ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DAHİLİYE ANABİLİM DALI

YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ ALAN AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA ORAL VE İNTRAVENÖZ GLUTAMİN TEDAVİSİNİN MUKOZİT GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Aslıhan Dilara DEMİR

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. İlhami KİKİ

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……..... i

ONAY……..... ii

ÖZET……. iii

ABSTRACT…….. v

KISALTMALAR DİZİNİ vii

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….. 1

2. GENEL BİLGİLER……..... 3

3. MATERYAL VE METOD……..... 24

4. BULGULAR……..... 27

5. TARTIŞMA.……..... 31

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……..... 38

7. KAYNAKLAR.……..... 39

ONAY

“Yüksek Doz Kemoterapi Alan Akut Lösemi Hastalarında Oral ve İntravenöz GlutaminTedavisinin Mukozit Gelişimi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması ” konulu tez çalışması Iç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 21.05.2009 tarih 04 sayılı oturumun 2.bendi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 08.01.2010 tarihli .9 sayılı oturumunun 10 no’lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 17.02.2010 tarihli 1 sayılı oturumunun 1 sayılı kararı ile başvuru sonrasında Doç. Dr. İlhami KİKİ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. A.Dilara DEMİR tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

ÖZET

YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ ALAN AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA ORAL VE İNTRAVENÖZ GLUTAMİN TEDAVİSİNİN MUKOZİT GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Günümüzde malign hastalıkların seyrinde elde edilen büyük ilerlemelere rağmen kanserli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır. Kanser tedavisindeki gelişmeler son yıllarda nötropenik hasta sayısında artışa ve enfeksiyona artmış duyarlılığa neden olmuştur.

Yoğun kanser tedavisi yüksek replikasyon hızına sahip normal hücreleri ve malign hücreleri etkiler. Bu yüzden gastrointestinal sistemdeki hücreler çok sık bir şekilde sitotoksinlerden etkilenir. Bu da kemoterapinin uyardığı oral mukozit oluşumundan, sepsis'e kadar gidebilecek ciddi durumlarla sonuçlanır.

Oral mukozit, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapinin non hematolojik komplikasyonu olarak ortaya çıkar.

Hiperkatabolik durumlarda ve mukozitlerde dışarıdan destek tedavi olarak verilen glutamin vücutta serbest halde bulunan en yüksek miktardaki aminoasittir ve en önemli antioksidanlardan biri olan glutatyonun öncüsüdür. Glutatyon insan hücrelerinin en önemli antioksidanlarından birisidir ve serbest radikallerin uyardığı oksidatif hasara karşı koruyucudur. Diyetteki glutamin ve glutamat enterositler için major enerji kaynağıdır. Ancak diyet desteği tükendiğinde bu hücreler dolaşımdaki glutamine ihtiyaç duyarlar. Benzer şekilde aktif bir tümör varlığında da vücut glutamin havuzundan artmış talep bulunmaktadır. Çünkü birçok tümör, glutamini primer enerji kaynağı olarak kullanır ve bu gibi durumlarda organizmada yüksek oranlarda glutamin kullanımı mevcuttur. Çalışmamızda standart doz ve yüksek doz kemoterapi alan Akut lösemi hastalarında oral ve parenteral glutamin desteğinin mukozit gelişimi üzerine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Şubat 2010-Ekim 2011 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde kemoterapi alan ve herhangi bir metabolik hastalığı ve solid organ tümörü bulunmayan, 16-71 yaş aralığında 37' si erkek ve 33 'ü kadın olmak üzere toplam 70 akut lösemili hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 35'ine kemoterapi sonrasında oral glutamin verilirken kalan 35 hastaya ise intravenöz (iv) yoldan glutamin verildi. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığı, aldığı kemoterapi protokolü belirlenerek kaydedildi. Gün aşırı hastaların mukozit yönünden oral muayeneleri yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 65 tanesinde (%92,9) hafif mukozit, 5 tanesinde (%7,1) ağır mukozit geliştiği görüldü. İntravenöz glutamin alan hastalarla oral glutamin alan hastalar karşılaştırıldığında iv glutamin verilen 35 hastanın (%100,0) tamamında hafif mukozit (grade 0,1 ve 2) geliştiği, ağır mukozit gelişen hasta olmadığı (%0) tesbit edildi. Oral glutamin verilen 35 hastanın 30 tanesinde (%85,7) hafif mukozit geliştiği, 5 tanesinde (% 14,3) ağır mukozit (grade 3 ve 4) geliştiği görüldü.

Sonuç olarak bu çalışma; intravenöz yoldan yapılan glutamin desteğinin oral glutamin tedavisine göre ağır mukozit gelişimini önlemede daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, kemoterapi, glutamin, oral, parenteral, mukozit.

ABSTRACT

A COMPARISON OF ORAL AND INTRAVENOUS GLUTAMINE THERAPY EFFECTS ON MUCOSİTİS DEVELOPMENT IN ACUT LEUCEMIC PATIENTS WHO RECEIVED HIGH DOSE CHEMOTHERAPY

Although recent advances have been achieved in the therapy of malign diseases, infections are still the most significant cause of morbidity and/or mortality. Recent developments in cancer therapy caused an increase in number of neutropenic patients and increased sensivity to infections. Normal cells with high replication rate and malign cells are negatively affected by heavy cancer therapy. Due to this effect, cells involved in gastrointestinal system are very frequently affected by cytotoxines.

This situation may results in very serious conditions which may reveal changes from formation of oral mucositis to sepsis. Oral mucositis comes into existence as the non-hematologic complication of radiotherapy and cytotoxic chemotherapy.

In case of hypercataboly and mucositiss, glutamine is given as external suppotive therapy. Glutamine is the highest amount of free aminoacid in the body and is known to be the precursor of the glutathione as being one the most significant antioxidant. Glutation is one of the most significant antioxidants of human cell and it has protective effect against the oxidative injury triggered by free radicals. Dietary intake of glutamine and glutamate are the major sources of energy for enterocyte, when proper diet applied. But these cells seriously require and in need of glutamine in circulation, when diet support ends. Similarly, when active tumors are existed in the body, glutamine demands is provided by glutamine pool of body. Due to the fact that many tumors use glutamine as primary energy source, high amount of glutamine consumption is existed in this situation. In this study, we aimed to compare the effects of oral and parental glutamine support on mucositis development in those patients who received high dose chemotherapy.

Totally 70 patients with acute leukemia, consisting of 37 male and 33 female referring to Hematology department of Ataturk University Medical School Research Hospital, during the period of February 2010- October 2011, have been accepted in this study. Their ages were changing between 16-71 years old. No patient has any metabolic disease and/or solid tumor, but receiving chemotherapy have been selected in this study. Out of these patients, 35 are given oral glutamine following chemotherapy, whereas the rest 35 are given glutamine via intravenous route. Age, sex, disease record and identified chemotherapy protocole of every patient were registered. In every two days, all patients are orally examined for the existence and severity of mucositis.

Among the patients included in this study, mild mucositis has developed in 65 (%92,9) and severe mucositis has developed in 5 (%7,1) of the patients. By comparing of the results obtained from the intravenous therapy (IVT) patients with oral therapy (OT) patients, it is clearly observed that, mild (grade 0,1 and 2) mucositis developed in all 35 intravenous glutamine received patients (%100) whereas no severe mucositis has been noted in this group. Observed level and percentage of mucositis development in 35 patients who received oral glutamine therapy recorded as; mild mucositis in 30 (%85,7) and severe mucositis in 5 (%14,3) of the patients. As a result of this study, it could be hypothesized that intravenous glutamin support is more effective than oral glutamin therapy in point of preventing severe mucositis development.

Key Words: Acut leukemia, chemotherapy, glutamine, oral, parenteral, mucositis.

KISALTMALAR

ALL:	Akut Lenfositer Lösemi
AML:	Akut Myelositer Lösemi
AMML:	Akut Miyelomonositik Lösemi
ANLL:	Akut Nonlenfoblastik Lösemi
APL:	Akut promiyelositer lösemi
ATRA:	All-Trans-Retinoik Asid
CFU-GEMM:	Colony-Forming Unit Granulocyte- Erythrocyte- megakaryocyte Macrophage
CFU-L:	Colony Forming Unit-Lymphoid)
FAB sınıflaması:	French-American-British Sınıflaması
GSH:	Glutatyon
HTLV-1:	İnsan T Lenfosit Virüsü-1
MDS:	Myelodisplastik Sendrom
MTX:	Methotreksate
NAD:	Nikotinamid Adenin Di Nükleotid
WHO sınıflaması:	World health Organisation sınıflaması

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Akut lösemiler, hemopoietik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen ve lösemik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri ile normal kan hücrelerinin yapılamaması, aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren lösemik hücrelerin kemik iliğini, periferik kanı ve takiben diğer dokuları istila etmesi ile karakterize kemik iliğinin malign bir grup hastalığıdır (1).

Akut Lenfoblastik Lösemi, erişkinlerde yılda 0.8-1.8/100000 oranında rastlanan hematolojik malignitedir. Çocukluk yaşı grubunda 3-4 yaşlarında en sık görülmekte, ikinci pikini 70 yaşlarında oluşturmaktadır. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Myeloblastik Lösemi (AML) insidansı tüm toplum ele alındığında yaklaşık olarak eşittir. Fakat ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha sıktır (2,3).

Erişkin ALL de tedavi genellikle 4 fazdan oluşur. Bu fazlar remisyon indüksiyon, konsolidasyon, idame tedavisi ve Santral Sinir Sistemi (SSS) proflaksisi olarak özetlenebilir (4).

Kanser tedavisindeki gelişmeler son yıllarda nötropenik hasta sayısında artışa neden olmuştur. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nötropeniyi, mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500/mm³'den az olan hastalarda, oral bölgeden ölçülen vücut ısısının bir kez 38.3ºC'nin üstünde olması veya bir saatten uzun süren 38ºC ateş saptanması olarak tanımlamaktadır (5). Mutlak nötrofil sayısı 500 ile 1000/mm³ arasında olup, aldıkları tedavi nedeniyle 24-48 saat içinde MNS'nin 500/mm³'ün altına düşeceği beklenen hastalar da bu gruba dahil edilir (6). Febril nötropeni hematolojik acillerdendir. Günümüzde malign hastalıkların seyrinde elde edilen büyük ilerlemelere rağmen kanserli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır.

Günümüzde kanser tedavisinde yüksek dozlarda kemoterapi kullanılması ile ortaya çıkan immunsupresyon ve özellikle nötropeni, hastaları ağır ve atipik infeksiyonlara yatkın

hale getirir. Bu tip hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni bakteriyel ve fungal infeksiyonlardır (7,8). Mukozit yoğun kemoterapinin sık görülen yan etkilerindendir.

Mukozit, barsaklarda beslenme bozukluğuna bağlı ülserasyon, septisemi ve febril nötropeniye neden olabilir. Sepsis nedeniyle kaybedilen olgularda yapılan otopsi çalışmalarında, kaynağı belirlenemeyen septisemi odaklarından en önemlilerinden birisinin barsak mukoza ülserleri olduğu gösterilmiştir (9).

Standart doz kemoterapilerin % 40'ında, yüksek doz kemoterapilerin % 50'den fazlasında oral mukozit görülür. Özellikle 5-fluorourasil, doksorubusin, etoposid, vinblastin ve metotreksat gibi ilaçlarla yapilan tedavide bu oran % 90'a kadar çikabilir (9,10).

Glutamin, 1 amino ve 2 karboksil grubu içeren non-esansiyel bir aminoasittir. Yaralanma, travma, yanıklar ve hastalık gibi katabolik durumlarda esansiyel hale gelir. Kaslarda amino asit havuzunun %60'ını ve vücutta toplam amino asit döngüsünün %20'sini oluşturur. Protein sentezinde rol oynar ve enterositler için primer aminoasittir. Ek olarak folik asitin yapısında bulunur ve hızlı çoğalan immun hücreler için öncüldür (11,12).

Son çalışmalarda glutaminden zengin diyetin barsakların bariyer görevinde ve hücre farklılaşmasında etkili olduğu görülmüştür. Glutaminle zenginleştirilmiş ve glutaminsiz diyetler mukayese edilerek, glutaminle zenginleştirilmiş diyetlerin abdominal cerrahi sonrası hastanede kalımı azalttığı gösterilmiştir (11,12).

Mukozit, gerek hastanın yaşam kalitesini, gerekse hastalık morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir kemoterapi komplikasyonudur. Bununla birlikte mukozitte etkili tedavi olanakları sınırlıdır. Bu çalışmada, yüksek doz kemoterapi alan akut lösemi hastalarında oral ve intavenöz glutamin tedavisinin mukozit gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

AKUT LÖSEMİLER:

Tanım: Akut Lösemiler hemopoetik öncü hücrelerin malign transformasyonu sonucu oluşan, normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin özgün bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik immatür hücrelerin kemik iliğinde artışı ile karakterize neoplastik hastalıklar grubudur. Neoplastik hücrelerin gerek kemik iliğini infiltre etmesi, gerekse normal hematopoezi baskılaması sonucunda eritrosit, granülosit ve trombosit yapımı azalır ve halsizlik, çabuk yorulma, solukluk gibi anemiye bağlı belirtiler, nötropeniye bağlı infeksiyonlar ve trombositopeniye bağlı kanamalar meydana gelir (13,14).

Akut lösemiler CFU-L'den (colony forming unit-lymphoid) köken alan akut lenfositik lösemi (ALL), ve CFU-GEMM'den (colony-forming unit granulocyte-erythrocyte-megakaryocyte-macrophage) köken alan akut myeloid lösemi (AML) diğer adıyla akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL) olarak iki gruba ayrılır. Bir lösemi hücresinde hem myeloid hem lenfoid işaretler varsa bifenotipik lösemi denir (15).

ETİYOLOJİ:

Akut lösemilerin insidansı tüm kanserler içinde %3'den azdır. Çocukluk yaş grubunda ALL, AML'den 5 kat daha fazladır. Her iki lösemi türü de erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sıktır.

Amerikada 2002-2003 yıllarında yaşa göre düzenlenmiş insidans erkeklerde 100 000 kişide 4.6, kadınlarda 100 000 kişide 3 olarak bulunmuştur (16).

Bu hastalıklardaki risk faktörlerini tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak birtakım risk faktörleri akut lösemi vakalarının ancak çok az bir kısmında tanımlanmıştır. Genetik temelli hastalıklar ve kromozomal bozukluklar lösemiler için yüksek risk taşır ancak toplumda nadir görülürler. Pestisitleri içeren kimyasallara ve çevresel faktörlere maruz kalma konusunda kapsamlı bir çalışma yapılmış ancak benzen dışında uyumlu sonuç elde edilmemiştir. Sigara zayıf bir risk faktörü olarak bulunmuştur. İyonize radyasyon bir risk faktörüdür, ancak düşük doz iyonize radyasyonun risk faktörü olarak rolü henüz net değildir. Viral enfeksiyonlar ile akut lösemiler arasında da bir ilişki belirlenmiştir (17).

Akut myeloblastik Lösemi gelişimi tablo 1'de özetlendiği gibi birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Lökomogenez, hemopoetik öncü hücrelerin, multipl basamakta lösemi uyarıcı ajanlara duyarlılığını gerektiren çok basamaklı bir olaydır. Ancak birçok AML vakası objektif lökomojenik maruziyet olmaksızın de novo olarak ortaya çıkar (16).

Tablo 1: Akut Myelositer Lösemi ile ilişkili seçilmiş risk faktörleri.

Genetik Bozukluklar	Down sendromu
	Klinefelter sendromu
	Patau sendromu
	Ataksi telenjiektazi
	Shwachman sendromu
	Kostman sendromu
	Neurofibromatozis
	Fanconi anemisi
	Li-Fraumeni sendromu
Fiziksel Ve Kimyasal Maruziyet	Benzen
	Pipobroman gibi ilaçlar
	Pestisitler
	Sigara içiciliği
	Herbisitler
Radyasyon Maruziyeti	Nonterapötik ve terapötik radyasyon
Kemoterapi	Alkilleyici ajanlar
	Topoizomeraz II inhibitörleri
	Antrasiklinler
	Taksanlar

Genetik faktörler:

Bazı genetik hastalıklar da lösemi etiyolojisinde rol oynar. Down sendromlu (trizomi 21) çocuklarda lösemi gelişme riski 10 ile 20 kat artar. Klinefelter sendromu (47

XXY), Li Fraumeni sendromu, Fanconi anemisi, nörofibromatozis sendromu bunlar arasında sayılabilir.

Kazanılmış genetik anomaliler:

Akut myeloblastik Lösemi vakalarının %50 ile 80 inde kazanılmış klonal kromozomal anomaliler görülür. Sıklıkla bulunan anomaliler: kromozom 5, 7, Y ve 9 daki kayıp veya delesyonlar, translokasyonlar, t(8,21), (q22,q22), t(15;17), (q22;q11), trizomi 8, trizomi 21 ve 16, 9, ve 11. kromozomu içeren diğer anomalilerdir. Son zamanlardaki veriler göstermiştir ki insanlardaki karsinojenleri metabolize eden genlerdeki polimorfizm, AML gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Örnek olarak NAD(P)H:kinon oksidoredüktaz1 (NQO1) kinonları detoksifiye edip oksidatif stresi azaltan, karsinojenleri metabolize eden enzimdir. NQO1 in komplementer DNAsının 609. nükleotidindeki polimorfizm, enzim aktivitesinin azalması ile sonuçlanır. Bu durum da tedavi ilişkili AML ye yatkınlık oluşturur.

Virüsler:

Deney hayvanlarında RNA retrovirüslerinin lösemiyide içeren birçok maligniteye sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak insanda RNA retrovirüslerinin neden olduğu bir lösemi tanımlanmamıştır. Ancak Parvovirüs B19 gibi bazı virüs maruziyetleri sonrası da AML gelişimi görüldüğü iddia edilmiştir. Bazı virüslerin de hematolojik malignitelerin etiyolojisinde rol oynadığı belirlenmiştir. Protoonkogenler normal hücrelerin proliferasyonunda görev alır. Proto onkogenlerin malign dönüşüm göstermesi onkogen oluşumuyla sonlanır. Virüslerin proto-onkogen aktivasyonuna neden olarak karsinogeneze neden oldukları bildirilmiştir. İnsanlarda erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma'ya neden olduğu kesin olarak gösterilmiş olan virüs Human T Lenfotropik virüs-1 (HTLV-1) dir (16).

Sekonder Lösemiler:

Başka bir hastalığın tedavisi sonrasında sekonder lösemiler görülebilir. Tüm AML'lerin %10- 30 unu sekonder lösemiler oluşturur. Sekonder akut myeloid lösemi sitotoksik ajanlara maruz kalma sonrası (ilaçlar, radyasyon, kimyasal maddeler) veya miyelodisplastik sendrom sonrası ortaya çıkabilir. Bu yüzden sekonder AML ye post miyelodisplatik AML veya tedavi-ilişkili AML de denir (18). Kanser hastalarında kemoradyoterapinin başarılı bir şekilde kullanılması ve toplum yaş ortalamasının artması ile ileri yaştaki hastalarda daha sık görülen MDS olgularının toplumda daha sık görülmesi sonucunda sekonder lösemi insidansında da artış görülmektedir. Tedavi ilişkili akut miyeloid lösemiler ilk defa başarı ile tedavi edilmiş Hodgkin Lenfomalı hastalarda gösterilmiştir. Daha sonra ALL ve Multipl Myelom gibi diğer hematolojik hastalıklardan sonra da AML geliştiği gösterilmiştir (16). Paroksismal nokturnal hemoglobinüri, miyelodisplastik sendrom ve kronik miyelositik lösemi gibi bazı hematolojik hastalıklar da akut lösemiye dönüşebilir (18).

Sekonder lösemilerin büyük çoğunluğu sitotoksik ilaç kullanımı sonrası görülür ve iki gruba ayrılabilir:

1) Alkilleyici ajan kullanımına bağlı gelişen sekonder akut lösemiler
2) DNA topoizomeraz 2 inhibitö ilaç kullanımına bağlı gelişen sekonder akut lösemiler

Alkilleyici ajan kullanımı sonrası görülen akut lösemiler post MDS lösemilere çok benzer. Prelosemik dönemi vardır. Kromozom 5 ve 7'yi içeren sitogenetik anomaliler ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

Topoizomeraz 2 inhibitörlei ile ilgili sekonder lösemilerin prelösemik fazı yoktur ve 11q23 translokasyonları ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, radyoterapi ve antasiklin kullanımının yanısıra epipodofilotoksinler gibi topoizomeraz 2 inhibitörleri, siklofosfamid, busulfan, prokarbazin ve klorambusil gibi alkilleyici ajanları içeren kemoterapilerden sonra artmış lösemi riski bulunmaktadır. Kimyasal ajanlardan benzen de lökomojenik ajanlardandır (18).

Patogenez:

Geçtiğimiz birkaç dekat boyunca araştırmalar lösemilerin patogenezinin merkezinde, hemopoetik neoplazilerin teşhis ve tedavisinde ilerlemelere yol açan genetik olaylar üzerine odaklandı. AML oluşumunda multistep patogenez teorisi geliştirilmiştir. Buna göre ortaya çıkan bir sitogenetik anomali daha sonraki moleküler ve sitogenetik anomalilerin gelişimini kolaylaştırmakta ve bu olay dizisi sonucunda akut lösemi ortaya çıkmaktadır (19). AML patogenezinde rol oynayan mutasyonlar genelde iki alt grupta tanımlanmaktadır. Bunlardan birinci grup sinyal ileti sistemini aktive eder ki proliferasyon artışı ile sonuçlanır. İkinci grup ise transkripsiyon faktörleri üzerinden transkripsiyonel koaktivasyon komplekslerini etkiler ki farklılaşmada azalma ya da kendini yenileme kapasitesinde artış ile sonuçlanırlar (19).

Akut lösemiler öncü hücrelerin neoplastik dönüşümü ve klonal proliferasyonu sonucu kemik iliğinde immatür hücrelerin artışı normal hematopoezin bozulması ve lösemik hücrelerin ekstramedüller infiltrasyonu ile karakterizedir (20).

Lösemilerde diğer tümörlerde olduğu gibi tümör süpresör gen inaktivasyonu ve/veya onkogen aktivasyonu gözlenir (21).

Hematolojik malignitelerde K-ras protoonkogen mutasyonu,(AML de %20-30 oranı ile) en sık gözlemlenen moleküler değişikliktir. N ve K-ras genlerinin mutasyonu AML de en sık görülen genetik bozukluktur ve miyelodisplastik sendrom gibi prelösemik sendromlarda da görülmesi lökomogenezin en erken fazlarında rolleri olduğunu destekler.
AML ve Miyelodisplastik sendromda ras mutasyonları monositik diferansiasyon ile ilişkilidir. MDS'deki çalışmalar ras mutasyonunun, etkilenen klonda yüksek proliferatif aktiviteyi kodladığını desteklemektedir (22). RAS mutasyonları özellikle hemopoetik öncüllerin proliferasyonundan sorumludur.

Sınıflama:

Lösemiler; köken aldıkları hücre tipine göre lenfoid, miyeloid, çoğalan hücrelerin matürasyon durumuna göre de akut ve kronik olarak sınıflandırılırlar.

Akut lösemilerde kontrolsüz çoğalan hücreler lenfoid öncü hücreler ise “akut lenfoblastik (lenfoid) lösemi”, miyeloid öncü hücreler ise “akut miyeloblastik lösemi” olarak tanımlanmaktadır.

AML olarak isimlendirilen lösemiler arasında eritroid, monositik, megakaryositik lösemiler de yer aldığı için akut nonlenfositik lösemi de (ANLL) denilir. Morfoloji, elektron mikroskop incelemelerine immunolojik özelliklerine karşın sınıflandırılamayan lösemilere akut indiferansiye lösemi, hücrede hem miyeloid hem lenfoid özellikler varsa buna miks (karma) lösemi denir. Hücrelerin immünofenotipik özellikleri ve sitogenetik belirleyicilerinişn kullanıma girmesinden sonra morfolojik özelliklerine göre yapılan FAB sınıflaması geçerliliğini kaybetmiştir (23).

Sitogenetik bulgular, morfolojik özelliklerle mukayese edildiğinde löseminin biyolojik özelliklerini ve prognozunu, morfolojik özeliklere kıyasla daha doğru şekilde öngörür. Öte yandan morfolojik özellikler her zaman altta yatan sitogenetik defekt ile ilişkili olmayabilir. Dolayısıyla FAB sınıflaması, AML deki morfolojik heterojeniteyi tanımlamasına rağmen her zaman hastalığın klinik ve genetik ayrımını yansıtamaz. Günümüzde akut lösemilerin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması kullanılmaktadır ve bu sınıflamada teşhis için gerekli blast eşiği %30’dan %20’ye indirilmiş, klinik özellikler, sitogenetik, immunfenotip ve morfolojik özelliklerin kombinasyonu esas alınmıştır (Tablo2-3). (23-25).

Tablo:2

ALL WHO Sınıflaması:

_____

Öncül B-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma:

Sitogneetik alt gruplar:

t (9,22), (q34;q11); BCR /ABL (Philedelphia kromozom)

t (v;11q23); MLL (Miyeloid lenfoid lösemi geni)

t (1;19)(q23;p13); E2A /PBX1

t (12;21)(p12;q22); TEL/ AML1

Öncül T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

Burkitt- hücreli lösemi/lenfoma

Tablo:3

AML WHO Sınıflaması:

1.Tekrarlayan sitogenetik anomalilerin eşlik ettiği AML'ler

t(8;21) (q22;q22) pozitif AML'ler

inv(16) (p13q22) veya t(16;16) (p13;q22) pozitif AML'ler

Akut promiyelositik lösemi t(15;17) (q22;q12) (PML/RARα) gösteren AML

11q23 anomalili AML

2.Miyelodisplastik özellik gösteren AML ler

Başlangıçta miyelodisplastik sendromlu olanlar

Başlangıçta miyelodisplastik sendromlu olmayanlar

3.Tedavi ile ilişkili AML ve Miyelodisplastik sendrom

4.Başka Şekilde Sınıflandırılamayan Diğer Tipler:

Minimal diferansiyonlu AML

Olgunlaşma göstermeyen AML

Olgunlaşma gösteren AML

RAR_ re-aranjmanı olmayan akut promiyelositer lösemi

Akut miyelomonositik lösemi

Akut monoblastik ve monositik lösemi

Akut eritroid lösemi

Akut megakaryoblastik lösemi

Akut bazofilik lösemi

Miyelofibrozis ile akut panmiyeloz

Miyeloid sarkom

İmmunofenotipik özellikler:

B hücreli ALL olguları: Common B- ALL: CD19+, CD10+, Erken-Pre B ALL: D19+,CD10 – dir. PreBALL: CD19+, sitoplazmik mü +dir.Matür B ALL: CD19+ ile birlikte yüzey immunglobulini pozitiftir.

T hücreli ALL olguları: CD 3,5,7 gibi lenfoid işaretler pozitif bulunur.

My+ALL: ALL için spesifik antijenlerle birlikte CD14, CD33, CDw65 miyeloid anitijenlerde pozitiftir.

AML olgularında: Öncelikli olarak De novo ve sekonder AML ayrımı yapılmalıdır. De novo AML: Daha önceden hematolojik hastalığı olmayan hastalarda görülür. Hastalar gençtir ve tedaviye yanıtı iyidir.

Sekonder AML: Daha önceden miyelodisplatik sendrom, Kronikmiyeloproliferatif hastalığı olanlarda veya başka bir malignite için kemoterapi almış olanlarda, ileri yaşda görülür, prognoz kötüdür.

KLİNİK:

Akut lösemilerde semptom ve bulgular nonspesifiktir. Normal hemopoetik hücre üretiminin durması veya azalmasına bağlı olarak görülen sitopeniler ve organ invazyonuna bağlı semptomlar gözlenir. Hipermetabolik belirtiler olarak anoreksi ve kilo kaybı sıklıkla görülür. Meduller kavitenin leukemik proçes tarafından expansiyonuna bağlı olarak sternum, kostaların ve uzun kemiklerde diffüz kemik ağrısı sık görülür.

Akut lösemilili hastalar genellikle pansitopeninin (anemi, nötropeni, trombositopeni) komplikasyonları ile ilişkili solukluk, güçsüzlük, diş eti kanaması, peteşi-purpura, ekimozlar ve enfeksiyonlarla başvurur. Lösemik hücrelerin cilt invazyonuna bağlı leukemia cutis, Sweet sendromu, trombositopeniye bağlı epistaksis menoraji, lökostaz sendromuna, MSS tutulumuna ve/veya hemorajisine ait nörolojik belirtiler ilk başvuruda veya hastalık seyrinde görülebilir. Ateş mevcut ise bu sıklıkla bir enfeksiyon ile ilişkilidir Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, yumuşak doku ve üriner sistem enfeksiyonları sık görülür.

Farklı akut lösemi gruplarına has çeşitli bulgu ve belirtilerde vardır. Lenfadenomegali, organomegali, eklem tutulumuna bağlı poliartrit, kemik ağrısı ve santral sinir sistemi infiltrasyonuna ait bulgu ve belirtiler, ALL'de daha sıktır. Diş eti hipertrofisi miyelomonositik ve monoblastik lösemide, yaygın damar içi pıhtılaşma ise promiyelositik lösemide sık görülür. T hücreli ALL olgularının %50'sinden fazlasında mediastende kitle vardır (24-28).

Bazı hastalarda lösemik hücrelerin hızlı lizisine bağlı olarak tümör lizis sendromu görülür. Bu sendrom hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi hipokalsemi ile karakterizedir. Lösemik hücrelerde anaeorobik glikolize bağlı olarak laktik asidoz gelişebilir (27).

Akut lösemi tedavisi prognostik parametreler ışığında planlanmalıdır. Tablo 4 ve Tablo 5'de AML ve ALL'deki prognostik faktörler görülmektedir (29).

Tablo 4: ALL'de prognostik faktörler.

FAKTÖR	İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
YAŞ	<30	>30
LÖKOSİT/mm^3	<30000	>30000 (T- hücreli lösemide >100000)
İMMÜNFENOTİP	T Cell ALL	Matür B hücreli ALL Erken B hücreli ALL
SİTOGENETİK	**12 p anormalliği** **t(10;14) (q 24q11)**	**t (9;22) t (1;19)** **t (4;14) hipodiploidi**

Tablo 5: AML'de prognostik faktörler:

FAKTÖR	İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
YAŞ	<45	<2 , >60
LÖKOSİT /mm^3	<25000	>100000
LDH	Normal	Artmış
ECOG PERFORMANS SKORU	0-1	>1
İMMÜNFENOTİP	CD34 (-), MDR1 (-),CD2 (+) , tDt (-), HLA-DR (-)	CD34(+), tDt (+), MDR1(+) HLA-DR (+)
SİTOGENETİK	t (15;17), t (8;21), inv (16)	Del (7q), -5del (5q), 3q21, 3q26, kompleks karyotip
LÖSEMİ GELİŞİMİ	**DE NOVO**	**SEKONDER**

LABORATUAR ÖZELLİKLERİ VE TANI:

Lökosit sayısı artmış, azalmış veya normal olabilir. Trombositler azalmıştır. Anemi vardır. Periferik kan incelemelerinde blastlar görülür ancak her vakada görülmeyebilir, bunlar alösemik lösemi olarak adlandırılır ve kemik iliğinde artmış blast sayısı (%20) ile tanı konulur. Akut lenfoblastik lösemide (özellikle T hücreli lösemide) yüksek LDH düzeyleri görülebilir. Ürik asit düzeyi genellikle artmıştır. Anemi, trombositopeni, mutlak nötrofil azalması görülür. Bazı özel AML türlerinde özel laboratuar bulguları görülebilir. (AML M3 de DIC ile uyumlu bulgular, M5 de idrarda lizozim artışı) gibi.

Akut lenfoblastik lösemi ve Akut myeloblastik lösemi'ye kemik iliği aspirasyon ve biopsisi kullanılarak immunfenotipik, sitokimyasal, morfolojik, sitogenetik moleküler analizler ile tanı konulur. Kemik iliği biopsisinde hücrelerin en az %20'si blast olmalıdır. Akut myeloblastik lösemi tanısı için lösemik hücreler; auer rod varlığı, miyeloperoksidazın sitokimyasal pozitifliği gibi, miyeloid orjini gösteren özelliklerden en az birini taşımalıdır (24). İmmunolojik olarak hemen hemen tüm AML blastlarında CD13 ve/veya CD 33 pozitiftir. CD 34 daha az diferansiye tipler olan M1 ve M2'de pozitif iken daha diferansiye

tipler olan M3 ve M5'de genellikle negatiftir. Akut myeloblastik lösemide bunun yanı sıra CD 117 ve MPO genellikle pozitiftir. Öte yandan Akut Promyelositik lösemide HLA DR negatifliği ve CD 34 negatifliği, Monoblastik lösemide ise CD 14 ve 11b pozitifliği önemli bulgulardır. , CD 14 , CD 11b gibi monositik markerlar pozitiftir. Akut lenfositik lösemide CD 10 Common ALL, CD 19, CD 20, tdt pozitifliği görülür.

TEDAVİ:

Akut myeloblastik lösemi'de remisyonu hedefleyen ilk tedavi remisyon indüksiyon tedavisidir. Akut myeloblastik lösemi tedavisinde remisyon indüksiyonunda en önemli iki ilaç Antrasiklinler ve Sitozin arabinosiddir. Remisyon induksiyon tedavisi 3 + 7 tedavisi olarak bilinir ve 3 gün antrasiklin + 7 gün Sitozin arabinosidden oluşur. Bu tedavi ile hasta remisyona girdikten sonra 4-6 kür postremisyon tedavisi (yüksek doz sitozin arabinosid) ile devam edilir.

Translokasyon (15; 17) pozitif Akut Promyelositik Lösemi tedavisi farklılık arzeder ve diferansiye edici ajanlar (ATRA) , antrasiklinler, yüksek doz sitozin arabinosid ve nüks olgularda arsenik trioksidi kapsar. Akut promyelositik lösemi ayrıca idame tedavisi gerektirmesi yönüyle de diğer AML lerden ayrılır.

Akut lenfoblastik lösemi'de tedavi aşamaları remisyon indüksiyonu, santral sinir sistemi profilaksisi, konsolidasyon ve idame tedavilerinden oluşur.

Genellikle indüksiyon tedavisi prednizolon, vinkristin, antrasiklinleri (sıklıkla daunorubisin) ve L-asparajinaz'ı içerir. Erken konsolidasyon olarak isimlendirilen protokolde siklofosfamid, sitozin arabinosid (konvansiyonel veya yüksek doz), merkaptopürin eklenebilir (30).

Santral sinir sistemi profilaksisi yapılmayan olgularda relaps çok sıktır. Bu nedenle intratekal metotreksat verilir ve bazı olgularda 18-24 Gy radyoterapi yapılır. Konsolidasyon tedavisinde yüksek doz sitozin Arabinozid, teniposid, etoposid, mitoksantron, orta ve yüksek doz metotreksat verilir. İdame tedavisi metotreksat ve 6-merkaptopürin ile yapılır.

Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar:

Lökopeni ve Nötropenik Ateş: Lösemi için indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda myelosupresyona bağlı nötropeniye ek olarak hücresel ve humoral immunitede

bozukluk görülür. Febril nötropeni, mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500/mm³'den az olan hastalarda, oral bölgeden ölçülen vücut ısısının bir kez 38.3ºC'nin üstünde olması veya bir saatten uzun süren 38ºC ateş saptanmasıdır (5). Mutlak nötrofil sayısı 500 ile 1000/mm³ arasında olup, aldıkları tedavi nedeniyle 24-48 saat içinde MNS'nin 500/mm³'ün altına düşeceği beklenen hastalar da bu gruba dahil edilir(6). Febril nötropeni düşünüldüğü takdirde hemen antibiotik tedavisine geçmek, öncesinde tüm bölgelerden kültür almak lazımdır. Mutlaka bir tane gram (-) enterik bakterilere yönelik ajan olmalı (Piperasilin, Tazobaktam, Karbapenemler) gibi ancak kateter yeri enfeksiyonundan veya cilt enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa Vankomisin veya Teikoplanin gibi glikopeptit antibiotik eklenebilir. Uygun tedaviye rağmen ateş devam ediyorsa ampirik veya kanıtlanmış fungal enfeksiyon tedavisine geçilir.

Trombositopeni ve Kanama: Kemoterapi nedeniyle oluşan myelosupresyon sonucu hastalarda basit diş eti kanamasından hayati önemi olan SSS kanamalarına kadar neden olan trombositopeni tablosu gelişir. En önemli mortalite nedeni enfeksiyon ve kanamadır. Özellikle sepsis, DIC, koagülopati gibi durumlarda kanama riski daha yüksektir. Bu hastalarda trombosit sayısını 20 000'in üzerinde tutacak şekilde trombosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir.

Mukozit: Oral mukozit terimi 1980 lerin sonlarında oral mukozanın kemoterapi ve radyoterapi induksiyonu sonrası inflamasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Bu stomatitler gibi diğer patojenik temeli olan oral lezyonlardan ayrı olan farklı bir antitedir. Oral mukozit, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapinin non hematolojik komplikasyonu olarak presente olur. Önemli ölçüde morbiditeyle ilişkilidir. Ağrı, disfaji, takip eden dehidratasyon ve malnutrisyon, etkilenmiş hastaların yaşam kalitesini düşürür (31). Mukozitler veya tüm gastrointestinal sistemi döşeyen müköz membranların inflamasyonu, kemoterapötik ajanların potansiyel yan etkisidir(32). Yoğun kanser tedavisi yüksek replikasyon hızına sahip normal hücreleri ve malign hücreleri etkiler. Bu yüzden gastrointestinal sistemdeki hücreler çok sık bir şekilde sitotoksinlerden etkilenir. Bu da kemoterapinin uyardığı oral mukozit oluşumu ile sonuçlanır. Kemoterapinin uyardığı oral mukozit, oral muköz membranın kemoterapötik ilaçlara verdiği inflamatuar cevaptır(33).

Oral mukozitli hastalar aynı zamanda mukoza bariyerinin bozulmasına bağlı artmış, sistemik enfeksiyon ve mortalite riski altındadırlar. Bir çok hastayı en çok rahatsız eden semptom oral ağrılardır. Hem hekimler hem de hastalar oral mukozit klinik çalışmalarında ağrıyı en önemli semptom olarak tanımlamışlardır (34).

Oral mukozitin insidens ve ciddiyeti verilen kemoterapötik ajan ve hasta ile ilgili faktörler tarafından etkilenir. Konvansiyonel kemoterapi ile tedaviedilenhastaların %40 kadarı, kemik iliği nakline giden hastaların %70 kadarı tedavi ile ilişkili oral komplikasyonları tecrübe etmişlerdir.

Oral mukozitlerin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamakla birlikte direkt ve indirekt mekanizmalar içerir. Kemoterapi veya radyasyon tarafından turnover süresi 5 ile 14 gün olan oral epitele direkt mukozal hasar verilir. İnflamatuar mediatörlerin salınımından sonuçlanan indirekt stomatotoksik etkiler, koruyucu tükrük kaybı, tedavinin uyardığı nötropeni, oral mukozit gelişimine katkıda bulunur ve hasarlı mukozaya bakteri, mantar ve virüslerin yerleşmesini kolaylaştırır (31). Mukozit aşağıdaki gelişim aşamalarını takip eder

1) Başlangıç: Kemoterapi ve radyoterapinin hem DNA, hem de DNA dışı hedeflere hem direkt etkiyle, hem de reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla hasar vermesi.
2) Haberci sinyal oluşumu ve artırılması: başlangıçtaki hasar nükleer faktör kappa B transkripsiyon faktörünü aktive eder ve proinflamatuar sitokinleri de kapsayan bir dizi biyolojik aktif proteinlerin üretimine yol açar.
3) Sinyal oluşumu ve artırılması: proinflamatuar sitokinler biriktikçe çevre dokuları direkt olarak hasara uğratır ve etki, feedback mekanizmaları ile artırılır. Bu aşama klinik olarak aşikar mukozit gelişimine öncülük eder.
4) Ülserasyon: mukozal bütünlüğün bozulması klinik olarak ağrılı lezyonlarla sonuçlanır ve sekonder bakteriyel kolonizasyona imkan tanır.
5) İyileşme: mukozit genellikle şahsa sınırlıdır ve doku hasarı durunca iyileşme başlar.

Etyoloji ve risk faktörleri: çeşitli risk faktörleri mukozitin sıklığını ve ağırlık derecesini etkileyebilir. Bunlar arasında belli ilaçlar, doz, uygulama yolu, uygulama sıklığı

ve hasta toleransı sayılabilir. DNA siklusuna özgü ilaçlar (Bleomisin, 5-Fluorourasil, Metotreksat) hücre fazına özgün olmayan ileçlardan daha stomatotoksiktir. Belli ilaçlar (ör, metotreksat) tükrükten de salgılanarak stomatotoksik potansiyeli artırabilir. Mukozit ile en sık ilişkili ilaçlar arasında;

- Bleomisin
- Sitozin arabinosid
- Doksorubisin
- Etoposid
- 5-FU
- Metotreksat sayılabilir.

Oral mukozitin en erken bulguları eritem ve ödemdir. Bu evrede hastalar yanma hissi, sıcak ve baharatlı yiyeceklere karşı artmış hassasiyet tanımlarlar olay ilerledikçe beyaz desquamatif patchler üzerinde eritemli alanlar ve sonrada ağrılı ülserler gelişir. Bunlar, malnutrisyon ve dehidratasyonla sonuçlanan besin ve sıvı alımında azalmaya ve daha sonrada mukozal dejenerasyona yol açar.

Yumuşak damağın nonkeratinize mukozası, yanaklar, dudaklar, dilin ventral yüzü, ağız tabanı direkt stomatotoksik etkiye en çok hassas bölgelerdir. Diş eti, dilin dorsal yüzü, sert damak muhtmemelen daha düşük turnover hızına bağlı olarak daha nadir etkilenir. İlginç olarak her mukozit atağında lezyonlar aynı lokalizasyonda tekrar oluşma eğilimindedirler. Şayet mukozit ciddi enfeksiyonlarla komplike olmamışsa veya ağız kuruluğu yoksa genellikle skar oluşturmadan düzelirler.

GLUTAMİN:

Glutamin, glutamik asidin amid formu ve vücutta en fazla bulunan serbest alfa aminoasittir. Vücuttaki en önemli antioksidanlardan birisi olan Glutatyonun (GSH) sentezi için bir prekürsördür. Glutatyon, insan hücrelerinin en önemli antioksidanlarından biri olan tripeptiddir (glycyl-glutamyl-cysteine). Protein sentezini ve birçok enzimatik reaksiyonu düzenlemek gibi koruyucu ve metabolik fonksiyonları vardır. Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasardan, protein thiol gruplarını koruyan bir çöpcü gibi davranır. Nükleotid sentezinin ve hızlı bölünen hücrelerin öncülüdür (35-40). Lenfositler ve hızlı bölünen intestinal epitel hücreleri için major enerji kaynağı olmasının yanı sıra lenfosit ve makrofaj fonksiyonu için esansiyel role sahiptir (41).

Ciddi hastalığı olanlarda, glutamin kullanımının endojen üretimi aşması sonucu doku ve plazmada glutamin konsantrasyonu azalır. Glutaminin derin eksikliği ortaya çıkar ve glutamin esansiyel hale gelir. Deneysel ve klinik çalışmalar doku ve plazma glutatyon düzeylerinin travma veya ciddi hastalık durumlarından etkilendiğini göstermiştir. Glutatyon eksikliği durumu multipl organ disfonksiyonu ile ilişkilidir ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortaliteyi artıran nedenlerdendir (42).

Günümüzde onkoloji ve hematoloji hastalarında, ciddi hastalık durumlarında glutamin desteğinin klinik kullanımına dair kanıtlar vardır. Kritik hastalarda parenteral nutrisyonda iv glutamin desteğinin yararlı olduğuna yönelik kuvvetli kanıtlar vardır ve standart bakımın bir parçası olmalıdır.

Glutamin solusyonlarda stabil olmadığı için 1990'larda dipeptit tekniğinin tanımlanmasına kadar kristalin aminoasid solusyonlarına dahil olmamıştır. Mevcut iv nutrisyon formülasyonlarının çoğu, teknik nedenler dolayısıyla glutamin içermemektedir. Bu yüzden özellikle iv nutrisyon verilen hastalara eksojen glutamin desteği gereklidir. 20 yıl önce birçok değişik hasta grubu üzerinde glutamin desteğinin yararları etkileri gösterilmiş ve buna paralel olarak hemen hemen hiç bir raporda glutamin desteğine negatif veya yan etki bildirilmemiştir.

Günümüzde glutamin desteği, kritik hastalığı olanlara iv nutrisyon verildiğinde bakımın standart bir parçası olmuştur (43). Glutamin esansiyel bir aminoasit olarak kabul

edilmesede bazı patolojik durumlarda artmış gereksinimleri mevcuttur bu nedenle duruma göre esansiyel olarak sınıflandırılmıştır (44).

Fizyoloji:

Glutamin nonesansiyel bir aminoasittir ve de novo sentezinin major bileşeni insan vücudunda iskelet kasıdır.

Glutamin, glutamik asidin amid formudur. Vücutdaki (80 gr) aminoasit havuzunda en fazla serbest alfa aminoasittir. %95'den fazlası iskelet kası hücrelerindedir. Glutamin, asparajinin, pürinlerin, pirimidinlerin, nikotinamid adenin dinükleotid'in (NAD) ve glukozaminin sentezinden sorumlu olan amidotransferaz reaksiyonlarında substrat olarak önemli bir rol oynar (şekil:1)(44).

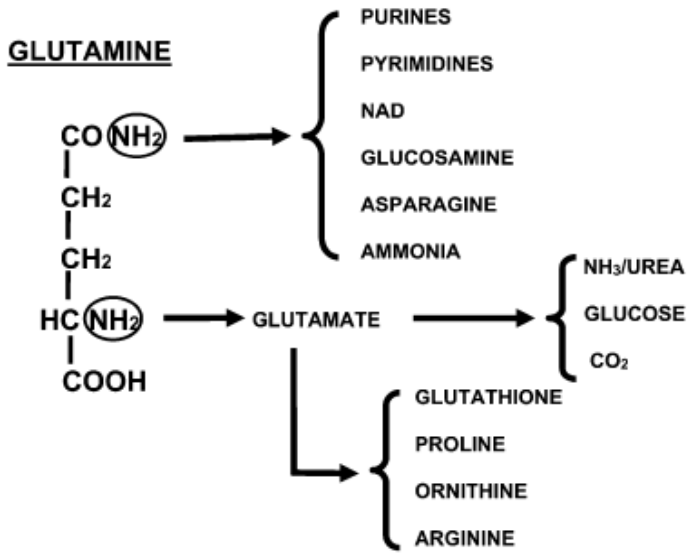
Glutamin kritik hastalıklara ek olarak bazal durumda da esas oksidatif sustrattır. Glutaminin endojen üretimi izotopik teknikle 40-80 g/ 24 saat olarak tahmin edilir(45-47). Farmakokinetik teknikler kullanıldığında da aynı büyüklükde bir üretim elde edilmiştir(48,49). Her iki teknik de gerçek denovo glutamin değerinin altındadır. Çünkü glutaminin dağılım hacmi geniş ve eşitlenme zamanı bu nedenle uzundur(50). Kritik hastalarda yapılan ölçümler göstermiştir ki, glutamin sentez hızı bazal durumdakine göre değişmeden kalmıştır.

Bir çalışmada sağlıklı gönüllülerdeki bazal glutamin durumu ile kritik hastalar mukayese edildiğinde kritik hastalarda kaslardan glutamin salınımının sabit kaldığı veya hafifçe yükseldiği gözlemlenmiştir(51,52). Kritik hasta grubunun sürekli enteral ve parenteral beslenmesi ve glutamin desteği alması nedeniyle her iki grup arasındaki böyle bir fark görüldüğü öne sürülmüştür.

Glutamin ve glutamatın her ikisi de diyet proteininin %10-20 sini kapsamasına rağmen bu aminoasitlerin her ikisi de ince barsağın enterositlerinde büyük çapta metabolize olurlar. Böylece normal düzeydeki glutamin veya glutamat alımında bile net bir absorbsiyonu yoktur ve vücut glutamin havuzu büyük çapta de novo sentezlenir(53).
Memelilerde glutamin sentezleyebilen tek enzim bir çok dokuda eksprese edilen Glutamin sentetazdır (şekil:2)(54).

Beyin ve akciğerler gibi organlar glutamini sentezleyemez ve vücut havuzundan alırlar. Glutamin bu dokulardan, kan dolaşımı yolu ile splanklik alandaki organlara transport edilir. Glutamini kullanan hücreler immunkompetan hücreler, enterositler ve hepatositlerdir. Adipöz doku ve akciğerlerin de glutamin salgıladığı gösterilmiş olmasına rağmen sentez ve salınımının major bölgesi iskelet kasıdır . Karaciğer ise glutamini hem sentezleyebilme hemde salgılama yeteneğine sahiptir(55). Sağlıklı bireylerde yemek sonrası durumlarda karaciğer küçük bir miktar net glutamin sentezi gösterir. Ancak bu bazı fizyolojik ve patolojik durumlarla değişebilir. Sağlıklı durumlarda glutamin kullanımının major bölgeleri ince barsağın absorbtif kolumnar epitelidir (56). İntestinal glutamin metabolizmasının son ürünü CO_2, alanin, laktat, sitrülin ve prolindir.

Glutamin metabolizmasının büyük bir kısmı, glutaminaz yolu ile amonyak ve glutamata hidrolizi içerir (şekil 2). Glutamat daha sonra glutatyona, proline, ornithine ve arginine metabolize olur veya nitrojenin üre veya amonyak olarak salındığı, glukozdan CO_2 kazanımının olduğu (hepatik ve renal glukoneogenez) katabolik bir yola girer(57).

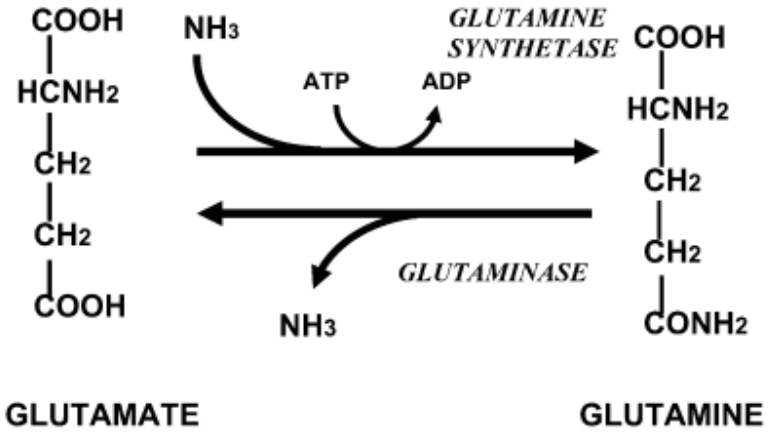


Şekil 1: Glutamin metabolizması.

Amid nitrojen, bir grup amidotransferaz reaksiyonu ile çok çeşitli ürünler ve glutaminaz reaksiyonu ile amonyak üretir. Birçok glutamin, glutamat yolu ile glutatyon ve diğer aminoasitlerin sentezinde kullanılmak üzere metabolize edilir, nitrojenin amonyak olarak salındığı veya üre sentezinde kullanıldığı CO2 veya glukoz ile oksidasyona gider.

Absorbtif durumda, diyetteki glutamin ve glutamat enterositler için major enerji kaynağıdır. Ancak diyet desteği tükendiğinde bu hücreler dolaşımdaki glutamine bağımlıdır. Vücutta glutaminin kullanıldığı diğer bölgeler; Glutaminin amonyak yapımında major substrat olarak kullanıldığı ve karbon iskeletinin de renal glukoneogenez de kullanıldığı böbrekler ve glutaminin major respiratuar yakıt olarak kullanıldığı immun sistem hücreleridir(44).

Hiperkatabolik durumlarda, böbrekler ve immun sistem hücrelerinde, glutaminin kullanımının artmış olmasına ek olarak artmış glukoneogenez ve akut faz proteini sentezinin sonucu olarak karaciğerde artmış glutamin kullanımı söz konusudur. Öte yandan ince barsaklarda glutamin ihtiyacı artmıştır. Benzer şekilde bir tümör varlığında da vücut glutamin havuzundan artmış talep bulunmaktadır. Çünkü birçok tümör, glutamini primer respiratuar yakıt olarak kullanır ve yüksek oranlarda glutamin tüketimi mevcuttur(58).



Şekil 2: Glutamin ve glutamat metabolizması.

Glutaminin bir karbon, nitrojen taşıyıcısı ve dokular arasında enerji taşıyıcısı olarak yukarıdaki rollerine ek olarak son zamanlarda glutaminin sinyal molekülü olarak da önemli bir role sahip olduğu kabul edilmiştir(59). Glutamin, aynı zamanda büyümenin bazı basamaklarında, diferansiasyonda, adipositlerin metabolizmasında gereklidir, fakat tam mekanizma ve biyolojik önemi bilinmemektedir(60). Uzun süreden beri, kültürdeki birçok memeli hücresi için eksojen glutaminin gerekli olduğu bilinmekte ve bu genellikle glutaminin biyosentetik rolü ile ve enerji olarak kullanılmasıyla açıklanmaktadır. Örnek olarak glutamin intestinal hücrelerde apoptozisi baskılar, intestinal hücre sıkı bağlantılarının sürdürülebilmesi için glutamin üretimi gerekmektedir. Immunositlerde glutaminin apopitozisi inhibe ettiği, solunumsal patlama ve nitrik oksit sentezini artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırdığı, fibroblastlarda ekstraselüler matrix ve kollojen formasyonunu geliştirdiği, miyositlerde myosin ağır zincirini aktive ettiği bilinmektedir. Yukarıdaki etkilerin bir kısmı özgün bir metabolit için glutamin metabolizmasını gerektirirken diğerleri glutaminin direkt etkisi ile olur.

Glutaminin Protein sentezi ve birçok enzimatik reaksiyonu düzenlemek gibi koruyucu ve metabolik fonksiyonları vardır. Glutamin aynı zamanda serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasardan protein thiol gruplarını koruyan bir çöpcü gibi davranır. Nükleotid sentezinin ve hızlı bölünen hücrelerin öncülüdür (35-40). Lenfositler ve hızlı bölünen intestinal epitel hücreleri için major metabolik enerji kaynağı, lenfosit ve makrofaj fonksiyonu için esansiyel role sahiptir (41).

3.MATERYAL VE METOD

Vaka seçimi:

Şubat 2010-Ekim 2011 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde kemoterapi alan ve herhangi bir metabolik hastalığı ve solid organ tümörü bulunmayan, hematolojik malignite tanısı almış, 16-71 yaş aralığında 70 akut lösemili hasta çalışmaya alındı. Hastaların 37' si erkek, 33 'ü kadın idi.

Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 35 hastaya oral yoldan 15 gr glutamin verilirken ikinci gruptaki 35 hastaya aynı miktarda glutamin parenteral olarak uygulandı

Bu hastalardan kemoterapi sonrasında oral glutamin verilen 35 hasta ve intravenöz glutamin verilen 35 hasta, toplam 70'i çalışmaya dahil edildi. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığı, aldığı kemoterapi protokolü belirlenerek kaydedildi. Gün aşırı hastaların mukozit yönünden oral muayeneleri yapıldı.

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışma yapılmadan önce üniversitemiz etik kurulundan onay alındı. Hastalara uygulanan tedavi detaylı olarak anlatıldı ve sözlü ve yazılı onamları alındı. Birinci gruptaki hastaların %48 (17).kadarı ALL ve %52(18) kadarı AML idi. İkinci gruptaki hastaların %57 (20) kadarı ALL ve %43 (15) kadarı AML idi.

Metod:

Çalışmada her iki grupta da standart veya yüksek doz kemoterapi alan akut lösemi hastaları, nötropeni periyoduna girdikten sonra iv tedavi alan gruba L-alanyl glutamin solusyon, oral tedavi alan gruba da aynı miktarlarda L-alanyl glutamin saşe tedavisi verildi.

Gün aşırı hastaların oral mukozit yönünden muayeneleri yapıldı. Hastaların mukozit derecelendirmesi American Academy of Pediatric Dentistry kriterlerine göre yapıldı.(tablo:6) (61). Mukozit evrelemesi ise oral mukozit indeksine göre yapıldı (

tablo:7)(62) Muayenede bu kriterlere göre müköz membran,diş eti, dil, dişler, tükrük/ ağız kuruluğu, yutkunma/çiğneme fonksiyonları ayrı ayrı incelendi.

Tablo 6: American Academy of Pediatric Dentistry kriterlerine göre mukozit derecelendirilmesi

MUKOZ MEMBRAN / DİŞ ETİ

(0) pembe, nemli, sıkı dişeti

(1) kırmızı,ödemli,yaygın plak

(2) ülserasyon/kanama

DİL

(0) pembe ve nemli

(1) paslı

(2) kabarık/çatlamış

DİŞLER

(0) temiz, debris yok

(1) lükse difller

(2) debris

(3) çürük

TÜKRÜK/AĞIZ KURULUĞU

(0) Islak

(1) kalın veya viskoz

(2) yok/ağız kuruluğu

YUTKUNMA/CİĞNEME

(0) normal

(1) normal gıda yutulamıyor

(2) yumuflak gıda yutulamıyor

(3) içecek yutulamıyor

(4) tükrük yutulamıyor

Tablo 7: Oral Mukozit İndeksi (62)

ORAL MUKOZİT İNDEKSİ

Grade 0: Değişiklik yok

Grade 1: Eritem ve ağrı

Grade 2: Eritem+ülserler+katı gıda tüketebilir

Grade 3: Ülserler+ sadece sıvı gıda tüketebilir

Grade 4: Beslenemiyor

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 36.8±17.2 yıl (16-71) olarak tespit edildi. Hastaların 37'si erkek (%52.9) ve 33 kadın (%47.1) hastalardan oluşmaktaydı. Intravenöz glutamin desteği alan grubun yaş ortalaması 34.8±16.5, oral glutamin desteği alan grubun yaş ortalaması 38.8±17.8 olarak bulundu, istatiksel olarak fark yoktu. Oral glutamin alan gruptaki hastaların 19'u kadın (%55), 16'sı erkek (%45), intravenöz glutamin alan gruptaki hastaların 14'ü kadın (%40) ve 21 tanesi (%60) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Oral glutamin desteği alan gruptaki hastaların 20 tanesi (%47) akut lenfoblastik lösemi, 15 tanesi (%43) ise akut myeloblastik lösemi , intravenöz glutamin desteği alan gruptaki hastaların 17'si (%48) akut lenfoblastik lösemi ve 18'i (%52) akut myeloblastik lösemi idi.

Tablo 8: Cinsiyet durumu

	Hasta sayısı	Oran	Kümülatif yüzde
Erkek	37	52,9	52,9
Kadın	33	47,1	100,0
Toplam	70	100,0	

Çalışmaya dahil edilen hastalar akut lösemi tanısı almış, herhangi bir solid organ tümörü bulunmayan 70 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların 54 tanesi (% 77,1) yoğunlaştırılmış kemoterapi (yüksek doz sitozin arabinozit, yüksek doz metotreksat), 16 tanesi (% 22,9) standart kemoterapi aldı. Intravenöz glutamin tedavisi alan gruba L-alanyl glutamin solusyon 15 gr 1x1, oral tedavi alan gruba L-alanyl glutamin saşe 5gr 3x1 tedavisi verildi.

35 hasta oral glutamin desteği, 35 hasta ise intravenöz glutamin desteği alacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Tablo 9:İntravenöz ve oral glutamin desteği verilen grupta tedavi rejimi

Glutamin desteği	Uygulanan Tedavi rejimi: Yoğunlaştırılmış tedavi	Uygulanan Tedavi rejimi: standart tedavi	Total
İv tedavi	26 %74,3	9 %25,7	35 %100,0
Oral tedavi	28 %80,0	7 %20,0	35 %100,0
Total	54 %77,1	16 %22,9	70 %100,0

Müköz membran, diş eti, dil, dişler, tükrük / ağız kuruluğu, yutkunma / çiğneme fonksiyonları gün aşırı muayene edilerek kaydedildi ve oral mukozit evrelemesi yapıldı.

Bütün hastalar dikkate alındığında hastaların 65 tanesinde (%92,9) hafif-orta derecede mukozit (oral mukozit indeksi 1 ve 2), 5 tanesinde (%7,1) ağır derecede mukozit (oral mukozit indeksi 3 ve 4) geliştiği görüldü (tablo:10).

Tablo 10: Oral mukozit indeksi.

	Sıklık	Yüzde	Kümülatif yüzde
Hafif–orta mukozit	65	92,9	92,9
Ağır mukozit	5	7,1	100,0
Toplam	70	100,0	

İntravenöz glutamin desteği alan hastalar ile oral glutamin desteği alan hastalar karşılaştırıldığında iv glutamin desteği verilen 35 hastanın (%100,0) tamamında hafif mukozit (grade 1 ve 2) geliştiği, ağır mukozit gelişen hasta olmadığı (%0) tesbit edildi. Oral glutamin desteği verilen 35 hastanın 30 tanesinde (%85,7) hafif-orta mukozit geliştiği, 5 tanesinde ise (% 14,3) ağır mukozit (grade 3 ve 4)geliştiği görüldü.

Aldıkları kemoterapi protokolüne göre karşılaştırıldığında; 54 hastaya yoğunlaştırılmış kemoterapi, 16 hastaya standart kemoterapi uygulandı. Yoğunlaştırılmış tedavi alan 54 hastanın 51 tanesinde (% 94,4) hafif mukozit, 3 tanesinde (% 5,6) ağır mukozit geliştiği tesbit edildi. Standart tedavi alan hastaların 14 tanesinde (% 87,5)hafif mukozit, 2 tanesinde (% 12,5)ağır mukozit geliştiği görüldü. Ki kare değeri 0,897, p değeri: 0,321 idi. Mukozit derecesi ile tedavi rejimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Her iki grup ayrı ayrı ele alındığında oral glutamin desteği alan 35 hastanın 30’ unda (%85,7) hafif-orta dercede mukozit, 5’inde (%14,3) ağır mukozit tesbit edildi. İntravenöz glutamin desteği verilen 35 (%100) hastanın tamamında hafif-orta mukozit tesbit edilirken ağır mukozit tesbit edilmedi.

Tablo 11: Oral ve intravenöz glutamin desteği alan yoğunlaştırılmış tedavi ve standart tedavi verilen gruplarda oral mukozit indeksi.

	Hafif-orta mukozit (grade1-2)		Ağır mukozit (grade3-4)	
	Standart Ted.	Yüksek doz Ted	Standart Ted.	Yüksek doz Ted
Oral glutamin desteği	5 %71,4	25 %89,3	2 %28,6	3 %10,7
İv glutamin desteği	9 %100,0	26 %100,0	0	0
Toplam	30 %85,7		5 %14,3	

Ki kare hesaplamalarında beklenen frekans değerlerinin hepsinin 5'den büyük olması kuralı karşılanmadığı için Fisher's Exact Test kullanılmıştır. P değeri 0.256 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Akut lösemiler, hemopoietik öncü hücrelerin neoplastik dönüşümü sonucu gelişen ve lösemik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri ile normal kan hücrelerinin yapılamaması, aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren lösemik hücrelerin kemik iliğini, periferik kanı ve diğer dokuları istila etmesi ile karakterize kemik iliğinin malign bir grup hastalığıdır (1). Akut lösemi insidansı erişkinlerde yılda 0.8-1.8/100000 dir. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloblastik Lösemi (AML) insidansı tüm toplum ele alındığında yaklaşık olarak eşittir. Yaşa göre akut lösemilerin görülme sıklığı değişkenlik göstermekte olup ALL çocukluk döneminde, Akut Nonlenfoblastik Lösemi erişkin dönemde daha sık görülür (2,3).

Akut lösemi tedavisinde amaç tam kür sağlamak olduğundan, uygulanan tedavi protokolleri genellikle bu amaca yönelik olarak yüksek doz kemoterapötik ilaç kullanımını kapsamaktadır. Bu tedavi modalitelerinin kaçınılmaz sonucu olarak hızlı çoğalan dokularda hasar gelişmekte bu da kliniğe kemik iliği yetmezliği ve mukozit olarak yansımaktadır.

Kanser tedavisindeki gelişmelere paralel olarak kemoterapötiklerin gerek çeşitliliği, gerekse uygulama modelleri gelişim göstermiş, bunun sonucu olarak nötropenik hasta sayısı artmıştır. Günümüzde kanser tedavisinde yüksek dozlarda kemoterapi kullanılması ile ortaya çıkan immunsupresyon ve özellikle nötropeni, hastaları ağır ve atipik enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Kemoterapiye bağlı mukozit, tedavinin kişiye sınırlı kısa süreli non-hematolojik yan etkisi olup tüm sindirim sistemini, etkileyebilir. Oral mukozitin insidans ve ciddiyeti verilen kemoterapötik ajan ve hasta ile ilgili faktörler tarafından etkilenir. Konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilen hastaların %40'ında, kemik iliği nakline giden hastaların %70'inde tedavi ile ilişkili oral komplikasyonlar görülmektedir.

Tedaviye bağlı nötropeni, enflamatuar medyatörlerin salınımının neden olduğu indirekt stomatotoksik etkiler, koruyucu tükrük kaybı ile beraber oral mukozit gelişimine

katkıda bulunur. Mukoza bütünlüğünün bozulması, hasarlı mukozaya bakteri, mantar ve virüslerin yerleşmesini kolaylaştırır ve önemli ölçüde morbiditeyle ilişkilidir.

Tedavi öncesinde oral hastalık (kötü oral hijyen, çürük diş, periodontal hastalık) olmasının kemoterapiye bağlı mukoziti artırdığı düşünülmektedir. Genç hastalarda muhtemelen yüksek epitelyal mitotik hız nedeniyle kemoterapiye bağlı mukozit riski daha fazladır.

Bizim çalışmamızda her iki gruptaki olgularımızın gerek aldıkları standart ve yüksek doz kemoterapi protokolleri, gerekse yaş bakımından dağılım homojendi ve iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Öte yandan her iki, grup arasında gerek standart doz kemoterapi, gerekse yüksek doz kemoterapi alan grupta oral hijyen bakımından farklılık gözlenmedi ($p>0.05$)(63).

Bu prospektif çalışmaya akut lösemi tanısı almış, herhangi bir solid organ tümörü bulunmayan 70 hasta alındı. Hastalar rastgele olarak 20 g/gün oral glutamin verilen 35 hasta (% 50) ve 20 g/gün iv glutamin verilen 35 hastanın (% 50) oluşturduğu iki gruba ayrıldı. Hastaların müköz membranları, diş eti (ödem, plak, ülserasyon açısından), dil (paslı, kabarık, çatlamış olup olmadığı), ağız kuruluğu, tükrük olup olmadığına, yutkunma ve çiğneme fonksiyonlarına dikkat edilerek oral muayeneleri günaşırı olarak yapıldı.

Hastaların 54 tanesi (%77.1) yoğunlaştırılmış kemoterapi, 16 tanesi (%22.9) standart kemoterapi aldı.

75 hastanın 65 tanesinde (%92,9) hafif mukozit, 5 tanesinde (%7.1) ağır mukozit geliştiği görüldü. İv glutamin tedavisi alanlar ve oral glutamin tedavisi alanlar olarak mukayese edildiğinde iv tedavi verilen 35 hastanın (%100) tamamında hafif mukozit (grade 0,1 ve 2) geliştiği, ağır mukozit gelişen hasta olmadığı (%0) tesbit edildi. Oral glutamin tedavisi verilen 35 hastanın 30 tanesinde (%85,7) hafif mukozit geliştiği, 5 tanesinde (% 14.3) ağır mukozit (grade 3 ve 4) geliştiği görüldü. Ki kare değeri: 5,385, p değeri: 0,054 olarak saptandı. Çalışmamız p: 0,6 için sonucu anlamlı, 0,5 için sınırda anlamlı olarak kabul edildi. Anlamlılık derecesinin düşük olması olgu sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Aldıkları kemoterapi protokolüne göre mukayese edildiğinde; 54 hastaya yoğunlaştırılmış kemoterapi, 16 hastaya standart tedavi verilmişti. Yoğunlaştırılmış tedavi alan 54 hastanın 51 tanesinde (% 94,4) hafif mukozit, 3 tanesinde (% 5,6) ağır mukozit geliştiği tesbit edildi. Standart tedavi alan hastaların 14 tanesinde (% 87,5) hafif mukozit, 2 tanesinde (% 12,5) ağır mukozit geliştiği görüldü. Ki kare değeri 0,897, p değeri: 0,256 olarak bulundu.

İv tedavi grubunda, yoğunlaştırılmış kemoterapi alan 26 hastanın ve standart tedavi alan 9 hastanın tamamında (% 100) hafif mukozit geliştiği, ancak ağır mukozit gelişmediği gözlemlendi.

Oral tedavi grubunda ise yoğunlaştırılmış kemoterapi alan 28 hastanın 25'inde (%89,3) hafif mukozit, 3 hastada ise (% 10,7) ağır mukozit geliştiği, standart tedavi alan grupta ise 5 hastada (%71,4) hafif mukozit, 2 hastada (%28,6) ağır mukozit geliştiği gözlemlenmiştir. Toplamda oral tedavi grubunda 30 hastada (%85,7) hafif mukozit, 5 hastada ise (%14,3) ağır mukozit geliştiği görüldü.

Sağlam bir oral ve gastrointestinal müköz membran, patojenlere karşı fiziksel bir bariyer oluşturur. Bu bariyerin bozulması, özellikle nötropenik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Mukozitli hastalarda oral enfeksiyonun en sık nedeni olguların %70 ini oluşturan C. Albicans tır. Kalan olguların çoğunu ise Herpes Simpleks Virüs enfeksiyonları oluşturur. Otolog kök hücre transplantasyonu uygulanmış 69 hastada özellikle ülseratif mukozit ile sistemik bakteriyemi asrasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Biz, çalışmamızda mukozit derecesi ile lokal enfeksiyon veya sistemik bakteriyemi, viremi veya fungemi ilişkisini araştırmadık. Bizim çalışmamız ön planda mukozit profilaksisinde rolü gösterilmiş olan glutaminin, oral ve parenteral kullanımının mukozit gelişimi üzerine önleyici etkisinin farklı olup olmadığını araştırmaktı. Eğer böyle bir etki tespit edilirse bunun mukozal bariyerin devamlılığını koruyarak enfeksiyon gelişimini önlediği öngörülebilir.

Gerek yaşam kalitesini önemli derecede bozması, gerekse lokal ve sistemik enfeksiyon riskini artırması nedeniyle oral mukozit, önlenmesi ve tedavisi zorunlu bir bozukluktur. Bununla birlikte mukozitte etkili tedavi olanakları sınırlıdır. Gelişmiş bir

mukozitte destekleyici tedavi ve semptoma yönelik tedavi uygulanır. Bu amaçla oral bakım, topikal mukoza koruyucular (Gelclair, orabase, topikal kaolin, pektin, antasitler) topikal veya sistemik analjezikler kullanılsa da bu tedavilerin yararına ilişkin kanıtlar zayıftır**. (64)** Dolayısıyla mukozitte asıl amaç önleyici tedavi olmalıdır

Mukozit profilaksisinde kullanılan yöntemler arasında profilaktik oral bakım**,** çürük dişlerin ve ağız içi sağlık sorunlarının ortadan kaldırılması, oral kriyoterapi, IV rekombinant keratinosit büyüme faktörü (palifermin) düşük dereceli lazer tedavisi, topikal klorheksidin, sistemik veya topikal hematopoetik büyüme faktörleri topikal allopurinol ve glutamin desteği sayılabilir.

Bizim çalışmamızda da asıl amaç mukozit gelişiminin önlenmesi olmuştur. Tüm hastalar profilaktik olarak topikal klorheksidin ve nistatinin yanısıra mukozit gelişmeden önce oral veya IV glutamin desteği aldı. Tüm hastalarda ağız bakımı uygulanmakla birlikte yeni tanı akut lösemili olguların genel durum bozukluğu ve kanama riski nedeniyle diş ve diş eti tedavileri ertelendi. Yüksek doz kemoterapi uygulanan remisyondaki hastaların tedavi öncesi ağız ve diş sorunları giderildi. Oral hijyen bakımından her iki grup hasta arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Glutamin, nükleotid sentezi öncüsü olmasının yanısıra GIS epiteli gibi hızlı bölünen hücreler için de önemli bir enerji kaynağıdır. İmmun sistemin kritik hücreleri olan lenfositler ve makrofajlar için önemli bir susbstrattır. Birçok çalışma glutaminden zengin total parenteral nutrisyonun immunolojik durumu iyileştirdiği ve ciddi hastalığı olanlarda hastanede kalım süresini kısalttığını göstermiştir (65). Ciddi hastalıklarda dokularda ve plazmada derin glutamin eksikliği ortaya çıkar ve bu hastalarda, azalmış plazma glutamin düzeyi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Günümüzde onkoloji hastalarında, hematoloji hastalarında ve ciddi hastalık durumlarında özellikle iv glutamin desteğinin klinik kullanımına dair kuvvetli kanıtlar vardır (43).

Biz, hastalarımızda glutamin düzeyini ölçmedik. Hastaların tümünün akut lösemi tanılı olması ve yüksek doz kemoterapinin oluşturduğu nutrisyonel bozukluk, yatağa bağımlılık, febril nötropeni ve diğer sorunların önemli derecede glutamin eksikliği oluşturacağı öngörülebilir. Glutamin desteğinin sağlanması için glutamin düzeyinin

gösterilmesi zorunlu değildir. Daha da önemlisi plazma glutamin düzeyi her zaman dokulardaki glutamin eksikliğinin derecesini göstermeyebilir. Biz hastaların destekleyici tedavilerinin bir tamamlayıcısı olarak oral veya iv glutamin uyguladık ve oral mukozit gelişim oranını ve derecesini oral ve parenteral glutamin alan hasta gruplarında karşılaştırdık.

Parenteral glutaminli solüsyonların klinik ve metabolik etkileri başta cerrahi ve yoğun bakım hastaları olmak üzere birçok hasta alt grubunda çalışılmıştır. Bart J. Morlion ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada major abdominal cerrahi sonrasında glutaminle zenginleştirilmiş total parenteral nutrisyon tedavisinin; nitrojen balansını, lenfosit turnoverini, nötrofillerden lökotrien salınımını arttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığını göstermişlerdir (66).

Değişik çalışmalarda kritik hastalar, kısa barsak sendromlu hastalar Travma hastaları, yanıklar, kolorektal kanserli hastalar, yoğun bakım hastaları, enflamatuar barsak hastalıkları gibi birçok hasta alt grubunda glutamin desteğinin, özellikle yüksek doz parenteral glutamin alan hastalarda, herhangi bir yan etki ve mortaliteye neden olmadan enfeksiyöz komplikasyon oranını, mortalite oranını ve hastanede kalış süresini azaltmada yardımcı olduğu ve yoğun bakımdan kazanılmış enfeksiyonlara bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (67-70).

Bizim çalışmamızda; oral ve parenteral glutamin desteği uygulanan hastalar, nötropeni gelişme süresi, febril nötropeni sıklığı ve süresi, mortalite oranı gibi tedaviye bağlı komplikasyonlar bakımından karşılaştırılmadı. Çalışmamızda bu iki grup hasta, mukozit gelişim oranı, kemoterapi sonrası mukozitin ortaya çıkma süresi ve ağırlığı bakımından karşılaştırıldı. Sonuç olarak her iki grupta da mukozit gelişme oranı benzer bulunurken, parenteral glutamin desteği alan grupta ağır mukozit gelişmediği, oral glutamin alan hastaların ise %14.3 ünde ağır mukozit geliştiğini belirledik. Bu çalışma glutamin desteğinin standart ve yüksek doz kemoterapi alan hasta grubunda mukozit oluşumunu önlememekle birlikte özellikle parenteral glutamin desteğinin ağır mukozit gelişimini önlediğini düşündürmektedir.

Oral ve parenteral glutamin formülasyonları bulunmakta ve kullanılmakla birlikte glutamin preperatlarının mukozit gelişimini önlemede etkinliği konusunda çelişkiler vardır. Parenteral glutamin kullanımının hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda etkinliğini araştıran bir çalışmada Ziegler ve arkadaşları; parenteral glutamin alan hastalarda her ne kadar ateş, antibiyotik gereksinimi ve nötrofil engraftmanına kadar geçen süre azalmasa da nitrojen balansının düzeldiğini, klinik enfeksiyon sıklığının azaldığını ve hastanede kalış süresinin kısaldığını bildirmişlerdir (71).

Benzer bir çalışmada Schloerb ve Amare otolog veya allogeneik kök hücre transplantasyonu uygulanan 29 hastada parenteral glutamişn desteği ile plasebo kullanımını karşılaştırmış, her ne kadar glutamin desteği alan grupta hastanede kalış süresi daha kısa olsa da gerek enfeksiyon sıklığı, gerekse mortalite bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır (72).

Buna rağmen her iki çalışmada da parenteral glutamin desteğinin mukoziti önlediğine veya hafiflettiğine dair kanıt bulunamamıştır. Keza oral glutamin desteğinin de yararı konusunda çelişkili veriler vardır. Oral glutaminin 5-FU bolus infüzyonuna bağlı mukoziti önlemekte yetersiz kaldığı gösterilmiştir (73).

Anderson ve arkadaşları 193 otolog veya allogeneik kök hücre transplantasyonu hastasını kapsayan bir çalışmada otolog kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda oral glutamin desteğinin oral ağrıyı ve opiat kullanımını azalttığı, ancak muhtemelen metotreksat ile etkileşime bağlı olarak bu etkinin allogeneik transplant uygulanan hastalarda gözlenmediğini bildirmişlerdir (74).

Diğer bir benzer çalışmada Schloerb ve arkadaşları otolog veya allogeneik kök hücre transplantasyonu uygulanmış 66 hastada oral glutamin desteğinin plaseboya göre hastanede kalış süresini, total parenteral beslenme gün sayısını, nötrofil düzelme zamanını, sepsisi, mukoziti ve diyareyi önlemediğini, ancak uzun süreli sağkalımı iyileştirebileceğini ve total parenteral beslenme ihtiyacını azaltabileceğini bildirmişlerdir.(75). Öte yandan

hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan çocuklarda oral glutaminin mukoziti önlemede olası yararı gösterilmiştir (76).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda glutamin desteğinin oral mukoziti önlemede etkinliği konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmalar esas olarak otolog veya allogeneik transplantasyonu kapsamakla birlikte bizim çalışmamızdaki olguların da büyük çoğunluğu yüksek doz kemoterapi alan ve dolayısıyla mukozit riski oldukça yüksek olan hastalardı. Bizim çalışmamız, oral glutamin desteği ile parenteral glutamin desteğinin karşılaştırılmasında parenteral glutamin desteğinin ağır mukoziti önlemede etkinliğinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Oral glutamin desteğinin daha az etkin olmasının olası bir açıklaması glutaminin düşük solubilitesi nedeniyle mukozal yüzeylerde biyoyararlılığının sınırlı olmasıdır. Keza kemoterapiye bağlı oral alım bozukluğu ve kusma da oral glutaminin etkinliğini sınırlayabilir. Bu gerekçelerle yeni bir oral L-Glutamin formülasyonunun oral mukozada daha yüksek biyoyararlılığının olduğu öne sürülmüştür. Antrasiklin bazlı kemoterapi uygulanan 326 meme kanseri hastasının bir analizinde L-Glutamin solüsyonunun plaseboya göre mukoziti önlemese de ağırlığını azalttığı bildirilmiştir(77).

Bizim çalışmamızda hastalar oral yoldan kullanılan ve biyoyararlanımı daha az olan glutamin preperatı kullandılar. Bu hasta grubunda 5 olguda ağır mukozit gelişti. Öte yandan parenteral glutamin desteği sağlanan hastalarda ağır mukozit gelişmemesi, mukozit ağırlığının plazma glutamin düzeyi ile ters orantılı olabileceğini düşündürmektedir. Gerek biyoyararlılığının düşük olması, gerekse hastalarda ilaç kullanımı, kusma, mukozal atrofi gibi birçok nedenle bulunabilen emilim bozukluğu oral glutaminin etkinliğini azaltabilir. Yapılan çalışmalarda parenteral glutamin desteğinin plazma glutamin düzeyini oral glutamin desteğine göre daha fazla artırdığını göstermektedir (42**).**

Sonuç olarak bu çalışma; gerek oral, gerekse parenteral glutamin desteğinin mukozit gelişimini önlemediğini, ancak parenteral glutamin desteğinin ağır mukozit gelişimini önleyebileceğini düşündürmektedir. Daha yüksek sayıda hastayı kapsayan randomize çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi sağlayabilir.

6. SONUÇ

1- Hastaların 65 tanesinde (%92,9) hafif mukozit, 5 tanesinde (%7,1) ağır mukozit geliştiği görüldü.

2- İv tedavi verilen 35 hastanın (%100,0) tamamında hafif mukozit (grade 0,1 ve 2)geliştiği, ağır mukozit gelişen hasta olmadığı (%0) tesbit edildi.
Oral glutamin tedavisi verilen 35 hastanın 30 tanesinde (%85,7) hafif mukozit geliştiği, 5 tanesinde (% 14,3) ağır mukozit (grade 3 ve 4)geliştiği görüldü. İstatiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p< 0.05$).

3- İv tedavi alan grupda ağır mukozit gelişmediği bunun $p=0.05$ kabul ediliğinde sınırda anlamlı olduğu görüldü, sınırda olmasının nedeni hasta sayısına bağlanarak daha fazla hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

4- Yoğunlaştırılmış tedavi alan 54 hastanın 51 tanesinde (%94,4) hafif mukozit, 3 tanesinde (%5,6) ağır mukozit geliştiği tesbit edildi. Standart tedavi alan hastaların 14 tanesinde (%87,5)hafif mukozit, 2 tanesinde (%12,5)ağır mukozit geliştiği görüldü. Ancak istatiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,321$).

7. KAYNAKLAR

1. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ (eds). Williams Hematology, 6th edition. New York: McGraw-Hill, 1995p: 272-298.

2. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA (eds). Hematology, 4th edition. Philadelphia: McGraw Hill Puplishing Company, 1991p: 236-251.

3. Champlin R, Golde DW. The leukemias In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine , Eleventh Edition Philedelphia: Saunders, 1991p: 1552-1561

4. R.Bassan et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Critical Review in Oncology/ Hematology, 2004: 50-223-261.

5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown A, Edwards J, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, Clin Infect Dis 2002;34.730-751.

6. Brown CG, Yoder L. Stomatitis: an overview protecting the oral cavity during cancer treatment. Oncol Nurs Update 2002; 4: 20-23.

7. Gencer S, Batırel A, Özer S. Febril nötropenik hastalardan enfeksiyon etkeni olarak İzole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora 2003;8(3):207-212.

8. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early dedection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. J Infect Dis 2004;36:365.

9. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophilaxis and treatment of chemo and radiotherapy induced oral mucositis are there new strageies?. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 1095-108.

10. Symonds RP. Treatment induced mucositis: an old problem with new remedies. BR J Cancer 1998; 77: 189-195.

11. Ligthart-Melis GC, van de Poll MC, Vermeulen MA et al. Enteral administration

of alanyl-[2-(15)N]glutamine contributes more to the de novo synthesis of arginine than does intravenous infusion of the dipeptide in humans. Am J Clin Nutr. 2009 Jul;90(1):95-105.

12. Haynes TE, Li P, Li X et al. L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant-or endotoxin-induced death of neonatal enterocytes. Amino Acids 2009; 37: 131–142.

13. Biondi A, Masera G. Molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 1998; 83(7):651-659.

14. McKenna RW. Multifaceted approach to the diagnosis and classification of acute leukemias. Clin Chem. 2000; 46(8): 1252-1259.

15. William F. Kern. PDQ Haematology. Çeviri: Burhan Ferhanoğlu. PDQ Hematology. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:222-228.

16. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and Etiology 2006 american cancer society. Cancer, 107: 2099–2107.

17. Radiat Environ Biophys. Adult leukaemia: what is the role of currently known risk factors? Zeeb H, Blettner M. Deutsches Krebsforschungszentrum, Abt. Epidemiologie, Heidelberg, Germany. 1998 Feb;36(4):217-228.

18. Leone G, Mele L,Pulsoni A, Leone Equitani F,Pagano L. The incidence of secondary leukemias. Istituto di Semeiotica Medica, Universita Cattolica S. Cuore, largo Francesco Vito 1, 00168 Rome, Italy.

19. Saydam G. Akut myeloid lösemiler ve sitogenetik/moleküler patogenez. Türk hematoloji derneği-moleküler hematoloji ve sitogenetik alt komitesi klinik hematoloji için pratik genetik yaklaşım kursu. Antalya. 11.11.2011.

20. İliçin G, Biberoğlu K. Hematolojik Hastalıklar. In Rauf Haznedar (eds). İç Hastalıkları. 2th edition İstanbul: Güneş Kitabevi 2005s: 1783-1980.

21. Lanza C, Gaidano G, Cimino G**.** WT1 as a new prognostic factor and a new marker for the detection of minimal reidual disease in acute leukemia. Blood 1994; 84:3071-3111.

22. Schiffer CA, et al . Prognostic importance of mutations in the ras proto-oncogenes in de novo acutemyeloid leukemia. Blood 1994; 83:1603-1611.

23. Tong H, Zhang J et al. Immunphenotypic. Cytogenetic and clinical features of 113 Acute lymphoblastic leukemia patients in china. Ann Acad Med Singapore 2010;39;49-53.

24. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterizition of acute myeloid leukemia with myelodisplasia related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood 2009;113:1906.

25. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris et al. WHO classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100:2292-2302.

26. Von den Driesch, P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). J Am Acad Dermatol 1994; 31:535-556.

27. Flombaum, CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000; 27:322.

28. Dutcher et all. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: Impact on remission rate and duration, and survival. J Clin Oncol 1987; 5:1364.

29. Greer J P, Foerster J et all. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th. Ed, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2004p:1372-1482.

30. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O. et al. Acute lymphoblastic leukemia. american society of hematology program book. Hematology 2002;162-192.

31. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Et all. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. CA Cancer J Clin. 2001;51:290-315.

32. Wisinski K, Benson A 3rd. Chemotherapy-induced mucositis: focusing on diarrhea. J Support Oncol. 2007;5:270-271.

33. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. Int Nurs Rev. 2005 ;52:68-72.

34. Cella D, Pulliam J, Fuchs H. Et all. Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. Cancer. 2003;98:406-412.

35. Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K, Wernerman J. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. Ann Surg 1996;223:420–427.

36. Robinson MK, Rounds JD, Hong RW, Jacobs DO, Wilmore DW. Glutathione deficiency increases organ dysfunction after hemorrhagic shock. Surgery 1992;112:140–149.

37. Keller GA, Barke R, Harty JT, Humphrey E, Simmons RL. Decreased hepatic glutathione levels in septic shock. Arch Surg 1985;120:941–945.

38. Hammarqvist F, Luo JL, Cotgreave IA, Andersson K, Wernerman J. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. Crit Care Med 1997;25:78–84.

39. Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Temporal changes in muscle glutathione in ICU patients. Intensive Care Med 2003;29:2193–198.

40. Flaring UB, Rooyackers OE, Hebert C, Bratel T, Hammarqvist F, Wernerman J. Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure. Intensive Care Med 2005;31:1072–1078.

41. Kumar S et all. Is there a role for glutamine in critical illness? Indian Journal of gastroenterology 2007;26: 70-73.

42. Luo M, Bazargan N, Daniel P. Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeeding :a pilot study.Clin Nutr.2008;27:297-306.

43. Wernerman J.Clinical Use of glutamine Supplementation. J. Nutr. 2008; 138:2040-2044.

44. Watford M. Glutamine Metabolism and Function in Relation to Proline Synthesis and the Safety of Glutamine and Proline Supplementation. J. Nutr. 2008; 138:2007-2008.

45. Van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, Soeters PB, von Meyenfeldt MF. Glutamine appearance rate in plasma is not increased after gastrointestinal surgery in humans. J Nutr. 2000;130:1566–1571.

46. Kreider ME, Stumvoll M, Meyer C, Overkamp D, Welle S, Gerich J. Steady-state and non-steady-state measurements of plasma glutamine turnover in humans. Am J Physiol. 1997;272:621–627.

47. Boza JJ, Dangin M, Moennoz D, Montigon F, Vuichoud J, Jarret A, Pouteau E, Gremaud G, Oguey-Araymon S, et al. Free and protein bound glutamine have

identical splanchnic extraction in healthy human volunteers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;281:1196-2002.

48. Berg A, Norberg A, Martling CR, Gamrin L, Rooyackers O, Wernerman J. Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in ICU patients on continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med. 2007;33:660–666.

49. Rooyackers O, Prohn M, Van Riel N, Wernerman J. Bolus injection on 13C-glutamine to study glutamine metabolism in humans. Clin Nutr. 2005;24:575–576.

50. Van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, Deutz NE, Van Kreel BK, Halliday D, Matthews DE, Soeters PB, Von Meyenfeldt MF. Absence of glutamine isotopic steady state: implications for the assessment of whole-body glutamine production rate. Clin Sci. 1998;95:339–46.

51. Vesali RF, Klaude M, Rooyackers OE, TJa¨der I, Barle H, Wernerman J. Longitudinal pattern of glutamine/glutamate balance across the leg in long-stay intensive care unit patients. Clin Nutr. 2002;21:505–514.

52. Vesali RF, Klaude M, Rooyackers O, Wernerman J. Amino acid metabolism in leg muscle after an endotoxin injection in healthy volunteers. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288:360–364.

53. Watford M, Reeds PJ. Glutamate metabolism in the gut. Forum Nutr.2003;56:81-82

54. Watford M. Glutamine and glutamate metabolism across the liver sinusoid. J Nutr. 2000;130:S983–897.

55. Van Straaten HW, van Duist MM, Labrueyere WT, Vermeulen JL, Dijk PJ, Ruijter JM, Lamers WH, Hakvoort TB. Cellular concentrations of glutamine synthetase in murine organs. Biochem Cell Biol. 2006;84: 215–231.

56. Windmueller HG, Speath AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. J Biol Chem. 1974;249:5070–5079.

57. Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. Annu Rev Nutr. 1995;15:133–159.

58. Labow BI, Souba WW. Glutamine. World J Surg. 2000;24:1503–1513.

59. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, Corless M, Newsholme P. Molecular mechanisms of glutamine action. J Cell Physiol. 2005;204:392–401.

60. Wang XY, Huang YF, Watford M. Glutamine is required for 3T3 L1adipocyte differentiation and lipid accumulation. FASEB J. 2007:A703.

61. Wilkes JD et all. Council on clinical affairs. clinical guideline on the dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, Bone Marrow Transplantation and/orRadiation. American Academy of Pediatric Dentistry. 2001;5:82-84.

62. Kowanko I, Hodgkinson B. Prevention And Treatment Of Oral Mucositis In Cancer Patients. Best Practice. 1998;3:1-6.

63. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Cancer. 1998; 82(11): 2275-2281.

64. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev2002;1-8.

65. Stefania Mondello M.D, Domenico Italiano M.D, Maria Stella Giacobbe M. D. Et all. Glutamine supplemented total parenteral nutrition improves immunological status in anorectic patients. Nutrition 26 (2010) 677-681.

66. Morlion,BartJ, Stehle, Peter Ph.D, Wachtler, Paul M.D.: Total Parenteral Nutrition With Glutamine Dipeptide After Major Abdominal Surgery: A Randomized, Double-Blind,Controlled Study, Lippincott-Raven Publishers. 1998; 227 (2): 302-308.

67. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, Burnett OL. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. Division of gastroenterology and hepatology, Mayo clinic jacksonville, Florida. Nutr Hosp. 2001 May-Jun;16(3):67-77.

68. Boelens P.G, Houdijk A.P.J , Fonk J.C.M. Glutamine-enriched enteral nutrition increases HLA-DR expression on monocytes of trauma patients, J Nutr 2002; 132 (9): 2580–2586.

69. Griffiths R.D, Allen K.D, Andrews F.J. Infection, multiple organ failure, and survival inthe intensive care unit: Influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquiredinfection, Nutrition 2002; 18 (7-8): 546–552.

70. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. Critical Care Medicine 2002*; 30:* 2022-2029.

71. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. Ann Intern Med 1992; 116:821-828.

72. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993; 17:407-413.

73. Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. Am J Clin Oncol 1999; 22: 2582-61.

74. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 22:339-341.

75. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999; 23:117-122.

76. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 611-616

77. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Cancer 2007; 109:322-331.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Yüksek Doz Kemoterapi Alan Akut Lösemi Hastalarında Oral Ve İntavenöz Glutamin Tedavisinin Mukozit Gelişimi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Dr. Aslıhan Dilara DEMİR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 01.06.2006 Başlama -27.03.2008 İstifa / 16.02.2009 Başlama

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 13.11.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 03.01.2012

Tez Danışmanı	Doç. Dr. İlhami KİKİ
Jüri üyesi	Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi	Doç .Dr. Fuat ERDEM
Jüri üyesi	Doç. Dr. İlhami KİKİ
Jüri üyesi	Doç. Dr. Ömer YILMAZ
Jüri üyesi	Doç. Dr. Mehmet BİLİCİ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

OCAK-2012
ERZURUM