürdürülmesinde Grimwade ve arkadaşlarının[41] sitogenetiğin önemini göstermek üzere yaptıkları çalışmada sitogenetik sapmaların, patogenezdeki rollerinin yanı sıra, hastalığa bağlı prognostik faktörleri de oluşturduğu göstermişler. Hastalarda t(8;21), inv(6) ve t(15;17) genlerinin tesbiti, uygulanan tedavi biçiminden bağımsız olarak olumlu prognoz göstergesi olduğunu söylemişlerdir. Schoch ve arkadaşları[100] 90 de-novo AML hastasında yaptığı çalışmada özellikle kromozom 5 ve 7 delesyonunun görüldüğü AML'li hastalarda genelde olumsuz sonuçlar elde etmiş ve hastaların sadece az bir kısmında uzun etkili bir remisyon sağlamışlar. Çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların sitogenetik verileri yetersiz olduğu için biz vakalarımızı sitogenetik yönden analiz edemedik.

Böhm ve arkadaşları [101] 73 de-novo AML hastası üzerinde yaptıkları çalışmada %74 hastada komplet remisyon sağlamışlar. Bu hastalarda komplet remisyonu sağlamak için, hastaların % 66,7 tek indüksiyon tedavisi yeterli olurken, %33 hastaya birden fazla remisyon indüksiyon tedavisi vermişler. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın % 76'sı komplet remisyona girdi. Remisyona giren hastalardan %68.5'i ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girmesine karşın, %31.5'i birden fazla kemoterapi ile CR'a girdi. Komplet remisyona girenlerden iki kere remisyon indüksiyon tedavisi alanlar %25.7 iken, üç kez kemoterapi alanlar %5.7 oranında idi. Remisyon indüksiyon tedavisi verilen hastaların %31.5'u remisyona girmedi. Bunlardan %15,2'sinde blast hücre direnci mevcut iken %8.6'sında tedaviye başlandıktan sonra bir ay içerisinde ölüm gelişti. Tedavi verilen 46

hastanın ortalama yaşam süresi 18.2 ay olarak bulundu. Böhm ve arkadaşları[101] çalışmalarında hastaların %21.1'sinde blast hücre direnci ile karşılaşılaşılırken bizim çalışmamızda blast hücre direnci %15.2 oranında saptandı. Çalışmamız Böhm ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma ile karşılaştırıldığında CR' ye girme oranları benzerlik gösterirken çalışmamızda blast hücre direnci bir miktar düşük saptandı. Bizim hastalarımızın %10.8'i tanıdan sonra 60 aydan fazla yaşadı. Böhm ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarının %39'u 4 yıl boyunca CR da yaşamış. Bizim hastalarımızın % 17.3'ü 3 yıl boyunca komplet remisyonu sürdürdü. Hastalıksız süre 11.3 aydı. Böhm ve arkadaşlarının çalışmaya dâhil ettiği hastaların %73'ü iyi ve orta sitogenetik özelliğe sahip olup biz hastalarımızın tümüne sitogenetik çalışma yapamadık. Hastalarımızda izlenen sürvey düşüklüğünü hastalarımızın geç evrede müracaat etmeleri ve kötü sitogenetik özelliğe sahip olabileceklerine bağlanabileceğini düşündük. Ancak yine de vakalarımızda elde ettiğimiz veriler gösterdi ki, HiDAC tedavisi CR'daki 55 yaş altı AML hastaları için güvenilir ve etkin bir konsolidasyon tedavisi sağlamaktadır.

HiDAC tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı gelişecek komplikasyonlar da göz ardı edilemez. Kaldıki yüksek doz sitarabin kullanımında özellikle hergün peşpeşe günlük olarak verildiğinde toksisite artar[44,45] Baker ve arkadaşları[102] yaptığı bir çalışmada yüksek doz sitarabin tedavisinin önemli komplikasyonlarından birisinin de merkezi sinir sistemi toksisitesi olduğu açıklamış. Ayrıca HiDAC tedavi protokolünün nörotoksik etkileri ise; epileptik nöbet, serebral disfonksiyon ve akut serebellar sendromu kapsar ve vakaların yüzde 30 ila 40'ında geri dönüşsüzdür. Mayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[43] kırk yaş üstünde desilitrede 1.2 mg'ı aşan serum kreatinin düzeyleri ve serum alkalen fosfataz düzeyinde üç katlık bir artış, yüksek doz sitarabin alan hastalarda nörotoksik etkiler açısından belirleyici faktörler olarak gözlemişler. Bu faktörlerin hiçbirinin bulunmadığı veya bir tanesinin bulunduğu durumlarda nörotoksisite riski yüzde 1'in altında saptanırken, iki veya daha fazla faktörün bulunması halinde riskin yüzde 37'yi geçtiğini saptamışlar. Bizim çalışmamızda hiç bir vakada bu komplikasyona rastlamadık.

Gelişebilecek toksisiteyi oldukça minimuma indirmek için Mayer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada[43] ilacın farklı günlerde verilmesini önermişlerdir. Bu şekilde ilacın toksitesinin azaldığı görülmüştür. Çalışmalarında sitarabin tedavisinin başlıca toksik etkisi olan remisyon sonrası miyelosupresyonu, doğrudan sitarabin doz şemasıyla ilişkili

bulmuşlar. Yüksek doz sitarabin tedavisi verilen hastaların % 71'ine tedavi sonrası infeksiyon, ateş veya nötropeni nedeniyle hastaneye yatış gerektirmiş. Bizim çalışmamızda tüm konsolidasyon tedavileri süresince 38^0C'den yüksek ateşli gün sayısı ortalama 2 gün olarak saptanmış olup Böhm ve arkadaşlarının[101] yaptıkları çalışmaya göre daha yüksekti. Çalışmamızda ağız ve diş bakımı ile hijyen eğitimi sonrası verilen konsolidasyon tedavilerindeki ateşli gün sayısının daha az olduğunu saptadık. Bu sonuçlarla hastalarda enfeksiyon odağı ararken ağız-diş bakımının da yapılması veya ilgili kliniğe yaptırılmasının gerektiğini ve bu şekilde ağız –diş bakımı ve hijyen eğitimi ile ateşli gün sayısının azaltabileceğini düşündük. Palmieri ve arkadaşları[103] HiDAC sonrası tüm konsolidasyon tedavileri arasında nötropeni süresini ortalama 18 gün olarak saptamışlar. Böhm ve arkadaşları[101] bu süreyi 12 gün olarak belirtirken biz çalışmamızda tüm konsolidasyon tedavileri sırasında ortalama nötropeni süresini 15 gün olarak saptadık. Çalışmamız Böhm, Palmieri ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzerlik gösteriyordu.

Tedavi esnasında oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek ve hastaların yaşam konforunu yükseltmek için hastalara destek tedavisi olarak tüm konsolidasyon tedavileri süresince ortalama 4Ü eritrosit süspansiyonu, 4Ü trombosit süspansiyonu verildi. Bu uygulama literatür bilgilerine uygun olup sonuçlarımızda Palmieri[104] ve Böhm'ün[101] çalışmasındaki sonuçlar ile uygunluk göstermekteydi.

SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışma grubumuzda akut myelositik löseminin, erkeklerde kadın cinsiyete göre daha sık görüldüğü tespit edildi. Yine AML'li hastalarda yaş faktörünün önemli olduğu ve 55 yaş altının remisyona girmede istatiksel olarak avantajlı olduğu, cinsiyetin ise tedavi sonrası oluşan komplet remisyona girmede önemli bir etken olmadığı tespit edildi. Tedavi alan hastalarda sürvey kadın cinsiyette daha uzun bulundu. Çalışmamızda AML'nin en sık rastlanan grupu M2 subtipi olarak belirlenirken dişeti hipertrofisi M4 ve M5 subtipinde diğer tiplerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastalarda en sık ARh (+) kan grubuna rastlanırken ABRh (-) kan grubuna ise hiç rastlanmadı.

Akut löseminin başlangıç semptomlarından en sık rastlanan semptom halsizlik ve çabuk yorulma olarak tesbit edilirken, en sık rastlanan enfeksiyon ise pnömoni olarak belirlendi. Başvuru sırasında hastaların %39'unda hepatomegali ve %47'sinde splenomegali saptandı. Fizik muayene bulgularından lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali yönüyle AML alt tipleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İlk başvuruda trombosit sayısının $mm^{3'}$te 10.000'in altı ve beyaz küre sayısının $mm^{3'}$te 50.000'in üstü olan hastalarda yaşam süresinin kısa ve komplet remisyona girişin anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Başvuru sırasında hastaların hemoglobin düzeyinin yaşam süresi ve komplet remisyona girişte istatistiksel bir etkisi bulunamadı. Serum üre, kreatinin, ürik asit, LDH, AST ve ALT değerleri ve elektrolit (Na, K, Ca) seviyelerinin yaşam süresi ve komplet remisyona girmede belirgin bir özellik göstermediği saptanırken, serum albumin düzeyi düşük olan hastalarda yaşam süresinin kısa olduğu tespit edildi.

HiDAC'la konsolidasyon tedavileri sırasında ortalama nötropeni süresi 15 gün olarak saptanırken hastalara destek tedavisi olarak tüm konsolidasyon tedavileri süresince ortalama 4Ü eritrosit süspansiyonu, 4Ü trombosit süspansiyonu kullanıldı. Konsolidasyon tedavisi öncesi yapılan ağız-diş bakımı ve hijyen eğitiminin ateşli gün sayısını azaltabilineceği düşünüldü.

Yaptığımız tedavi yöntemiyle hastalarımızın % 76'sı komplet remisyona girdi. Remisyona giren hastalardan %68.5'i ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girmesine karşın, %31.5'i birden fazla kemoterapi ile CR'a girdi. Blast hücre direnci % 15.2

oranında saptandı. CR elde edilmesinde 55 yaş altındaki AML'li hastalara HiDAC tedavisinin uygulanmasının güvenilir ve etkin bir konsolidasyon tedavisi olduğu kanısına varıldı. Bu değerler ile HiDAC tedavisinin 55 yaş altı hastalarda başarılı sonuçlar elde edilen, yan etkisi az ve tedaviye bağlı ölüm riski düşük güvenilir bir yaklaşım olduğu düşünüldü..

KAYNAKLAR

1. Greer JP, Baer MR, and Kinney MC. Acute Myeloid leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Kukes JN (eds). Wintrob's Clinical Hematology 11th edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 2097–2141.

2. Yunis jj. Bloomfeld CD, Ensrud K. All patients acut nonlymphocytic leukemia may have a chromozamal defect. N Engl Journel Medicine. 1981: 305; 135–139.

3. Haznedar R, Yamaç K. Akut lösemi. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal D. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1900–1912.

4. Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Keller AM, Streeter RR, Glick JH. High –dose cytarabine and m-AMSA is effective therapy in relapsed acut nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1984; 2: 545–549.

5. Üskent N, Tercimer C, Akut lösemiler. Aydıner A, Topuz E. Onkoloji El kitabı. İstanbul: Turgut Yayıncılık A.Ş, 2006: 531–542.

6. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the National Cancer Institute sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clinical Oncology. 1990; 8: 813–819.

7. Schwartz CL, Cohen Hj. Preleukemic syndromes and other syndromes predisposing to leukemia. Pediatric Clinic North America. 1988; 35: 853–871.

8. Appelbaum FR. The acute leukemias. In Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Textbook of Medicine 22th edition, Pennsylvania: Saunders, 2004: 1161–1166.

9. Gundestrop M, storm HH, Radiation–induced acut myeloid leukemia and other cancers in commercial jet cockpit Creww: apopulation based cohort study. Lancet 1999; 354: 2029–2031.

10. Karp JE, Smith MA. The moleculer pathogenesis of treatment induced (secondary) leukemias: foundations for treatment and prevention. Semin Oncology. 1997; 24: 103–113.

11. Wardiman JW, Haris NL. Burnning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplazms. Blood. 2002; 100: 2292–2302.

12. Burnning RD, Wardiman JW, Matutes E, et al. Acute Myeloid Leukemia. İn: Jeffe E.S, Haris NL, Stein H, Wardiman JW, eds. World Health Organization (WHO) classification of tumors: tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC presss. 2001; 75–107.

13. Weir EG, Borowitz MJ. Flow cytometry in the diagnosid of acut leukemia. Semin Hematology. 2001;38: 124–138.

14. Kalem Z,Crawford E, Pahtan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Dignostic utulity and critical analysis of data. Arch pathol. 2003;127: 42–48.

15. Lichtman MA, Rowe JM. Hiperleukocytic leukemias. Rheological, clinical, and therapeutic considerations. Blood. 1982;60: 279–283.

16. McKee LC, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. Medicine (Baltimore) 1974;53: 463–478.

17. Creutzig U, Ritter J, Budde M, et al. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. Cancer. 1987;60: 3071–3079.

18. Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. Am J Med. 1985;79: 43–48.

19. Wiernik PH. Extramedullary manifestations of adult leukemia. In: American cancer society atlas of clinical oncology adult leukemias. London: BC Decker Inc; 2001:275–305.

20. Lampkin BC, Masterson M, Samrrano JE, et al. Current chemotherapeutic treatment strategies in childhood acute nonlymphocytic leukemia. Semin Oncol. 1987;14: 397–406.

21. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo P, Poplack D, eds. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2002: 545–590.

22. Peterson BA, Brunninig RD, Bloomfield CD, et al. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia. Am J Med. 1987;83: 464–470.

23. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennertt JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. J Clin Oncol. 1988;6: 495–498.

24. Dekker AW, Eldeson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. Cancer. 1985;56: 2078–2082.

25. Muller S, Snagster G, Crocker J, et al. An immunohistochemical and Clinico-pathological study of granulocytic sarcoma (chloroma). Hematol Oncol 1986;4: 101-112.

26. Neman RS, Barcos MP, Bererd C, et al. Granulocytic sarcoma: clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer. 1981;48: 1426–1437.

27. Brincker H. Estimate of overall treatement results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of comlete remission. Cancer Treat Rep. 1985;69: 5–11.

28. Swirsky DM, DeBastos M, Parish SE, et al. Features affecting outcome during remission induction of acute myeloid leukemia in 619 adult patients. BR J Haematol. 1986;64: 435–453.

29. Hoyle CF, de Bastos M, Wheatley K, et al. AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial. Br J Haematol. 1989;72: 45–53.

30. Mertelsmann R, Tzvi TH, To L, et al. Morphological classification, response to therapy, and survival in 263 patients with acute nonlymphoblastic leukemia. Blood. 1980;56: 773–781.

31. Vernant JP, Brun B, Mannoni P, Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. Cancer. 1979;44: 264–268.

32. Hug V, Keating MJ, McCredie K, et al. Clinical course and response to treatement of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. Cancer. 1983;52: 773–779.

33. Kahl C, Florschutz A, Muller G, et al. Prognostic significance of dysplastic features of hematopoiesis in patients with de novo acute myelogenous leukemia. Ann Hematol. 1997;75: 1–94.

34. Billstrom R, Nilsson PG, Mitelman F. Choromosomes, Auer rods and prognosis in acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 1988;40: 273–278.

35. Peters WG, Willemze R, Zwaan FE, Colly LP. Day–6 bone marrow aspirate for the prediction of response to remission induction therapy for acute myelogenous leukaemia. Blut. 1988;47: 91–95.

36. Estey E, Shen Y, Thall P. Effect of time complete remission on subsequent survival and disease-free survival time in AML, RAEB-t, and RAEB. Blood. 2000;95: 72–77.

37. Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics, 2nd ed. New york: Wiley-Liss, 1995.

38. Tashiro S, Kyo T, Oguma N, et al. The porgnostic value of cytogenetic analyses in patients with acute nonlymphocytic leukemia treated with the same intensive chemotherapy. Cancer 1992; 37: 2809–2815.

39. Mrozek K, Heinonen K, Lawrence D, et al. Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9;11) (p22;q23) have a superior outecome to patients with the other translocations involving band 11q23: a Cancer and Leukemia Group B study. Blood 1997;90: 4532–4538.

40. Grimwade D, Walker H, Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood 1998;92: 2322–2333.

41. Wiernik PH. Diagnosis and treatment of adult acute myelocytic leukemia. In: Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA, eds. Neoplastic disease of the blood. New York: Churchill Livingstone, 1996: 331–351.

.

42. Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Keller AM, Streeter RR, Glick JH. High –dose Cytarabine and m-AMSA is effective theraphy in relapsed acut nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1984;2: 545–549.

43. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremisyon chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1994;331: 896–903.

44. Plunkett W, Liliemark JO, Estey E, Keating MJ. Saturation of ara-CTP accumulation during high-dose ara-c therapy: pharmacologic rationale for intermediate-dose ara-c. Semin Oncol. 1987; 14: 159–166.

45. Bishop JF, Young GA, Szer J, Matthews JP, Page A. Randomized trial of high dose cytosine arabinoside (ara-C) combination in induction in acute myeloid leukemia (AML). Prog Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 260.

46. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogenic bone marrow transplantation comphored with intensive chemoterapy in acut myelogenous leukemia. N Engl J Med. 1995; 332: 217–223.

47. Stocker –Goldstein KE, Blume KG. Allogenic hematopoetic cell transplantation for adult patients with acut myeloid leucemia. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoetic cell transplantation, 2th ed.London: Blackwell Science, 1999: 823–834.

48. Fung HC, Forman SJ, Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. In: Laughlin MS, Lazarus HM, eds. Current clinical oncology: allogeneic stem cell transplantation. Totowa: Humana Pres, 2003: 13–27.

49. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. Bone Morrow Transplant 1987;2: 243–258.

50. Yaeger ET, Brady LW. Basis for current therapies for cancer. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T, eds. The American Cancer Society's Clinical Oncology. Atlanta, Georgia, 2001; 159–268.

51. Casciato DA. Principles of cancer chemotherapy. In: Casciato DA eds. Manuel of Clinical oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004; 49–101.

52. Gale RE, Foon KA. Therapy for acute myelogenous leukemia. Semin Hematol. 1987;24: 40–54.

53. Bolwell BJ, Cassileth PA, Gale RP. High dose cytarabine: a review. Leukemia 1988;2: 253–260.

54. Champlin R, Gajewski J, Nimer S, et al. Post remission chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia: improved survival with high-dose cytarabine and daunorubicin consolidation treatment. J Clin Oncol. 1990;8: 1199–1206.

55. Tricot G, Boogaerts MA, Vlietinck R, et al. The role of intensive remission induction and consolidation therapy in patients with acute myeloid leukemia. Br J Haematol 1987;66: 37–44.

56. Harousseau JL, Milpied N, Briere J, et al. Double intensive consolidation chemotherapy in adult acute myeloid leukemia. J Clim Oncol. 1991;9: 1432–1437.

57. Estey E.H, Kantarjian HM: Therapy for acute myeloid leukemia In: Hoffman R.Benz E.S,Shattil S.J, et al. Haematology basic principles and practice 4th edition, Phledelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 1103–1104.

58. Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology.4th edition. San Diego: Elsevier Academic Pres. 2005: 415–452.

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

60. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999; 341: 1051–1062.

61. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. Cancer. 2006;107: 116–124.

62. Battista R, Bassan R, D'Emilio A, et al. Short-term remission induction and consolidation therapy for adult acute myelogenous leukemia, Hematol Oncol. 1991; 9: 43–52.

63. Hiddemann W. and Buchner T. Current status and perspectives of therapy for acute myeloid leukemia, Semin Hematol. 2001; 38: 3–9.

64. Rowe J.M. and Liesveld J.L. Treatment and prognostic factors in acute myeloid leukaemia, Baillieres Clin Haematol 9 1996; 87–105.

65. Licthman MA, Lielsveld JL. Acute Myelogenous Leukemia. In: Ernest B, Licthman MA, Bary SC, Thomas J, eds. Williams Hematology, 6 th. Newyork: McGraw-Hill,2001, 93: 1047–1083.

66. Burns CP, Armitage JO, Frey AL, et al. Analysis of the presenting features adult leukemia: The French American British classification. Cancer. 1981;47: 2460–2469.

67. Boggs DR, Wintrobe MM, Cartwright GE: The acute leukemias Analysis of 322 cases and Review of the litaratüre. Medicine. 1962; 41: 163–225.

68. Hammond D, Sather H, Nesbit M, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol. 1986;14: 124–134.

69. Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, et al. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1989;73: 1963–1967.

70. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review. Bethesda. 1999; NIH Pub. No.2799–2789.

71. Buchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. J Clin Oncol. 1985;3: 1583–1589.

72. Mayer RJ, Schiffer CA, Peterson BA, et al. Intensive postremission therapy in adults with acute nonlymphocytic leukemia using various dose schedules of ara-C: a progress report from the CALGB. Semin Oncol. 1987;14: 25–31.

73. Rees JKH, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FGJ. Principal results of the Medical Research Council's 8th Acute Myeloid Leukaemia Trial. Lancet 1986;2: 1236–1241.

74. Schiller G, Gajewski J, Territo M, et al. Long-term outcome of high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia. Blood. 1992;80: 2977–2982.

75. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Coral FS, Camitta BM, Gelber RD. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults: VAPA update. Blood. 1983;62: 315–319.

76. Mayer RJ. Current chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with de novo acute myelogenous leukemia. Semin Oncol 1987;14: 384–396.

77. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, et al. High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission: long-term follow-up and results. J Clin Oncol. 1989;7: 1260–1267.

78. Hayhoe FG. Classification of acute leukemias Blood Rev. 1988 2: 186–193.

79. Stanley M, Classification of 358 cases of acute myeloid leukemia by FAB criteria: Analysis of clinical and morphologic features. In Bloomfield eds. Cronic and acute Leukemias in adults. Boston: Martinus Nijhoff, 1985; 147–154.

80. Head DR, Cerezo L, Savage RA, et al. Institutional performance in application of the FAB classification of acute leukemia. The Southwest Oncology Group experience. Cancer. 1985; 55: 1979–1986.

81. Sultan C, Deregnaucourt J, Ko YW, Imbert M, D'Agay MF, Gouault-Heilmann M, Brun B. Distribution of 250 cases of acute myeloid leukaemia (AML) according

to the FAB classification and response to therapy Br J Haematol. 1981Apr;47(4):545-551.

82. Dolar G. 291 Akut Lösemi olgusunun epidemiyolojik, etyolojik, klinik ve labratuvar özelliklerinin geriye dönük incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul, 1994.

83. Tunalı A. Kan Hastalıkları: Lösemiler. İç hastalıkları. Bursa Güneş Kitabevi: 1992; 514–538.

84. Janvier M, Tobelem G, Daniel MT, Bernheim A, Marty M, BoironM. Acute monoblastic leukemia. Clinical, biological data and survival in 45 cases. Scand J Haematol. 1984;32: 385–390.

85. Kaya H, Gündoğdu M, Akarsu E, Kiki İ, Tekin SB: Erzurum ilinde kan grupları dağılımı. AÜTF Dergisi. 1999; 21–23.

86. Yurdaışık G. Çocukluk Çağı Akut Lösemi olgularının geriye dönük incelenmesi (Uzmanlık Tezi). 19 Mayıs Ünv. Tıp Fak. Samsun, 2002.

87. Kutanis A. Çocukluk Çağı Akut Lösemi vakalarının retrospektif incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Bakırköy Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul, 2005.

88. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. Blood. 1992;80: 2471–2478.

89. Harousseau JL, Tobelem G, Schaison G, et al. High risk acute lymphocytic leukemia: a study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100,000/cu mm.Cancer. 1980;46: 1996–2003.

90. Keating MJ, Smith TL, Gehan EA, et al. Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. Cancer. 1980;45: 2017–2029.

91. Crist W, Pullen J, Boyett J, et al. Acute lymphoid leukemia in adolescents: clinical and biologic features predict a poor prognosis--a Pediatric Oncology Group Study. Clin Oncol. 1988;6: 34–43.

92. Ruggero D, Baccarani M, Gobbi M, Tura S. Adult acute lymphoblastic leukaemia study of 32 patients and analysis of prognostic factors. Scand J Haematol. 1979; 22: 154–64.

93. Thomas X, Le QH, Ecochard R, Iwaz J, Lhéritier V, Michallet M, Fiere D. Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Haematol. 2006 ;77(6):471-479.

94. Pickering TG, Catovsky D. Hypokalaemia and raised lysozyme levels acute myeloid leukaemia. 1973;42(168):677–682.

95. Burnett AK. Tailoring the treatment of acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 1999; 6: 247–252.

96. Byrd J.C. Ruppert A.S., Mrozek K., et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv (16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. J Clin Oncol. 2004;15: 1087–1094.

97. Cassileth P.A, Harrington D.P, Hines J.D, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1988; 6: 583–587.

98. Preisler H, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment. Blood. 1987; 69: 1441–1449.

99. Wieck JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia Prog Proc Am Soc Clin Oncol. 1992; 1: 261.

100. Schoch C, Haferlach T, Haase D, et al. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. Br J Haematol. 2001; 112: 118–126.

101. Böhm A, Piribauer M, Wimazal F, et al. High dose intermittent ARA-C (HiDAC) for consolidation of patients with de novo AML: a single center experience. Leuk Res. 2005;29: 609–615.

102. Baker WJ, Royer GL Jr, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol. 1991;9: 679–693.

103. Palmieri S, Sebastio L, Mele G, et al. High-dose cytarabine as consolidation treatment for patients with acute myeloid leukemia with t(8;21). Leuk Res. 2002; 26: 539–543.

ONAY

"**Akut Myeloblastik Lösemili Hastalarda Klinik ve Demografik Özelliklerle Yüksek Doz Cytarabin Tedavisinin Hastalığın Gidişi Üzerine Etkisi**" isimli çalışmamız İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 06.04.2006 tarih ve 127 sayılı yazısına istinaden, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 14.04.2006 tarih ve 4 sayılı kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 21.04.2006 tarih ve 50 sayılı kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERLE YÜKSEK DOZ CYTARABİN TEDAVİSİNİN, HASTALIĞIN GİDİŞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ragibe KANTARCI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :27.01.2003
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :05.06.2008
Uzmanlık Sınavı Tarihi :05.06.2008
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Refik Ali SARI
Jüri Üyesi : Doç.Dr. Fuat ERDEM
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Metin AKGÜN
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Mahmut AÇIKEL

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Haziran-2008
ERZURUM