



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA TANI ANI
KEMİK İLİĞİ FİBROZİS DERESESİNİN TEDAVİ
BAŞARISI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zahide ŞENCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA TANI ANI
KEMİK İLİĞİ FİBROZİS DERESESİNİN TEDAVİ
BAŞARISI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zahide ŞENCAN

Tez Danışmanı:Doç. Dr. Mehmet Hilmi DOĞU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerini bize sevgi ve özveriyle aktaran, mesleki gelişimimde büyük emekleri olan, her zaman bizlere hoşgörü ile yaklaşan değerli hocam sayın Uzm. Dr. Hayri Polat'a,

Tezimin her aşamasında bilgi ve birikimiyle desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Hilmi Doğu'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Dr. Yağmur Başhan, Dr. Nurettin Coşkun'a, Dr. İdris Babat'a, Dr. Rabia Abul'a, sevgili eş kıdemim Dr. Aysel Ünver Özkahraman'a , Dr. Veysel Bilgehan Bezirhan 'a ,

Asistanlık sürecinin zorluk ve kolaylıklarını birlikte yaşadığımız eşkıdemlerim Dr.Banu Betül Kocaman'a, Dr. Goncagül Akdağ Uçar'a, Dr. Selman Baran'a

Birlikte çalıştığım için mutluluk duyduğum ve asistanlık yıllarımı güzelleştiren Dr. Burçak Demir'e, Dr. Ezgi Türkoğlu'na, Dr. Esma Nur Sağlam'a, Dr. Hülya Nur Özge'ye ve Dr. Merve Köse'ye,

Dâhiliye ve koroner yoğun bakımın öz veriyle çalışan hemşire ve personellerine,

Bizler için her türlü fedakârlığı hiç çekinmeden severek yapan, bizi en güzel şekilde yetiştirmeye gayret eden, haklarını asla ödeyemeyeceğim çok kıymetli sevgili annem, babam ile üniversite ve asistanlık hayatımın bütün nazını çeken biricik kız kardeşlerime,

Sevgi ve desteğini her zaman hissettiren sevgili eşim Cengiz Şencan'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zahide Şencan

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT LÖSEMİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyoloji.....	4
2.1.4 Sitogenetik	4
2.1.5 Sınıflandırma.....	6
2.1.6 Klinik	8
2.1.7 Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	9
2.1.8 Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Faktörler.....	10
2.1.9 Tedavi	12
2.1.9.1 Akut Myeloid Lösemi Tedavisi	12
2.1.9.1.1 Remisyon İndüksiyon Tedavisi.....	13
2.1.9.1.2 Yanıt değerlendirme	13
2.1.9.1.3 Remisyon Sonrası Tedavi.....	14
2.1.9.1.4 Yaşlı Hastalarda Akut Myeloid Lösemi Tedavisi	15
2.1.9.2 Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi.....	16
2.1.9.2.1 İndüksiyon Tedavisi	16

2.1.9.2.2 Konsolidasyon Tedavisi	17
2.1.9.2.3 İdame Tedavisi	17
2.1.9.2.4 Santral Sinir Sistemi Profilaksisi.....	17
2.1.9.2.6 Ph-Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi.....	18
2.1.9.2.7 Akut Lenfoblastik Lösemi'de Hematopoetik Kök Hücre Nakli	19
2.1.9.2.8 Yanıt Değerlendirme	19
2.1.9.3 Akut Lösemilerde Destek Tedavi	19
2.2 KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ:.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	23
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ.....	23
3.3. HASTA GRUPLARININ BELİRLENMESİ.....	23
3.4. ETİK KURUL ONAYI	24
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM	24
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR.....	35
8. ÖZGEÇMİŞ.....	41
9. EKLER.....	42

KISALTMALAR

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

AML : Akut Miyeloid Lösemi

APL : Akut promiyelositik lösemi

APL dışı AML: Akut promiyelositik lösemi dışı Akut Miyeloid Lösemi

ATRA : All-trans retinoik asit

B-ALL: B Lenfoblastik lösemi

BOS : Beyin omurilik sıvısı

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ECOG : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ELN : Avrupa Lösemi Net

ESMO : Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti

FAB : Fransız – Amerikan – İngiliz

FISH : Floresans in situ hibridizasyon

G-CSF : Granülosit koloni uyarıcı faktör

GVHD : Graft versus host hastalığı

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

Maks : Maksimum

MDS : Miyelodisplastik Sendrom

Min : Minimum

MKH : Minimal kalıntı hastalık

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

Ph : Philadelphia

SSS : Santral sinir sistemi

T-ALL: T lenfoblastik lösemi

WBC : Lökosit sayısı



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: DSÖ 2016 akut lösemi sınıflaması	6
Tablo 2: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu(ECOG) performans skorlaması.....	11
Tablo 3: 2017 ELN AML'nin genetik olarak risk sınıflandırması.....	11
Tablo 4: Erişkin ALL'de Risk Sınıflaması.....	12
Tablo 5: Hastaların genel özellikleri	26
Tablo 6: Grup 1 ve Grup 2 'deki hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması....	28
Tablo 7: Grup I ve Grup II'nin indüksiyon yanıtı, yaşam durumu ve takip süresi açısından kıyaslanması.....	29
Tablo 8: Grup I ve Grup II arasında sağkalımın kıyaslanması	30

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Lösemi tiplerine göre hastaların sayısı.....	25
Şekil 2: AML tanılı hastaların mutasyon analiz bulguları.....	26
Şekil 3: APL dışı AML hastaların sitogenetik risk sınıflaması.....	27
Şekil 4: Hastaların indüksiyon yanıtı ve nüks oranları.....	27
Şekil 5: Grupların yaş ve tanı dağılımı (AML veya ALL) açısından kıyaslanması..	28
Şekil 6: Gruplar arası indüksiyon yanıtı ve yaşam durumunun kıyaslanması.....	29
Şekil 7: Gruplar arası sağkalım kıyaslaması.....	30

ÖZET

Amaç: Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında prognostik önemi olan klinik ve laboratuvara ilişkin çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bunlar yaş, immünofenotip, sitogenetik ve laboratuvar değerleri olup tanı anı risk sınıflaması yapmamıza yardımcı olmakta ve risk sınıflamasına göre tedavi sonrası kemik iliği nakli gerekliliği konusunda bizlere yol göstermektedir. Komorbid hastalıklar, indüksiyon tedavisine verdiği yanıt gibi diğer paramaterler ise prognoz konusunda fikir vermektedir. Yapılan çalışmalarda doku fibrozisinin solid tümörlerde hastalık progresyonu ve tedaviye dirençte rol oyandığı gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerden ise primer myelofibroziste ve esansiyel trombositozda kemik iliği fibrozisi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. AML ve ALL hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozisinin bağımsız yeni bir prognostik faktör olarak kullanılması tedavi seçimi konusunda yol gösterici olup tedavideki başarı oranlarına olumlu katkı sağlayabilir ve yeni hedefe yönelik tedaviler için de ipucu olabilir. Bu araştırmadaki amacımız hastanemiz hematoloji kliniğinde takip edilen Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozisinin bağımsız prognostik bir faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2014 ile Mart 2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde akut lösemi tanısı alıp tedavi ve takibi yapılan toplam 82 hasta alınmıştır. Bu hastaların 60'ı AML, 22'si ALL tanısı almıştır. Veriler hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden, sağlık bakanlığına ait ölüm bildirim sisteminden ve hasta dosyalarının taranması ile retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyet, tanı anı kan sayımı ve LDH değerleri ile tanı anı kemik iliği biyopsisi retikülin lif derecelerine bakıldı. Ayrıca indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği biyopsi sonucuna göre indüksiyon yanıtının olup olmadığı, takiplerinde nüks gelişip gelişmediği kaydedildi. Sağkalımın belirlenebilmesi için hastaların yaşayıp yaşamadığı ölüm bildirim sistemi üzerinden kontrol edildi.

Bulgular: Hastalar retikülin lif derecelerine grade 1 ve daha düşük dereceliler grup I; grade 2 ve üzeri olanlar ise grup II olmak üzere iki gruba ayrıldı. Retikülin lif

derecesi düşük olan Grup I de indiksiyon yanıt oranı grup II den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup II de ölüm oranı grup I den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Öngörülen yaşam süresi Grup II de (5.23 ay) grup I den (12.80 ay) anlamlı olarak daha kısaydı.

Sonuç: Kolayca gerçekleştirilen bir boyama prosedürü ile tespit edilen tanı anı kemik iliği fibrozis derecesinin akut lösemilerde bağımsız yeni bir prognostik faktör olarak kullanılması tedavi seçimi konusunda yol gösterici olup tedavideki başarı oranlarına olumlu katkı sağlayabilir ve yeni hedefe yönelik tedaviler için de ipucu olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemiler, Akut lenfoblastik lösemi (ALL), Akut myeloblastik lösemi (AML), kemik iliği fibrozisi, sağkalım

ABSTRACT

Objective: There are various clinical and laboratory parameters that have prognostic significance in patients with acute leukemia (AML and ALL). These include age, immunophenotype, cytogenetic and laboratory values, which help us make the risk classification at the time of diagnosis and guide us about the requirement for bone marrow transplantation after treatment according to the risk classification. Other parameters such as comorbid diseases and response to induction therapy give an idea about prognosis. The studies have shown that tissue fibrosis plays a role in disease progression and treatment resistance in solid tumors. Of the hematologic malignancies, bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis and essential thrombocytosis has been associated with poor prognosis. The utility of bone marrow fibrosis at the time of diagnosis as an independent new prognostic factor in patients with AML and ALL is guiding for treatment selection and may contribute to treatment success rates and may be a clue for new targeted therapies. The aim of this study was to determine whether bone marrow fibrosis at the time of diagnosis can be used as an independent prognostic factor in acute leukemia (AML and ALL) patients followed up in the hematology clinic of our hospital.

Materials and methods: Our study included 82 patients diagnosed with acute leukemia and treated and followed up in the Hematology Clinic of Istanbul Training and Research Hospital between January 2014 and March 2019. Of these patients, 60 were diagnosed with AML and 22 were diagnosed with ALL. The data were analyzed retrospectively by scanning the hospital electronic information management system, the death notification system of the Ministry of Health, and the patient files. The patients' sex, blood count and LDH values at the time of diagnosis along with bone marrow biopsy reticulin fiber grades were examined. In addition, according to the result of bone marrow biopsy after induction therapy, it was recorded whether there was an induction response or whether recurrence developed during follow-ups. In order to determine the survival, whether the patients were alive was checked through the death notification system.

Results: The patients had reticuline fiber grade 1 and lower than Group I; Grade 2 and above were divided into two groups as Group II. The induction response rate was significantly higher in Group I than in Group II ($p < 0.05$). The mortality rate was significantly higher in Group II than in Group I ($p < 0.05$). The predicted survival was significantly shorter in Group II (5.23 months) than in Group I (12.80 months).

Conclusion: The utility of the degree of bone marrow fibrosis at the time of diagnosis, which can be detected by an easily performed staining procedure, as an independent new prognostic factor in acute leukemias is guiding for treatment selection and may contribute to treatment success rates and may be a clue for new targeted therapies.

Key words: Acute leukemia, Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Acute myeloblastic leukemia (AML), bone marrow fibrosis, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemi myeloid ve lenfoid hematopoezisin spesifik bir evrede duraklama göstermesi (olgunlaşma defekti) ile gelişen anormal progenitor hücrelerin sınırsız proliferasyon (klonal ekspansiyon) yeteneği kazanması sonucu ortaya çıkan heterojen bir grup hastalığın ortak ismidir. Köken aldığı seriye göre akut myeloid ve akut lenfoblastik lösemi isimlerini almaktadır. Lösemi tüm dünyada görülen bir hastalıktır ve ülkelerin yıllık mortalite hızları 100.000'de 3-7 arasında oynamaktadır. Mortalite en çok İskandinav ülkeleri ve İsrail'de, en düşük ise Japonya'dadır(1). Amerikan Kanser Cemiyeti her yıl 60,000 kişinin herhangi bir lösemi tipine uyar yeni tanı aldığını ve bunlardan yaklaşık 24.400'nün bu hastalıktan kaybedileceği tahmininde bulunmuştur.

Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında prognostik önemi olan klinik ve laboratuvara ilişkin çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bunlar yaş, immünofenotip, sitogenetik ve laboratuvar değerleri olup tanı anı risk sınıflaması yapmamıza yardımcı olmaktadır. Komorbid hastalıklar, indüksiyon tedavisine verdiği yanıt gibi diğer paramaterler ise prognoz konusunda fikir vermektedir. Yaşam sürelerinin belirgin azaldığı gruplar; yüksek risk grubundakiler, tedavi direnci olan veya nüks ile gelen hastalardır. Bu hasta gruplarının erken öngörülmesi ve buna göre tedavi seçeneklerinin belirlenip kemik iliği nakli uygulanması sağkalım üzerine etkin olacağı aşikardır.

Yapılan çalışmalarda doku fibrozisinin solid tümörlerde hastalık progresyonu ve tedaviye dirençte rol oynadığı gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerden ise primer myelofibroze kemik iliği fibrozisi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Yine esansiyel trombositozda kemik iliği fibrozisi myelofibroze dönüşüm riski, majör kanama ve tromboz riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. AML hastalarında kemik iliği fibrozisinin sağkalımı kötüleştirdiğine dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte erişkin ALL hastalarında ise kemik iliği fibrozisinin hastalık progresyonu üzerine etkisi net gösterilememiştir. AML ve ALL hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozisinin bağımsız yeni bir prognostik faktör olarak kullanılması tedavi seçimi konusunda yol gösterici olup tedavideki başarı oranlarına olumlu katkı sağlayabilir ve yeni hedefe yönelik tedaviler için de ipucu olabilir. Bu araştırmadaki amacımız

hastahanemiz hematoloji kliniğinde takip edilen Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozis derecesinin tedavi başarısı ve prognoz üzerine etkisini retrospektif olarak incelemek ve kemik iliği fibrozisinin bağımsız prognostik bir faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT LÖSEMI

2.1.1. Tanım

Akut lösemiler, neoplastik transformasyon sonucu daha olgun hücrelere farklılaşma kapasitesi azalmış hematopoetik öncül hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Aşırı çoğalma kabiliyeti olan lösemik hücreler kemik iliği ve periferik kanda izlenebileceği gibi bazen dokularda birikimi görülebilir. Lösemik hücrelerin kemik iliğinde olgun hücrelerin yerini alması anemi, trombositopeni, nötropeni ilişkili artmış enfeksiyon riski gibi çeşitli sistemik sonuçlara sebep olur(1). Akut lösemiler köken aldıkları blastik hücrelere göre akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak iki ana grupta değerlendirilmekte olup nadiren bifenotipik lösemi olarakta tanımlanmaktadır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Lösemi tüm dünyada görülen bir hastalıktır ve farklı ülkelerde yıllık mortalite hızları 100.000'de 3-7 arasında değişmektedir. Mortalite en çok İskandinav ülkeleri ve İsrail'de, en düşük ise Japonya'dadır(2). Amerikan Kanser Cemiyeti her yıl 60,000 kişinin herhangi bir lösemi tipine uyan yeni tanı aldığını ve bunlardan yaklaşık 24.400'nün bu hastalıktan kaybedileceği tahmininde bulunmuştur. Amerika'da lösemi ölümlerinin % 50-60'ı akut lösemilere bağlıdır(3). Akut lösemiler alt tiplerine göre epidemiyolojik farklılıklar göstermektedir.

Akut myeloid lösemi erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup bu yaş grubundaki vakaların yaklaşık yüzde 80'ini oluşturmaktadır (3). Buna karşılık 10 yaşından küçük çocuklarda akut lösemilerin yüzde 10'undan azını oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, insidans 3-5/100.000 vaka olarak bildirilmektedir. Yetişkinlerde, tanıdaki medyan yaş yaklaşık 65 yıldır. Erkek: kadın oranı yaklaşık 5:3'tür. Bu insidans, farklı ırklardan insanlar arasında benzerdir (3).

Dünyada ALL 'nin tahmini yıllık insidansı 1-5 /100.000 olup bu ALL vakalarının üçte ikisinden fazlası B hücre fenotipindedir. B-ALL, öncelikle 6 yaşından küçük çocuklarda meydana gelen hematolojik malignitelerin %75'ini oluşturur. 60 yaşından büyük erişkinlerde ikinci bir pik yapar(4,5). B-ALL

erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. B-ALL insidansı beyaz ırkta siyah ırktan üç kat daha fazla görülmektedir (6).

2.1.3 Etiyoloji

Akut lösemi etiyojisi kesin olarak aydınlatılamamakla beraber birçok genetik ve çevresel faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Down sendromu, Klinefelter sendromu, ataksi telenjektazi, Shwachman sendromu, Kostman sendromu, Nörofibromatoz, Fankoni anemisi, Li-Fraumeni sendromu gibi genetik hastalıklar çocukluk çağında AML oluşumu için önemli risk faktörlerindedir. Erişkinlerde radyasyon maruziyeti AML gelişme riskini arttırmaktadır. Etiyolojide rol alan kimyasal ajanlardan en iyi bilinenleri benzen, tarım ilaçları ve sigaradır. Lösemi dışı maligniteler nedeniyle kullanılan kemoterapötik ajanlar da lösemi etiyojisinde rol oynamaktadır. Özellikle alkilleyici ajan kullanılan hastalarda sekonder AML sıklığında artış görülmüştür. AML riskini arttıran bir diğer kemoterapötik ajan ise topoizomeras II inhibitörleridir. Alkilleyici ajanlardan farklı olarak daha kısa sürede lösemiye neden olabilmektedir. Ayrıca Hodgkin hastalığı, multipl myelom, kronik lenfosit lösemi, miyelodisplastik sendrom, over kanseri, diğer tip kanserler zemininde sekonder AML ortaya çıkabilmektedir(7, 8).

ALL için risk faktörleri arasında ileri yaş (> 70 yaş), radyasyon ve tarım ilaçlarına maruziyet sayılabilir (9). Epstein-Barr virüsünün yetişkin B hücreli ALL ile insan T-lenfotropik virüs tip 1'in yetişkin T-hücresi lösemi/lenfoma etiyojisinde rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca insan immün yetmezlik virüsü ile lenfoproliferatif hastalıklar arasında bir ilişki saptanmıştır. Fetal çevrenin pediatrik ALL gelişiminde hayati bir rol oynadığı düşünülmektedir. Patojen maruziyeti erken çocukluk döneminde arttıkça, ALL'ye yol açan lenfoid proliferasyonda bir artış vardır(9,10).

2.1.4 Sitogenetik

Akut lösemiler biyolojik, fenotipik ve genotipik heterojenite ile karakterizedir. Sitogenetik ve moleküler yöntemlerin gelişmesiyle birlikte lösemilerin bazı genetik mekanizmalarını ortaya çıkarmak mümkün olmuştur(11). Sitogenetik analiz, yeni tanı almış veya şüpheli akut lösemili tüm hastaların değerlendirilmesinde önemli bir bileşendir ve en değerli prognostik belirleyicilerden biri olarak kabul edilir. Akut lösemili hastaların çoğunda malign hücreler rastgele olmayan, edinilmiş klonal

kromozomal anormalliklere sahiptir. Spesifik sitogenetik anomaliler prognostik ve terapötik öneme sahiptir ve bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(12).

AML hastalarının %50-60'ında resiprokal translokasyon, inversiyon, insersiyon, delesyon, trizomi ve monozomiler gibi kromozomal anomaliler vardır(13). En sık görülen anomaliler t(8;21), inv(16)(p13.1q22), t(15;17) ve 11q23'tür(14). Myeloid öncül hücrelerin normal maturasyonunu değiştiren t(8;21) ve t(15;17), kimerik proteinlerin (RUNX1-RUNX1T1 ve PML-RARA gibi) oluşmasına sebep olmaktadır(15). AML pratiğinde NPM1, CEBPA, KIT, FLT3 mutasyonları ön plandadır. DNMT3A ve RUNX1 genleri yakın gelecekte AML'de tedaviyi yönlendirmede önem kazanacak gibi görünmektedir(14).

Akut lenfoblastik lösemi, heterojen bir genetik yapıya sahiptir; yapısal kromozomal anomaliler yanı sıra risk sınıflamasını yönlendiren ve tedaviyi belirleyici pek çok DNA mutasyonu taşır. Sitogenetik analiz ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler sitogenetik çalışmalar, translokasyonlar, inversiyonlar veya delesyonlar gibi sayısal ve yapısal değişiklikler dahil ALL tanı hastalarının yaklaşık % 80'inde genetik değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. WHO 2008 sınıflaması, B-hücreli lösemi/lenfomada, hipodiploidi ve hiperdiploidi içeren başlıca 7 genetik mutasyon tanımlamaktadır: t(9;22) (q34;q11.2) BCR-ABL1, t(v;11q23) MLL mutasyonu, t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), t(5;14) (q31;q32) IL3-IGH, ve t(1;19) (q23;p13.3) E2A- PBX1 (TCF3-PBX1)(16). ALL'de çocuklar ile yetişkinler arasında bazı kromozomal anormalliklerin sıklığında önemli farklılıklar vardır. Örneğin; t(9;22) çocukların yaklaşık %2-5'inde, yetişkinlerin yaklaşık %30'unda saptanır. t(12;21) ise yetişkinlerin sadece %3'ünde görülmesine karşın B-ALL'li çocukların yaklaşık %25'inde görülür(17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında t(8;14)(q24;q32) içeren Burkitt lenfomada ALL grubuna dahil edilmiştir. Burkitt lenfomada t(8;14)(q24;q32) %85 oranında en sık görülen translokasyondur. T hücre lösemisi de heterojen bir genetik yapı yansıtır; transkripsiyon faktörlerini ilgilendiren mutasyonlar ön plandadır: TRA(14q11), TRB(7q34-35), TRG(7p15) ve TRD (14q11). Pek çok gen mutasyonu ALL'nin prognoz ve tedavisinde belirleyici olmaktadır(16).

2.1.5 Sınıflandırma

Akut lösemiler ilk olarak 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz bir grup hematolog tarafından akut lösemi Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflaması ile gruplandırılmıştır. Bu sınıflamada akut lösemiler morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre sınıflandırılmıştır(18). Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin bariz bir hale gelmesi ve bunların prognostik öneme sahip olduğunun anlaşılması üzerine bu yeni gelişmeler doğrultusunda yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. 2001 yılında DSÖ akut lösemiler için yeni bir sınıflama yapmıştır. DSÖ sınıflamasının FAB sınıflamasından farkı; morfolojik kriterlerin yanında, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler biyolojik özelliklerle birlikte klinik bilginin de göz önüne alınarak yapılmış olmasıdır. En önmeli farklardan birisi akut lösemi tanısı için blastik hücre sayısı %30'dan %20'ye indirilmesidir. Ayrıca nadir lösemi tipleri de sınıflandırmaya dahil edilmiştir(19). DSÖ'nün yapmış olduğu sınıflama 2008(20) ve son olarak da 2016 yılında revize edilmiştir(21). DSÖ'nün 2016 akut lösemi sınıflaması ile ilgili son güncellemesi tablo 1'de özetlenmiştir(21).

Tablo 1: DSÖ 2016 akut lösemi sınıflaması(21)

Akut miyeloid lösemi ve AML ilişkili neoplazmlar
Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML <ul style="list-style-type: none">▪ AML t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 mutasyonu ile birlikte olan AML▪ inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ile birlikte olan AML▪ PML-RARA ile birlikte olan akut promiyelositik lösemi▪ t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML▪ t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML▪ inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte olan AML▪ t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML (megakaryoblastik)▪ NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML▪ Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte olan AML
Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML
Tedavi ilişkili AML

<p>AML, NOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimal diferansiyasyon gösteren AML ▪ Matürasyonu olmayan AML ▪ Matürasyonu olan AML ▪ Akut miyelomonositik lösemi ▪ Akut monoblastik/monositik lösemi ▪ Saf eritrolösemi ▪ Akut megakaryoblastik lösemi ▪ Akut bazofilik lösemi ▪ Miyelofibrozis ile birlikte olan akut panmiyeloz
<p>Miyeloid sarkom</p>
<p>Down Sendromu ilişkili miyeloid proliferasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geçici anormal miyelopoez ▪ Down Sendromu ilişkili miyeloid lösemi
<p>Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm</p>
<p>Belirsiz serili akut lösemiler</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akut indifferansiye lösemi ▪ Miks fenotipik akut lösemi (MPAL) t(9;22)(q34.1;q11.2) ile birlikte olan; BCR-ABL1 ▪ MPAL t(v;11q23.3); KMT2A rearranged ile birlikte olan ▪ MPAL, B/myeloid, NOS ▪ MPAL, T/myeloid, NOS
<p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma</p>
<p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR-ABL1 ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(v;11q23.3); KMT2A reanjmanı ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, hiperdiploidi ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, hipodiploidi ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 ile birlikte olan</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL1 benzeri (geçici bir tanım)</p> <p>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, iAMP21 ile birlikte olan (geçici bir tanım)</p>
<p>T-lenfoblastik lösemi/lenfoma</p>
<p>Erken T-hücre prekürsör lenfoblastik lösemi(geçici bir sınıf)</p> <p>Doğal öldürücü (NK) hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (geçici bir sınıf)</p>

2.1.6 Klinik

Hastalar genellikle birkaç hafta içerisinde başlayan ve spesifik olmayan şikayetlerle hastaneye başvururlar. Semptomlar lösemik hücrelerin kemik iliğinde anormal çoğalması sonucu kemik iliği baskılanmasına ve infiltratif hastalığa bağlı olarak gelişir. Anormal kilo kaybı, kolay yorulma ile sitopeni (anemi, nötropeni ve trombositopeni) ilişkili komplikasyonlar; solukluk, halsizlik, hemorajik bulgular (dişeti kanaması, ekimoz, burun kanaması, menoraji vb.), şiddetli enfeksiyonlar ve buna sekonder ateş gibi semptomlar görülür(22,23). İnfiltratif hastalık ise kemik ve eklem ağrısı, hepatosplenomegali ve lenfadenomegali ile kendini gösterir. Dişeti hipertrofisi ve derinin lösemik infiltrasyonu daha çok monositik veya miyelomonositik bileşenli AML'li hastalarda bulunur(24,25). Kloroma olarak da bilinen miyeloid sarkom, normal dokuda tahribata veya kompresyona neden olabilecek kemik iliği dışında herhangi bir lokalizasyonda görülebilen miyeloid blastların oluşturduğu bir tümördür. Miyeloid sarkom en yaygın olarak ciltte görülmekle birlikte kemikte ve organlarda da yerleşebilir. Kemik iliği hastalığı ile aynı anda veya nadiren de öncesinde veya kemik iliği remisyonunda iken tek başına ortaya çıkabilir(26).

AML tanılı hastalarda beyaz küre sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den ($100,000/microL$) daha büyük olması hiperlökositoz olarak tanımlanır. Aşırı derecede yükselmiş blastik hücre sayısı ve azalmış doku perfüzyon belirtileri ile karakterizedir. Yine blastların artmasına bağlı perivasküler infiltrasyon ve damar duvarı zayıflığı sebebiyle hemorajik olaylar olabilir. Klinik olarak, lösemi ve hiperlerlökositozlu bir hastada solunum veya nörolojik rahatsızlık ile karşılaşıldığında ampirik olarak lökostaz teşhisi konulur. Lökostaz tedavisinde hızlı hareket edilmezse, ölüm oranı yaklaşık %20-40'tır(27, 28).

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) tüm lösemi alt tiplerinde görülebilir. Ancak akut promyelositik lösemili hastalarda özellikle öne çıkan bir özelliktir(29). Bu hastaların tedavisinde yakın hemostaz, fibrinojen takibi yanında gereğinde replasman desteği vermek gerekmektedir.

Merkezi sinir sistemi, ALL'nin özel alanlarından biridir ve hastaların yaklaşık % 5-8'i baş ağrısı, kusma, uyuşukluk ve ense sertliği gibi artmış kafa içi basıncı ile ilişkili semptomlarla başvurabilirler(30). Nadiren kranial sinir anormallikleri ile

ortaya çıkabilir(31). AML'de ise merkezi sinir sistemi tutulumu nadirdir ve asemptomatik hastalar için rutin değerlendirme önerilmemektedir(29). Lösemik hücrelerin eklemlerin sinovyal zarını infiltre etmesi sebebiyle multipl kemik ve eklem ağrıları ALL'de sık görülür. ALL'deki bu kemik ağrıları çocukta romatizmal ateş veya romatoid artrit ile karışabilir(32). Eklem ağrıları AML'de daha nadir görülmektedir. ALL'li hastalarda hepatomegali, splenomegali ve lenfadenomegali görülebilir(10). Testis, deri veya mediastende (özellikle T hücreli ALL'de) ekstramedüller tutulumlar da görülebilir(32). ALL tanılı hastalarda şiddetli nötropeni enfeksiyonlara ve enfeksiyona bağlı ölüme neden olabilir(33).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Her ne kadar periferik kan yayma incelemesiyle akut lösemilerin ön tanısı konulabilse de kesin tanı için genellikle yeterli kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi incelemesi gerekir. Tanı için morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik, sitogenetik ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), floresans in situ hibridizasyon (FISH) ile moleküler genetik çalışmalar yapılmalıdır(34, 35).

AML'de tanı sırasında yapılması önerilen testler(28):

- Tam kan sayımı, periferik yayma ve formülasyon
- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi
- Periferik kan ve/veya kemik iliği aspiratlarının immünofenotipleme
- Sitogenetik ve moleküler analiz (FISH ve PCR teknikleri)
- Karaciğer ve böbrek parametreleri dahil olmak üzere biyokimyasal testler, idrar analizi, hepatit belirteçleri ve HIV
- Kan grubu
- Pıhtılaşma profili
- Kadınlarda gebelik testi, sperm veya yumurta saklatılması konularında bilgilendirme
- Akciğer grafisi, EKG(Elektrokardiyografi) ve EKO(Ekokardiyografi) yapılması
- Demografik ve medikal öykü, kanama öyküsü, detaylı aile öyküsü
- Performans durumu (ECOG(Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu)/DSÖ skoru)
- HLA tiplendirme ve donör taraması (Allojenik nakil planlanan hastalarda)
- Lomber poksion (semptomu olan ve yüksek riskli olan hastalarda)

Kemik iliği aspirasyonunda (≥ 500 hücre sayılması) veya kanda (≥ 200 hücre sayılması) blast oranının %20'den fazla olması tanı koydurucudur. Ancak t(8;21),

t(15;17), in(16) veya t(16;16) gibi genetik anormallikler saptandığında ve miyeloid sarkomada blast oranından bağımsız olarak AML tanısı konulur(1). Sitogenetik analiz ile C-KIT, FLT3-ITD, NPM, CEBPA mutasyonlarının saptanması prognozu belirlemede önemlidir ve tedavi yaklaşımına da yol göstericidir.

ALL tanısı ise kemik iliğinde veya çevre kanında lenfoblast oranının %20'yi aşması ile konur. Lenfoblastların immünofenotiplendirme yöntemiyle B veya T hücre serisine ait olup olmadıkları belirlenir. Blastik hücrelerin T ya da B hücre serisine ait olmasını göstermekte anahtar rol oynar. B lenfoblastlar CD19, sitoplazmik CD79a ve CD22 için hemen hemen her zaman pozitifdir. Ayrıca B lenfoblastlar, CD3 (T hücre antijeni) için negatif ve miyeloperoksidaz (MPO) için negatif olmalıdır. T lenfoblastlar ise sitoplazmik veya yüzey CD3 için pozitif, B hücre antijenleri ve MPO için negatiftir(32).

ALL'de tanı sırasında yapılması önerilen testler(33):

- Çevre kanı ve kemik iliği incelemesi
- İmmünofenotipleme
- Sitogenetik ve moleküler analiz (FISH ve PCR)
- Ph, t(4;11), t(1;19) ve diğer yüksek riskli sitogenetik belirteçlerin araştırılması
- Serebrospinal sıvı incelemesi
- Minimal kalıntı hastalığı için çalışmalar

2.1.8 Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Faktörler

Akut lösemi tanısı alan hastaların yönetimi için prognozun doğru bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Hastalar prognostik faktörlere göre standart risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılmakta ve hekim bu bilgiler doğrultusunda standart veya artan tedavi yoğunluğu, konsolidasyon kemoterapisi veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonu arasında karar vermektedir(36).

Akut myeloid lösemili hastaların tedaviye yanıtı ve genel sağkalımı heterojendir. Yaş, performans durumu ve karyotip gibi hasta ve tümör özelliklerine ilişkin bir takım prognostik faktörler tanımlanmıştır. Kötü prognostik faktörler; erken ölümün temel belirleyicileri olan ileri yaş ve kötü performans durumu ile dirençli hastalık veya erken nüksün daha iyi belirleyicileri olan hastalığa ait sitogenetik ve moleküler değişiklikler, radyasyon ve sitotoksik kemoterapi öyküsü, myelodisplazi ya da myeloproliferatif hastalık öyküsüdür. İleri yaş tanımı değişkendir. Literatürde

55, 60 ve 65 yaş üzerini ileri yaş hasta grubu olarak kabul eden çalışmalar bulunmaktadır(37). Takvim yaşı, tek başına yaşlı bir hastaya potansiyel olarak iyileştirici tedavi vermemek için bir neden olarak kabul edilmemelidir. Yaşlı bir hastanın performans durumunu değerlendirerek tedaviye karar vermek en doğru yaklaşımdır. Hastanın performans durumunu belirlemek için yaygın olarak Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu kullanılmaktadır. ECOG performans skorlaması özellikle ilk 30 gün içerisindeki mortalite üzerine etkilidir(37).

Tablo 2: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu(ECOG) performans skorlaması(38)

	Normal aktivite
	Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var,ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor ancak herhangi bir işte çalışmıyor. Gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalyede oturuyor.
	Kendi bakımını yapamıyor,tam olarak yatağa bağımlı

Her ne kadar klinik faktörler tedaviyi yönlendirmede önemli bir role sahip olsa da sitogenetik değişiklikler AML'de remisyon ve sağkalım üzerine güçlü prognostik faktör oluşturur(36). Avrupa Lösemi Net(ELN) AML'de genetik faktörlere göre yaptığı sınıflandırmayı en son 2017'de güncellemiştir(28). Yaş arttıkça olumsuz sitogenetik anormalliklerin insidansının arttığı tespit edilmiştir(28).

Tablo 3: 2017 ELN AML'nin genetik olarak risk sınıflandırması(28)

Risk Kategorisi	Genetik Anormallik
İyi risk	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH1 Normal karyotip, NPM1 mutasyonu (FLT3ITD mutasyonu olmaksızın) Normal karyotip, CEBPA mutasyonu
Orta risk	<ul style="list-style-type: none"> NPM1 ve FLT3 mutasyonu olması NPM1 ve FLT3 mutasyonu olmaması veya FLT3'ün düşük pozitif olması t(9;11)(p22;q23);MLL3-MLL Kötü ya da iyi olarak tanımlanamayan diğer sitogenetik anormallikler

Kötü risk	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A yeniden dizilimi t(9;22)(q34.1;q11.2);BCRABL1 inv(3)(q21.3q26.2)veya t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2,MECOM(EVII) -5 veya del(5q)-7; -17/abn(17p) Karmaşık (≥ 3 anormal klon) karyotip monozomal karyotipli Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması RUNX1 mutasyonu ASXL1 mutasyonu TP53 mutasyonu
-----------	---

ALL’de prognoz yaş, klinik özellikler ve sitogenetik özellikler ile ilişkilidir. Tanı anında hastanın risk grubunun belirlenmesi uygun tedavi seçimi için önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrası akım sitometri ile saptanan minimal rezidü hastalık düzeyinin %0.01 ve üzerinde olması oldukça prognostiktir ve nüks oranları ile koreledir. Tablo 4’te ALL’de risk sınıflaması gösterilmiştir(39).

Tablo 4: Erişkin ALL’de Risk Sınıflaması(39)

Risk Faktörü	Standart Risk	Yüksek Risk
Yaş	<35	≥35
Sitogenetik		<ul style="list-style-type: none"> Ph/BCR-ABL(+) t(4;11)/ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
İmmunfenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Beyaz Küre Sayısı	≤30.000/μL(B kökenli) ≤100.000/μL (T kökenli)	>30.000/ μL (B kökenli) >100.000/ μL (T kökenli)
Tam yanıt zamanı	≤ 4 hafta	>4 hafta
İndüksiyon Sonrası MRH	< %0.01	≥ %0.01

2.1.9 Tedavi

2.1.9.1 Akut Myeloid Lösemi Tedavisi

Uygun tedavi seçimi için, prognozu değiştirebilecek veya komplikasyon yönetimi ile ilgili klinik bulguları ve komorbid durumları tanımlamak için ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene yapılmalı ve prognostik faktörleri değerlendirmek için spesifik laboratuvar bulguları (sitogenetik ve moleküler özellikler) incelenmelidir.

Ayrıca yaşlı veya zayıf bireylerde; performans durumu ve bilişsel işlev düzeyinin belirlenmesi de önemlidir. Genel olarak AML tedavisi iki aşamaya ayrılır; remisyon indüksiyonu ve remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi(40).

2.1.9.1.1 Remisyon İndüksiyon Tedavisi

Daha genç, tıbbi olarak kemoterapiye uygun yetişkinlerde AML tedavisi genellikle yoğun remisyon indüksiyon kemoterapisi ile başlar. İndüksiyonda standart tedavi olarak 3+7 (3 gün kısa süreli idarubisin ya da daunorubisin infüzyonu ve 7 gün sürekli sitarabin infüzyonu) kemoterapi protokolü uygulanmaktadır. Bu tedavi, normal kan sayımlarının düzelmesi, hastalığın ve tedavisinin komplikasyonlarının yönetimi için en az 3-4 hafta hastanede kalmayı gerektirir. Hastanın ek hastalıkları ve performansın durumuna göre bazen 2+5 şeklinde de verilebilir(40).

İndüksiyon kemoterapisi, öncelikle hematopoetik ve gastrointestinal sistemler için oldukça toksik olabilir ve sitopeniler, enfeksiyonlar, kanama, pıhtılaşma anormallikleri, tümör lizis sendromu, elektrolit dengesizlikleri ve diğer komplikasyonların dikkatlice izlenmesini ve yönetilmesini gerektirir. Tedaviye bağlı ölüm oranı yaşla birlikte artmaktadır(40).

Akut promyelositik lösemi (APL), biyolojik ve klinik olarak farklı bir AML varyantıdır(21). APL'nin tedavisi de diğer lösemi tiplerine göre farklılık göstermektedir. APL şüphesi varlığında tanı dışlanana kadar oral all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisine hızlı bir şekilde başlanılmalıdır. Klasik tedavi ATRA ve idarubisin veya daunorubisin ± sitarabin tedavisinin beraber verilmesidir. İlk remisyonunda APL'li hastalarda allojeneik kemik iliği naklinin yeri yoktur. APL'de indüksiyon sonrası antrasiklin bazlı konsolidasyon tedavisi verilmelidir. Devamında standart AML tedavisinde yeri olmayan idame tedavisi ile devam edilmektedir(35, 41).

2.1.9.1.2 Yanıt değerlendirme

İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirmesi için indüksiyon tedavisinden sonra 21-28. günler arasında sitopeniden çıkma durumuna göre kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi ile değerlendirilir(40). Mutlak nötrofilin $\geq 1000/\text{mm}^3$ ve trombositin $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olması ve eritrosit transfüzyon bağımlılığının olmaması, kemik iliğinde blast oranının $< 5\%$ olması ve ekstremiteler hastalık olmaması tam remisyon olarak değerlendirilir. İnkomplet hematolojik toparlanmanın eşlik ettiği

tam remisyon ise; mutlak nötrofilin $<1000/mm^3$ veya trombositin $<100.000/mm^3$ olması dışında diğer tam remisyon ölçütlerinin olması durumudur(39). Kısmi yanıt; kemik iliği aspirasyonunda blast oranının % 5-25 arası olması, blast oranının tedavi öncesine göre en az % 50 azalma göstermesi ve tam yanıtın diğer kriterlerinin olmasıdır(28). İki kür yoğun indüksiyon sonrası tam yanıt sağlanamaması primer refrakter hastalık olarak kabul edilir. Tam yanıt sonrasında periferik kanda yeniden lösemik hücre görülmesi, kemik iliği aspirasyonunda blast oranının yeniden $>5\%$ saptanması veya ekstramedüller hastalık görülmesi ise nüks olarak değerlendirilir(28).

Yaşa, hasta seçimine ve çeşitli prognostik özelliklere bağlı olarak, bu tedavi rejimiyle genç yetişkinlerin %60-80'inde tam yanıt elde edilir. Ancak sonrasında nüksler olabilir. Toplam AML hastalarının sadece üçte biri tam yanıt ile sürdürülebilir şekilde tedavi edilebilmektedir. Bazı hastalarda tam remisyon elde etmek için iki indüksiyon kürüne ihtiyaç duyulabilir(40).

2.1.9.1.3 Remisyon Sonrası Tedavi

Remisyon sonrası tedavi verilmediği sürece başlangıçta tam remisyon sağlanan hastaların hemen hemen hepsinde birkaç hafta veya ay içinde nüks beklenir. Remisyon sonrası tedavinin amacı, herhangi saptanamayan bir hastalığı ortadan kaldırmaktır. Remisyon sonrası tedavi seçenekleri konvansiyonel kemoterapi ile konsolidasyon ya da hematopoetik kök hücre nakli ve idame tedavisidir.(40).

AML'nin risk sınıflandırmasına, bireyin tıbbi durumuna ve kök hücre nakli için uygun olup olmaması ile allojenik kök hücre nakli için uygun donör varlığına göre optimal konsolidasyon tedavisine karar verilir(40). Allojeneik kök hücre nakli en etkin tedavi metodu olmasına rağmen transplant ilişkili mortalite ve morbiditenin yüksek olması sebebi ile her hastaya yapılması önerilmez(35,36). Uyumlu kardeş verici allojeneik nakilde her zaman ilk tercihtir. Fakat yüksek riskli durumlarda uygun verici olmaması halinde aile dışı uyumlu verici veya haploidentik nakil ikinci seçenek olarak uygulanabilir(28,35,36)

İyi genetik risk grubundaki hastalarda remisyon sonrası standart tedavi yaklaşımı 3-4 kür yüksek doz sitarabin verilmesidir. İyi risk grubundaki hastalarda allojenik kök hücre naklinin ilk basamak tedavide, yüksek doz sitarabin tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir. Bu grupta kemoterapi ile kür oranı %60-70'tir. Orta

genetik risk grubunda ise transplantasyon riski düşük-orta olan ve insan lökosit antijeni (HLA) tam uyumlu akraba vericisi olanlarda allojenik kök hücre nakli önerilmektedir. Hastanın vericisi yoksa diğer tedavi seçenekleri, 1-2 siklus yüksek doz sitarabin tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli veya 3-4 siklus yüksek doz sitarabin tedavisidir. Kötü genetik risk grubundaki hastalar öncelikle allojenik kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir. Tam uyumlu vericisi ve diğer nakiller açısından şansı yoksa indüksiyon benzeri kombine kemoterapiler ile konsolidasyon veya 1-2 siklus yüksek doz sitarabin sonrası otolog kemik iliği nakli tedavi seçeneklerindedir(39).

Mukozit, venooklüziv hastalık, intersistiyel pnömoni ve enfeksiyonlar allojenik kök hücre naklinin erken dönemde görülen komplikasyonlarıdır(42). Akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHD) relapstan bağımsız olan bir diğer önemli komplikasyondur. Relaps allojenik nakil sonrası en önemli komplikasyondur. Hastalığın biyolojik karakteri ve rezidü hastalık olması relaps riskini arttıran faktörlerdir. Sitogenetik olarak yüksek riskli gruplar, tedavi ilişkili AML ile MDS zemininde gelişen AML de ve rezidü hastalık olması durumunda kök hücre nakli sonrası relaps riski artmıştır. Nakil öncesi konsolidasyon tedavisi relaps riskini azaltmamaktadır ancak nakil öncesi tespit edilebilir minimal rezidüel hastalık relaps riskini arttırmaktadır. Allojenik nakil sonrası relaps olmuş hastada yeni birçok ajana rağmen sağkalım kısadır(43).

Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalara intratekal sitarabin, metotrexate ve deksametazone uygulanır. SSS rekürrensi olan hastalarda, intratekal kemoterapiyle veya intratekal kemoterapi olmaksızın kraniospinal ışınlamanın etkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır(28). Radyoterapi yaşamsal bası yapan ve kalıcı hasar riski olan kloromalarda da kullanılabilir. Radyoterapinin diğer endikasyonları spinal kord basısı, vena cava superior sendromu, mediastinal kitleye bağlı solunum yolu basısıdır(44).

2.1.9.1.4 Yaşlı Hastalarda Akut Myeloid Lösemi Tedavisi

Kardiyak, pulmoner, renal, gastrointestinal, nöropsikiyatrik ve metabolik fonksiyonlarda yaşa bağlı düşüşlerin olması, çok sayıda ciddi komorbiditeye sahip olmaları ve gençlere kıyasla yaşlılarda daha sık olumsuz sitogenetik bulgular saptanması sebebiyle AML'li yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür ve sağ kalım

düşüktür. Yaşlı hastalarda daha kötü prognozun görülmesinin bir diğer sebebi de myelodisplastik sendrom zemininde AML gelişme riskinin yüksek olmasıdır. Ciddi komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda sadece destek tedavisi önerilir(45).

Akut myeloid lösemnin olumlu veya orta prognostik özellikleri olan 60 yaş üstü tıbbi olarak kemoterapiye uygun hastalar için alternatif remisyon indüksiyon rejimleri, düşük yoğunluklu tedaviler veya destekleyici yerine, küratif amaçlı yoğun remisyon indüksiyon tedavisi önerilmektedir. Yoğun remisyon indüksiyon tedavisi için, yedi gün boyunca sürekli infüzyonla sitarabin ile birlikte üç gün boyunca daunorubisin veya idarubisin ("7+3" tedavisi olarak adlandırılır) verilir. Yoğun tedavi böyle hastaların yaklaşık dörtte üçünde tam remisyon sağlayabilir; ortanca genel sağkalım yaklaşık sekiz aydır ve beş yıllık sağkalım % 9-12'dir(46, 47). AML'nin kötü prognostik özelliklerine sahip tıbbi olarak uygun yaşlı hastalar için 7+3 tedavisi, alternatif remisyon indüksiyon rejimleri, diğer düşük yoğunluklu tedaviler veya yalnızca destekleyici bakım yerine lipozomal daunorubisin-sitarabin veya bir hipometileyici ajanlar ile tedavi önerilmektedir. Hipometileyici ajanlar AML'li yaşlı hastalarda remisyon sağlayabilir ve sadece destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında hayatta kalma süresini uzatabilir(48). Kötü prognozlu yaşlı AML hastalarında 7+3 ile yoğun remisyon indüksiyon tedavisinin toksisitesi yüksek, tedaviye yanıt ve sağkalım oranları ise düşüktür. Kötü riskli AML'de yoğun remisyon indüksiyonu üzerine yapılan bir çalışmada remisyon oranı <45%, ortanca sağkalım 5 ay, bir yıllık sağkalım % 28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %36'sının 8 hafta içinde kaybedildiği tespit edilmiştir(49).

2.1.9.2 Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut Lenfoblastik Lösemi tedavisi remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, idame tedavisi ve merkezi sinir sistemi profilaksisinden oluşmaktadır(10).

2.1.9.2.1 İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi tam bir hematolojik remisyona ulaşmak için uygulanır. Vinkristin, antrasiklin, kortikosteroidler ve L-asparaginaz ALL indüksiyon tedavisinin temelidir. Siklofosfomid ya da sitarabin de kullanılabilir. Yetişkin ALL tedavisinde günümüzde yoğun olarak kullanılan ve ALL spesifik tek ilaç olan L-asparaginaz, asparagin düzeyini azaltır. Pegile asparaginaz, daha uzun süre asparagin tüketimi yapması avantajına sahiptir. Kan-beyin bariyerini aşması ve

daha iyi antilösemik etkiye sahip olması sebebiyle steroid olarak deksametazon tercih edilmektedir(33).

Hiper-CVAD (Hiperfraksiyone siklofosomid, vinkristin, doksorobusin, deksametazon), erişkin ALL tedavi rejimlerinden en yaygın kullanılanıdır. Rejimin A kısmında hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon; B kısmında ise yüksek doz metotreksat ve sitarabin vardır(24).

2.1.9.2.2 Konsolidasyon Tedavisi

Konsolidasyon ile amaç indüksiyon tedavisi sonrası kalan lösemi hücrelerinin yok edilmesiyle tedaviyi güçlendirmektir. Yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli, konsolidasyon tedavisi seçenekleridir. Konsolidasyon tedavisinde bir diğer amaç yüksek doz kemoterapi ile SSS gibi riskli bölgelerde etkin ilaç konsantrasyonu elde etmektir. Konsolidasyon tedavisinde de çoğunlukla indüksiyon fazında kullanılan ilaçlar kullanılmaktadır(10,33).

2.1.9.2.3 İdame Tedavisi

İdame tedavisiyle nüksün önlenmesi ve remisyonun uzatılması amaçlanmaktadır. İdame tedavisi genel olarak 6- merkaptopurin ve haftalık metotreksat'ı içermektedir. Ortalama 2-3 yıl devam edilir. Philedelphia kromozomu pozitifliğinde tirozin kinaz inhibitörlerine devam edilmektedir(10,33).

2.1.9.2.4 Santral Sinir Sistemi Profilaksisi

Santral sinir sistemi ALL'nin özel alanlarından biri olduğu için SSS tutulumunu ve nüksleri önlemek için SSS profilaksisi ALL tedavisinde çok önemlidir. İntratekal kemoterapi (intratekal metotreksat ya da intratekal metotreksat-sitarabin-kortikosteroid), sistemik yüksek doz kemoterapi (metotreksat ve/veya sitarabin ile) ve kraniospinal radyoterapi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Nörolojik, bilişsel işlev bozukluğuna ve sekonder kansere yol açabildiğinden radyoterapi daha az tercih edilmektedir(33)

2.1.9.2.5 Yaşa Uyarlanmış Protokoller

Ergen ve Genç Erişkinlerde Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında yaş en önemli prognostik faktörlerden biridir. Artan yaş ile hastalısız sağkalım oranları azalmaktadır. Pediatrik protokoller çeşitli tedavi adımlarında artan bir ilaç yoğunluğu sağlar. 2012 yılında yapılan 2489

genç erişkin ALL hastasının incelendiği bir sistemik derleme ve meta-analizde, pediatrik rejimlerin geleneksel yetişkin kemoterapi rejimlerine göre daha üstün olduğu saptanmıştır(50). Genç erişkin ALL hastaları ile ilgili yapılan yakın tarihli çalışmalarda önceki protokollerde %34-41 olan 5 yıllık sağkalım oranlarının pediatrik protokollerle % 67-78'e yükseldiği görülmüştür(51).

Yaşlı Hastalarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemi insidansı 50 yaşından sonra ikinci pikini yapmaktadır ve görülme sıklığı artmaktadır. Bir yaşlı hasta(55–91 yaş) kohortunda farklı yaklaşımlar uygulanmıştır. Palyatif tedavi alan yaşlı hastalarda tam remisyon oranı % 43, erken ölüm oranı % 24 ve ortalama yaşam süresi de sadece 7 ay bulunmuştur. Buna karşılık, yetişkin ALL için tasarlanmış yoğun kemoterapi alanlarda ise tam remisyon oranı % 56, erken ölüm oranı % 23 ve ortalama yaşam süresi ise 14 ay bulunmuştur(52). Son yıllarda yaşlılara özgü kortikosteroid, vinkristin ve asparaginaza dayanan ve erken tedaviyle ilişkili ölümleri azaltmak için antrasiklin ve alkile edici ajanlardan kaçınan daha az yoğun tedavi protokolleri başlatılmıştır. Yaşlı ALL hastaları (55-81 yıl), için yapılan dokuz prospektif çalışmada bu daha az yoğun protokol ile tam remisyon oranı% 71, erken ölüm% 15 ve ortalama sağkalım da 33 ay olarak tespit edildi. Bu nedenle tüm hastalara yaşlarına ve performans durumuna uygun tedavi seçeneği önerilmelidir(33).

2.1.9.2.6 Ph-Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemi tanılı yetişkinlerin yaklaşık % 20-30'u Ph-pozitif ALL'dir. Ph-pozitif ALL hastalarında tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle tam remisyon oranı yükselmiştir. Günümüzde Ph-pozitif ALL olgularında, indüksiyon tedavisine tirozin kinaz inhibitörü eklenmiştir ve birinci tam remisyondan sonra performansı uygun olan ve HLA uyumlu vericisi olan tüm olgularda allojenik kök hücre nakli önerilmektedir. En fazla klinik deneyim elde edilen tirozin kinaz inhibitörü, imatinibtir(33). Yaşlı Ph-pozitif ALL olgularında, imatinibe kemoterapi ve konsolidasyon eklenen hastalar ile imatinib ve prednizolon içeren protokolleri karşılaştıran geniş çalışmalarda 2 yıllık sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu veriler ışığında yan etki profili düşük ve kolay tolere edilebilen tirozin kinaz inhibitörü ve steroid kombinasyonu uygulanmasının yaşlı hastalarda daha akılcı olduğu düşünülmektedir(53).

2.1.9.2.7 Akut Lenfoblastik Lösemi'de Hematopoetik Kök Hücre Nakli

İlk kür kemoterapi sonrası tam remisyon sağlanan yüksek riskli, nükseden veya refrakter hastalığı olan, uygun vericisi mevcut ve performansı nakil için elverişli olan hastalarda konsolidasyon tedavisi yerine allojeneik hematopoetik kök hücre nakli en uygun tedavi seçeneğidir (10). Bu hastalarda, allojeneik kök hücre nakli ile başarı oranı % 40-50'dir. Genellikle HLA uyumlu kardeş donörü tercih edilir. Yapılan çalışmalarda HLA uyumlu kardeş donörü ile yapılan nakillerde daha az ciddi enfeksiyonlar ve pulmoner komplikasyonların görüldüğü saptanmıştır. Bununla beraber HLA uyumlu kardeş yokluğunda akraba dışı vericiden allojeneik kök hücre nakli kabul edilebilir bir alternatiftir ve HLA uyumlu kardeş nakilleriyle benzer klinik sonuçlara yol açtığı görülmektedir(54). Standart risk grubunda ise hastalar bireysel olarak değerlendirilip yarar-zarar analizi yapıldıktan sonra allojeneik kök hücre nakli yapılıp yapılmamasına kararı verilmelidir. Standard risk ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası minimal kalıntı hastalık saptanması halinde allojeneik nakil yapılabilir. Allojeneik naklin en önemli komplikasyonları; transplantasyonla ilişkili mortalite ve akut ya da kronik graft versus host hastalığıdır(39).

2.1.9.2.8 Yanıt Değerlendirme

Minimal rezidü hastalık ALL'de yanıt değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır. Işık mikroskobu ile kemik iliği, çevre kanı ve BOS'da lösemik hücrelerin tespit edilememesi tam yanıt olarak değerlendirilir. Tam yanıtta kemik iliği blast oranı < % 5'dir. Moleküler tam yanıt ise; tam yanıtta ek olarak duyarlı bir moleküler prob ile minimal kalıntı hastalık tespit edilmemesidir. Moleküler yanıtta (moleküler tam yanıtta daha az) tam yanıt mevcuttur. Ancak düşük miktarda minimal kalıntı hastalık (< % 0.01) ve akış sitometri ile 10^{-3} ve 10^{-4} arası blast saptanması durumudur. Moleküler yanıtızlık; minimal kalıntı hastalık \geq % 0.01 olmasıdır. Tam yanıt devam ediyor ancak moleküler yanıt kaybedilmişse moleküler relaps olarak değerlendirilir. Tam yanıtın kaybedilmesi, kemik iliği blast > %5 olması veya ekstramedüller relaps olması relaps olarak değerlendirilir(33).

2.1.9.3 Akut Lösemilerde Destek Tedavi

Yoğun kemoterapi alan hastaların tedavi yan etkilerinden korunması ve tedaviden maksimum fayda görmesi için destekleyici tedaviler önemlidir. Lüzum

halinde uygun teknikler ile kan ürünlerinin transfüzyonun yapılması, enfeksiyon profilaksisi, tümör lizis profilaksisi, nörolojik değerlendirme, beslenme desteği, akut lösemili hastaların destek tedavisinin önemli parçalarıdır.

Akut lösemi hastalarında kemik iliği yetersizliğine bağlı nötropeni ve buna bağlı oluşan nötropenik ateş, enfeksiyonlar; anemi ve trombositopeni ve buna bağlı kanamalar önemli morbidite ve mortalite sebebidirler. Pansitopeni dönemlerinde trombosit, eritrosit replasman desteği gerekir. Granülosit transfüzyonlarını önermek için ise yeterli bir kanıt bulunmamaktadır. DIC olan vakalarda koagulopatiji düzeltmek için taze donmuş plazma uygulanır. Transfüzyon yapılırken HLA ile ilişkili alloimmünizasyon riskini ve CMV bulaşma riskini azaltmak için lökositten yoksun eritrosit ve trombosit bileşenleri verilmelidir. Hem otolog hem de allojeneik kök hücre alıcıları, transfüzyona bağlı GVHD için risk altındadır. Transfüzyonla ilişkili GVHD'yi önlemenin tek güvenilir yolu gama ışınlamasıdır(28,35).

Akut lösemilerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni de enfeksiyonlardır. Febril nötropenik (mutlak nötrofil sayısı<750-1000/mm³) hastalarda enfeksiyonlar ciddi kabul edilmeli ve ampirik, geniş spektrumlu antibakteriyal antibiotiklerle tedavi edilmelidir. Ateş üç beş gün 39 dereceyi geçerse ve kültürlerde herhangi bir üreme olmazsa Amfotericin B veya Kaspofungin gibi ampirik antifungaller başlanır. Akut lösemilerde antibiyotik profilaksisinin ve fungal enfeksiyonlara yönelik antifungal profilaksinin faydası gösterilmiştir. Profilakside Sulfamethoxazole-trimethoprim (Pneumocystis carinii için), flukonazol, asiklovir ya da valasiklovir (HSV açısından seropozitif olanlar), bazen de siprofloksasin gibi bazı antibiotikler kullanılabilir. Ayrıca HBV DNA, Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) yada Anti-Hbc IgG pozitif saptanan hastalara HBV profilaksisi önerilmektedir. Granülosit koloni stimulan faktör nötropeni süresini kısaltsa da mortalite üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır. AML'deki yeri tartışmalıdır(44,55).

Uzamış nötropenide, iştah azalması ve tekrarlayan mukozitler nedeniyle yüksek kalorili oral destekler yararlıdır. Hastaların bazılarında intravenöz TPN veya nazogastrikle besin desteği gerekir(55).

Tümör lizis profilaksisi hidrasyon ile diürezin sağlanması ve allopurinol, gereğinde rasburikaz gibi hipourisemik ajanların kullanılmasıdır. Lökosit sayısı ve

ürik asit seviyesi yüksek olan ya da renal fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar tedavi başlangıcında rasburikaz açısından değerlendirilmelidir (56,57).

2.2 KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ:

Kemik iliğindeki yapısal fibriller fizyolojik mikro-çevrenin önemli bir parçasıdır ve hematopoetik hücrelerin hayatta kalması, çoğalması için bir destek görevi görür. Kemik iliği, retikülin ve kollajen I / III olmak üzere iki ana tip lifden oluşur. Retikülin fibrozu sıklıkla geri dönüşümlüdür, oysa kollajen birikimi kalıcıdır(58). Kemik iliği biyopsilerinde stromal lifler bir gümüş emdirme yöntemi olan Gomori metodu ile incelenir(59).

Primer myelofibrozu, esansiyel trombositoz, myelodisplastik sendromlar, akut lösemi, kronik lenfositik lösemi, lenfoproliferatif hastalıklar, multipl myelom gibi çok çeşitli hematolojik malign hastalıklarda kemik iliğinde patolojik lif artışı görülmektedir(58). Artan kemik iliği fibrozisinin klinik önemi hala iyi anlaşılmamıştır. Literatürde kemik iliği fibrozisinin ciddiyetini daha kötü prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Kemik iliği fibrozis varlığının primer miyelofibrozuze daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(60). Yine miyelodisplastik sendromda orta-şiddetli fibrozu olan hastalar, ilik fibrozu olmayan hastalardan anlamlı olarak daha kötü sağkalım gösterirler(61). Kronik miyeloid lösemide şiddetli kemik iliği fibrozunun hastaların sağkalımını kısalttığı ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir(62,63). AML hastalarında kemik iliği fibrozisinin bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Erişkin ALL hastalarında ise kemik iliği fibrozisinin hastalık progresyonu üzerine etkisi net gösterilememiştir(64).

Artan kemik iliği fibrozisinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber artan hematopoetik aktiviteye yanıt olarak reaktif bir süreç olduğu düşünülmektedir. Özellikle akut megakaryoblastik lösemi ve primer miyelofibrozu olmak üzere, ilik fibrozisi ile ilişkili çoğu hastalıkta megakrayosit ve trombosit sayısında bir artış gözlenmiştir(65,66). Megakaryositlerden ve trombositlerden salınan sitokinlerin fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini teşvik ettiği düşünülmektedir(58). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ile TGF- β fibroblast büyümesini artırır ve fibroblast kollajen sentezini uyarır. Diğer hücre tipleri,

sitokinler ve büyüme faktörlerinin de olaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir(67,68).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamız retrospektif hastane tabanlı, tek merkezli çalışmadır. Çalışmaya Ocak 2014 ile Mart 2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde AML ve ALL tanısı alıp tedavi ve takibi yapılan hastalar alınmıştır. Hastaların verileri hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden, sağlık bakanlığına ait ölüm bildirim sisteminden ve hasta dosyalarının taranması ile elde edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Morfolojik olarak tanısı konmuş Akut Lösemi (AML ve ALL) hastaları
- Hastanemiz hematoloji servisinde takip ve tedavisi yapılmış olmak
- Hasta kayıtlarının çalışma için gerekli parametreleri karşılaması

Dışlama kriterleri:

- Bifenotipik Lösemi

3.3. HASTA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği tarafından takip edilen akut lösemi (AML veya ALL) tanısı kemik iliği biyopsisi patoloji sonucuyla kanıtlanmış 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bifenotipik lösemi tanılı hastalar dahil edilmemiştir. Dahil olma ve dışlama kriterlerine göre 5 yıl boyunca akut lösemi tanısı almış tüm hasta dosyaları incelendiğinde 82 vaka çalışmamıza uygun görüldü.

Hastaların cinsiyet, tanı anı kan sayımı ve LDH değerleri ile tanı anı kemik iliği biyopsisi retikülin lif derecelerine bakıldı. Ayrıca indüksiyon tedavisi sonrası

kemik iliği biyopsi sonucuna göre indüksiyon yanıtının olup olmadığı, takiplerinde nüks gelişip gelişmediği kaydedilmiştir. Sağkalımın belirlenebilmesi için hastaların yaşayıp yaşamadığı ölüm bildirim sistemi üzerinden kontrol edilmiştir

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Akademik Kurulu tarafından 168 karar no ile 04.03.2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1).

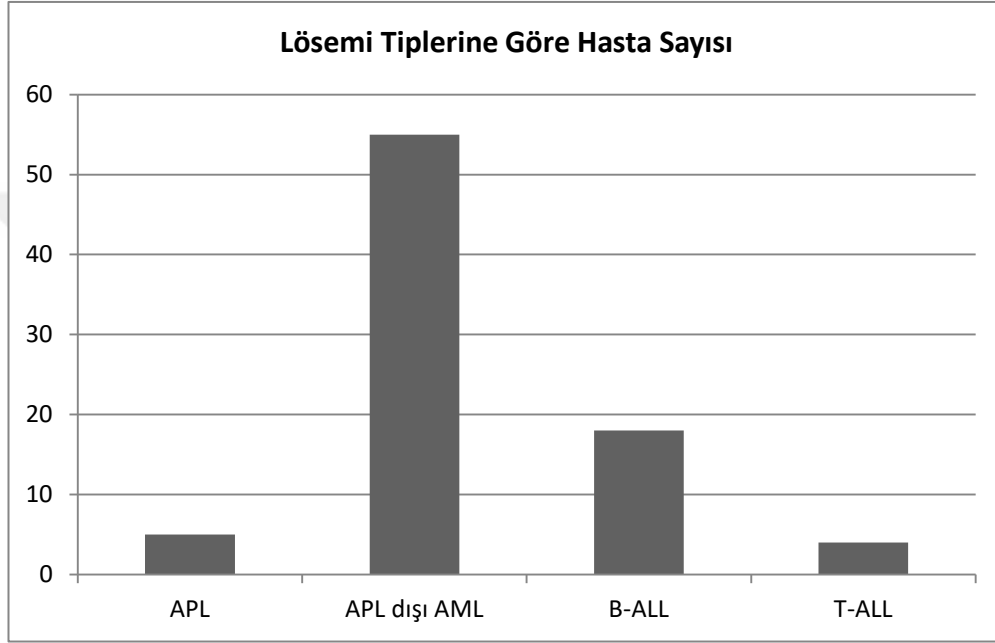
Çalışmamız İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 1798 karar no ile 26.04.2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-2)

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 60 AML, 22 ALL olmak üzere toplam 82 akut lösemi hastası alınmıştır. Akut myeloid lösemi hastalarından 5'i (% 6) akut promiyelositik lösemi (APL), 55'i (% 67) akut promiyelositik lösemi dışı akut miyeloid lösemi (APL dışı AML) idi. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının ise 18'i (% 22) B lenfoblastik lösemi (B-ALL), 4'ü (% 5) T lenfoblastik lösemi (T-ALL) idi. (Şekil 1)



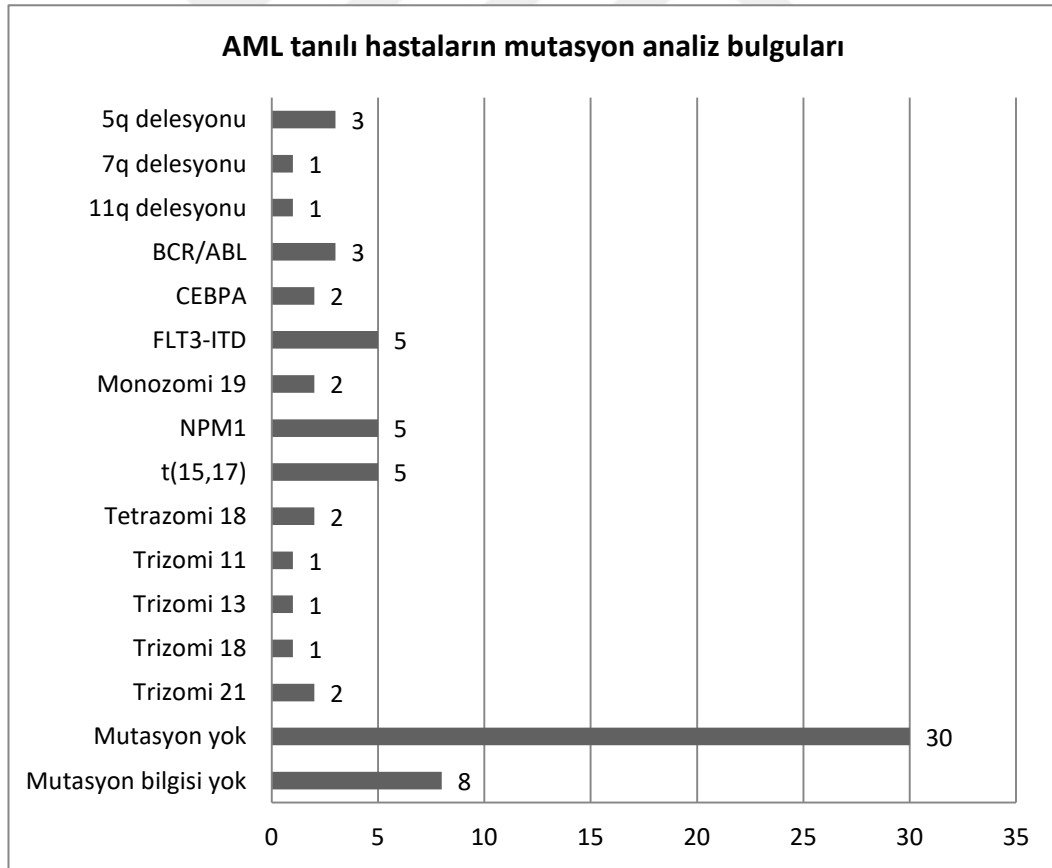
Şekil 1: Lösemi tiplerine göre hastaların sayısı

Hastaların ortalama yaşı 50 yıl (min-maks, 18-76) olup, 29'u (% 35) kadın, 53'ü (% 65) erkek idi. Hastaların tanı anı; ortalama WBC değeri $19.3 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (min-maks; $0.3 \times 10^3 / \text{mm}^3 - 570.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$), ortalama hemoglobin değeri 8.5 g/dl (min-maks; 5 g/dl-15,5 g/dl), ortalama trombosit değeri $41.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (min-maks; $2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3 - 354.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$), ortalama LDH değeri 474.5 U/L (min-maks; 135.0 U/L-4945 U/L) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri tablo 5'de özetlenmiştir.

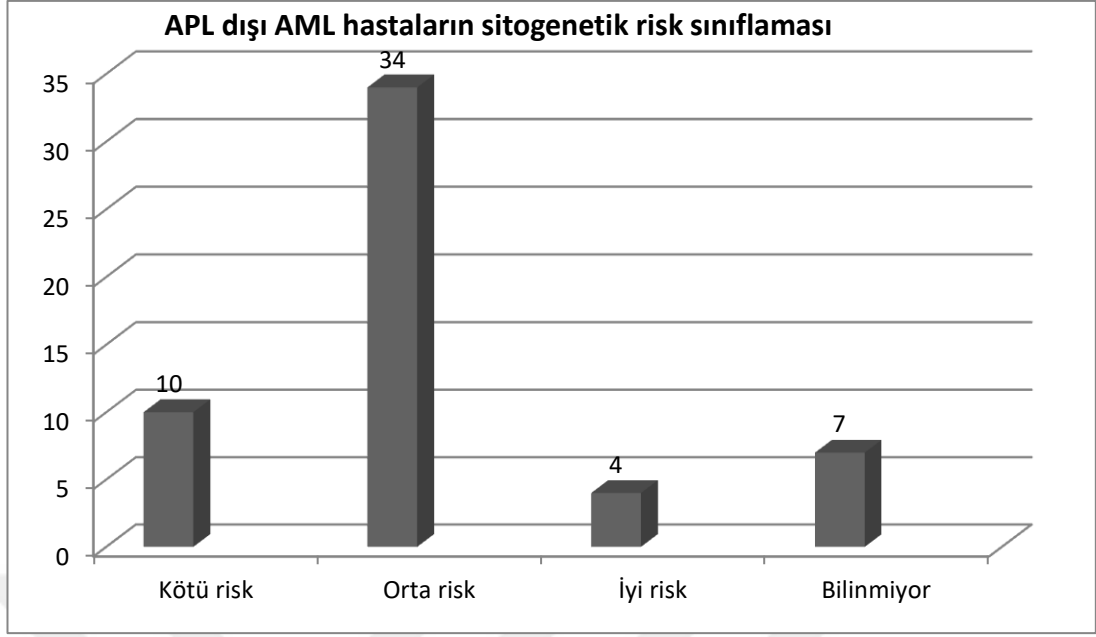
Tablo 5: Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı (n)	82
Ortanca yaş (min-maks)	50 (18-76)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	29 (% 35)
Erkek	53 (% 65)
Akut lösemi alt tipi, n (%)	
ALL	22 (% 27)
AML	60 (% 73)
Tanı anı WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$, ortanca (min-maks)	19.3 (0.3 –570.0)
Tanı anı hemoglobin, g/dl, ortanca (min-maks)	8.5 (5–15,5),
Tanı anı trombosit, $\times 10^3/\text{mm}^3$, ortanca (minmaks)	41.5 (2.0-354.0)
Tanı anı LDH, U/L, ortanca (min-maks)	437 (114-3859)

AML’li hastaların %36’sında sitogenetik anormallik saptanmıştır. AML tanılı hastaların mutasyon analiz bulguları ve APL dışı AML hastalarının sitogenetik risk sınıflaması şekil 2 ve şekil 3’te verilmiştir.



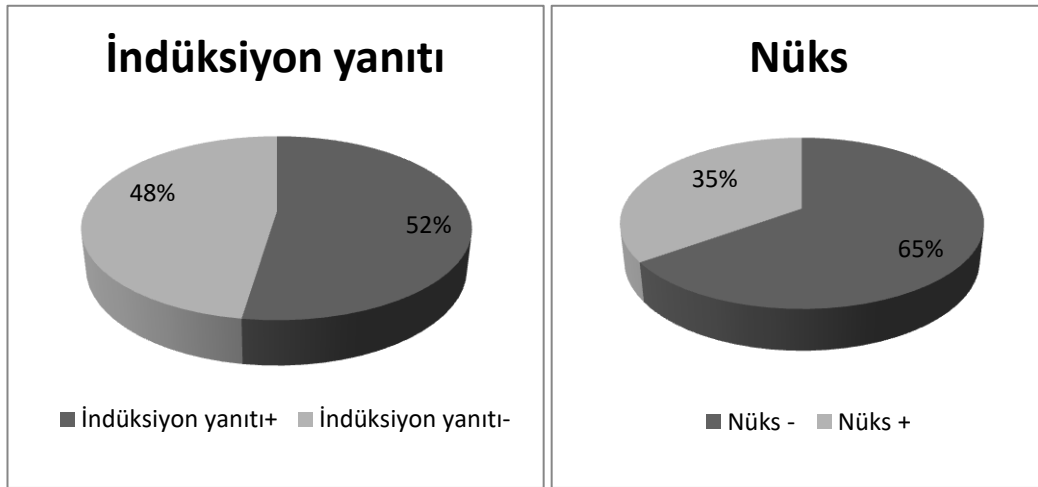
Şekil 2: AML tanılı hastaların mutasyon analiz bulguları



Şekil 3: APL dışı AML hastaların sitogenetik risk sınıflaması

Çalışmamızdaki hastaların 47'sine (% 57) 3+7, 3'üne (% 3,6) 3+5 (ya da 2+5), 22'sine (% 26) Hiper-CVAD, 3'üne (% 3,6) ATRA+idarubisin kemoterapi protokolü uygulandı. 7 (%1) hastaya ise komorbiteleri ve genel durum bozukluğundan dolayı indüksiyon tedavisi verilemedi.

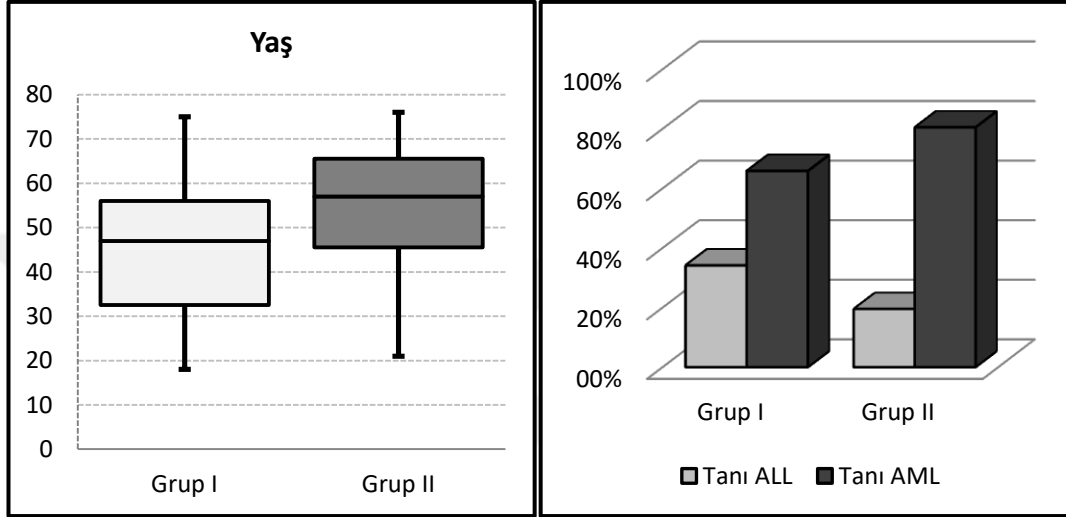
Hastaların % 52.4'ünde indüksiyon yanıtı alındı, % 47.6'sında ise indüksiyon yanıtı alınmadı. İndüksiyon yanıtı alınanların % 65.1'inde nüks görülmezken % 34.9'unda nüks görüldü. (Şekil 4) Hastalar ortalama 4,8 ay (min-maks 4 gün- 44,8 ay) takip edilmişti.



Şekil 4: Hastaların indüksiyon yanıtı ve nüks oranları

Çalışmamızda hastalar retikülün lif derecelerine grade 1 ve daha düşük dereceliler grup I; grade 2 ve üzeri olanlar ise grup II olarak belirlenmiştir.

Grup II de hastaların yaşları grup I den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup I ve grup II arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I ve grup II arasında tanı dağılımı (AML veya ALL) anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Şekil 5)



Şekil 5: Grupların yaş ve tanı dağılımı (AML veya ALL) açısından kıyaslanması

Grup I ve grup II arasında tanıda WBC değeri, Hgb değeri, PLT değeri, LDH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

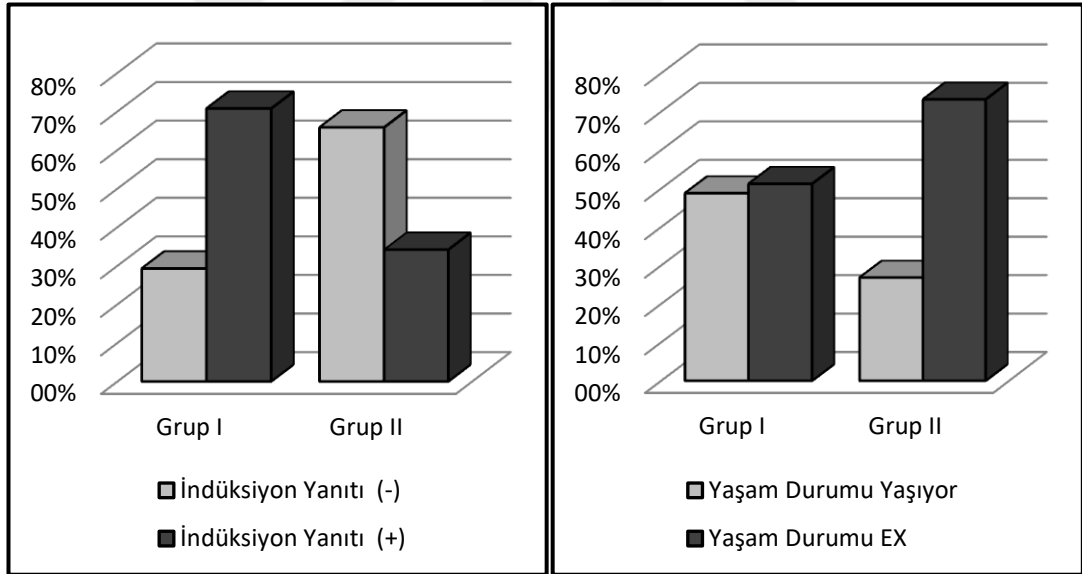
Tablo 6: Grup 1 ve Grup 2 'deki hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Yaş (ortanca)	47	57	0.002
Cinsiyet(%)			
Kadın	%39	%31	0.488
Erkek	%61	%68	
Tanı(%)			
ALL	%34.1	%19.5	0.135
AML	%65.9	%80.5	
Tanı anı WBC ($\times 10^3 / \text{mm}^3$, ortanca)	23.2	12.7	0.166
Tanı anı hemoglobin (g/dl)	8.2	8.8	0.241
Tanı anı trombosit ($\times 10^3 / \text{mm}^3$, ortanca)	38.0	50.0	0.882
Tanı anı LDH (U/L, ortanca)	601	408	0.209

Grup I de indüksiyon yanıt oranı grup II den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup I de takipte nüks oranı grup II den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup II de ölüm oranı grup I den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup I ve grup II arasında takip süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7), (Şekil 6 ve şekil 7)

Tablo 7: Grup I ve Grup II'nin indüksiyon yanıtı, yaşam durumu ve takip süresi açısından kıyaslanması

		Grup I		Grup II		p		
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan			
İndüksiyon Yanıtı	(-)	12	29.3%	27	65.9%	0.001 ^{x²}		
	(+)	29	70.7%	14	34.1%			
Nüks	(-)	16	55.2%	12	85.7%	0.049 ^{x²}		
	(+)	13	44.8%	2	14.3%			
Yaşam Durumu	Yaşiyor	20	48.8%	11	26.8%	0.040 ^{x²}		
	EX	21	51.2%	30	73.2%			
Takip Süresi		11.8 ± 12.0		5.9	7.8 ± 9.2		3.4	0.064 ^m

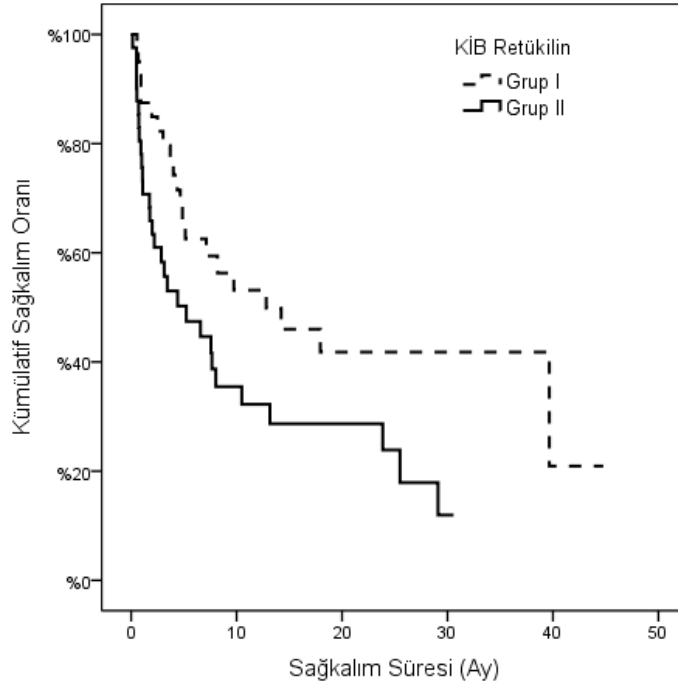


Şekil 6: Gruplar arası indüksiyon yanıtı ve yaşam durumunun kıyaslanması

Öngörülen yaşam süresi Grup II (5.23 ay)de grup I den (12.80 ay) anlamlı (p:0.021) olarak daha kısaydı. (Şekil 5)

Tablo 8: Grup I ve Grup II arasında sağkalımın kıyaslanması

	Öngörülen Sağkalım Süresi		p
	Medyan	% 95 Güven Aralığı	
Grup I	12.80	1.53 - 24.07	0.021
Grup II	5.23	0.36 - 10.11	
Toplam	7.67	3.37 - 11.96	



Şekil 7: Gruplar arası sağkalım kıyaslaması

5.TARTIŞMA

Akut lösemiler, neoplastik transformasyon sonucu daha olgun hücelere farklılaşma kapasitesi azalmış hematopoetik öncül hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Akut lösemiler köken aldıkları blastik hücelere göre akut myeloid lösemi(AML) ve akut lenfoblastik lösemi(ALL) olarak iki büyük alt gruba ayrılırlar(2).

Akut lösemi hastalarında prognostik önemi olan klinik ve laboratuvara ilişkin çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bunlar yaş, immünofenotip, sitogenetik ve laboratuvar değerleri olup tanı anı risk sınıflaması yapmamıza yardımcı olmaktadır. Komorbid hastalıklar, indüksiyon tedavisine verdiği yanıt gibi diğer paramaterler ise prognoz konusunda fikir vermektedir. Yaşam sürelerinin belirgin azaldığı gruplar; yüksek risk grubundakiler, tedavi direnci olan veya nüks ile gelen hastalardır. Bu hasta gruplarının erken öngörülmesi ve buna göre tedavi seçeneklerinin belirlenmesi sağkalm üzerine etkin olacağı aşikardır.

Yapılan çalışmalarda doku fibrozisinin solid tümörlerde hastalık progresyonu ve tedaviye dirençte rol oyandığı gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerden ise primer myelofibroste kemik iliği fibrozisi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(69). Esansiyel trombositozda kemik iliği fibrozisi myelofibroz dönüşüm riski, majör kanama ve tromboz riskinde artışla ilişkili bulunmuştur(70). Kronik miyeloid lösemide şiddetli kemik iliği fibrozunun hastaların sağkalmını kısalttığı ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir(62,63). Ayrıca kronik miyeloid lösemili hastalarda kemik iliği fibrozunun zayıf tirozin kinaz inhibitör yanıtıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(71). Yine primer miyelodisplastik sendromlu hastalarla yapılan çalışmada yüksek riskli hastalarda ciddi kemik iliği fibrozu gözlenmiş ve bağımsız bir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür(72). Z. Wu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada AML hastalarında kemik iliği fibrozisinin (retikülin lif yoğunluğu) bağımsız bir prognostik faktör olabileceği sonucuna ulaşmışlardır(64). Bununla birlikte akut lenfoblastik lösemiside kemik iliği fibrozisinin klinik sonuç üzerindeki etkisi çelişkili ve tartışmalı görünmektedir. Nystrom ve arkadaşları çocukluk çağındaki ALL'li hastalarda yaptıkları çalışmada; yüksek hiperdiploid, yüksek risk kriterleri olmayan ve düşük dereceli kemik iliği

fibrozisli hastaların yüksek dereceli kemik iliği fibrozisli benzer hastalara kıyasla daha olumlu bir sonuç gösterdiklerini tespit etmişlerdir(73). Bu çalışmanın aksine diğer veriler çocukluk çağı ve yetişkin hastalar da dahil olmak üzere yüksek ve düşük riskli ALL arasında kemik iliği fibrozis değerlerinde bir fark olmadığını göstermiştir (74,75).

Çalışmamıza 60 AML, 22 ALL olmak üzere toplam 82 akut lösemi hastası alınmıştır. AML tanılı hastaların % 6'sı APL, % 67'si APL dışı AML idi. ALL tanılı hastaların ise % 22'si B-ALL, % 5'i T-ALL idi. Hastaların ortanca yaşı 50 yıldır(min-maks, 18-76). Literatürdeki çalışmaların çoğunda akut lösemilerde erkek cinsiyet üstünlüğü görülmektedir. Bununla beraber akut lösemilerde her iki cinsiyet arasında herhangi bir farkın tespit edilmediği çalışmalarda mevcuttur(76). Bizim çalışmamızda ise vakaların % 35'i kadın, % 65'i erkek idi. Hastalar ortalama 4,8 ay (min-maks 4 gün- 44,8 ay) takip edilmişti. Bu sürede mortalite görülen 31(% 37,8) olgu bulunmaktadır.

Çalışmamızda hastalar retikülin lif derecelerine grade 1 ve daha düşük dereceliler grup I; grade 2 ve üzeri olanlar ise grup II olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kemik iliği fibrozis derecesi yüksek olan grupta hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti. Hoelzer D. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ileri yaşın kötü prognoz ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (77). Yapılan başka bir çalışmada ise akut lösemide yaş ilerledikçe sağkalımın azaldığı, tüm altgruplar için özellikle 60 yaş ve üstünün olumsuz sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır(78).

Kemik iliği fibrozis derecesi daha düşük olan grupta indüksiyon yanıt oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Mortalite oranı ise; kemik iliği fibrozis derecesi daha yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca öngörülen yaşam süresi kemik iliği fibrozis derecesi yüksek olan grupta anlamlı olarak daha kısaydı. Bu bulgular Z. Wu ve arkadaşlarının AML tanılı hastalarla yaptığı çalışma ile Nystrom ve arkadaşlarının çocukluk çağındaki ALL'li hastalarla yaptığı çalışmayla uyumludur. Yüksek kemik iliği fibrozisinin daha zayıf klinik sonuç ile ilişkili olması; retikülin liflerinin blastik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonunu kolaylaştırması ve sitotoksiteden koruması ile ilgili olabilir(79).

Z. Wu ve arkadaşları AML'li hastalarda yaptığı çalışmada yüksek kemik iliği fibrozis derecesinin tanı anındaki periferik yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (64).Bizim çalışmamızda ise kemik iliği fibrozis derecesi yüksek ve düşük olan gruplar arasında tanı anı periferik beyaz küre sayısında anlamlı farklılık görülmedi.

Ulaştığımız tüm bu verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksiklikleri de mevcuttur. Çalışmamız sadece Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülen tek merkezli, retrospektif ve az sayıda hasta ile yürütülen bir çalışmadır. Retrospektif çalışmalara ait kısıtlılıklar bizim çalışmamız için de geçerlidir. Akut lösemiler biyolojik, fenotipik ve genotipik heterojenite ile karakterizedir. Spesifik sitogenetik anomaliler prognostik ve terapötik öneme sahiptir ve bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir(12). Sitogenetik anomalilerin indüksiyon yanıtı ve sağkalım gibi klinik sonuçlarımız üzerindeki etkisi detaylı analiz yapılamadığından dışlanamamıştır. Hastaların performans durumu ve ek komorbiditeleri gibi sağkalım üzerinde etkili klinik parametrelere de hasta dosyalarındaki veri yetersizliğinden dolayı ulaşılamadığından sonuçlarımız üzerindeki etkisi çalışılamamıştır.

6.SONUÇ

Günümüz teknoloji çağında tedavideki ilerlemelere rağmen akut lösemilerde tedavi direnci, nüks ve sağkalım oranlarında halen istenilen düzeye ulaşamamıştır. Yaşam sürelerinin belirgin azaldığı gruplar tedavi direnci olan veya nüks ile gelen hastalardır. Bu hasta gruplarının erken öngörülmesi ve buna göre tedavi seçeneklerinin belirlenmesinin sağkalım üzerine etkin olacağı aşıkardır. Çalışmamızda yüksek kemik iliği fibrozis derecesinin akut lösemi tanılı hastalarda anlamlı olarak daha az indüksiyon yanıtına sebep olduğunu tespit ettik. Yine yüksek kemik iliği fibrozis derecesi yüksek mortalite oranları ve kısa yaşam süresi ile ilişkiliydi. Tanı anında kemik iliği fibrozis derecesinin akut lösemide bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini ve sağkalım hakkında bilgi verebileceğini düşünüyoruz. Kolayca gerçekleştirilen bir boyama prosedürü ile tespit edilen tanı anı kemik iliği fibrozis derecesinin akut lösemilerde bağımsız yeni bir prognostik faktör olarak kullanılması tedavi seçimi konusunda yol gösterici olup tedavideki başarı oranlarına olumlu katkı sağlayabilir ve yeni hedefe yönelik tedaviler için de ipucu olabilir.

Sonuç olarak ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan çok merkezli ve daha kapsamlı araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının karşılaştırılması neticesinde verilerimizin akut lösemi tanı ve tedavisine yeni yaklaşımlar sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. S D, K. S. Akut Lösemiler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1987;351-60..
2. Schiffer CA, Gurbuxani M, MBBS, PhD. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia Aug 15, 2019 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia>]
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
4. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European journal of cancer care*. 2005;14(1):53-62.
5. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
6. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012;120(24):4795-801.
7. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
8. Löwenberg B, 10.1182/blood-2015-10-662684. *JMRD*. Introduction to the review series on advances in acute Myeloid leukemia (AML). *Blood First Edition paper*. *Blood*. December 10, 2015.
9. Timms JA, Relton CL, Rankin J, Strathdee G, McKay JA. DNA methylation as a potential mediator of environmental risks in the development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Epigenomics*. 2016;8(4):519-36.
10. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(11):1645-66.
11. Velizarova MG, Hadjiev EA, Alexandrova KV, Popova DN, Dimova I, Zaharieva BM, et al. Doğuştan olmayan akut miyeloid lösemiye yönelik ilk gerilemenin kazanılmasında moleküler sitogenetik aberasyonların önemi. 2008.
12. Zhang Y, Beau MML, PhD. Cytogenetics in acute myeloid leukemia 2018 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/cytogenetics-in-acute-myeloid-leukemia?source=history_widget#H2055963922]
13. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65.
14. OĞUR G, ALBAYRAK HM. Akut Miyeloid Lösemi ve Moleküler Genetik Belirteçler. *Turkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics*. 2016;1(1):125-32.

- 15.Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41.
- 16.OĞUR G, ABUR Ü, ALBAYRAK HM. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Genetik Belirteçler. *Türkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics*. 2016;1(1):133-40.
- 17.Zhang Y, Beau MML, PhD. Cytogenetics and molecular genetics in acute lymphoblastic leukemia May 2018 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cytogenetics-and-molecular-genetics-in-acute-lymphoblastic-leukemia>].
- 18.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
- 19.Ali R. akut lösemiler who siniflamasi ve nadir akut lösemi tipleri. bilimsel program 5.7.
- 20.Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
- 21.Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- 22.Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788-93.
- 23.Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(2):357.
- 24.Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-93.
- 25.Blum W, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Rao KW, Pettenati MJ, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t (6; 11)(q27; q23) Results from Cancer and Leukemia Group B study 8461 and review of the literature. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(6):1420-7.
- 26.Shimizu H, Saitoh T, Hatsumi N, Takada S, Yokohama A, Handa H, et al. Clinical significance of granulocytic sarcoma in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer science*. 2012;103(8):1513-7.
- 27.Schiffer CA, MD. Hyperleukocytosis and leukostasis in hematologic malignancies Nov,2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hyperleukocytosis-and-leukostasis-in-hematologic-malignancies>].
- 28.Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
- 29.Schiffer CA, MD. Overview of the complications of acute myeloid leukemia Jul,2012 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-acute-myeloid-leukemia>].

30. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatric clinics of North America*. 1988;35(4):789-814.
31. Paryani SB, Donaldson SS, Amylon MD, Link M. Cranial nerve involvement in children with leukemia and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1983;1(9):542-5.
32. Horton TM, MD, Steuber PP, Aster MC, MD. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children Nov,2016 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children>].
33. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_5):v69-v82.
34. Schiffer CA, Gurbuxani M, MBBS, PhD. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia Jul 2019 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia>].
35. Fey M, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi138-vi43.
36. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood cancer journal*. 2016;6(7):e441.
37. Schiffer CA, MD. Prognosis of acute myeloid leukemia Aug 07, 2018 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia>].
38. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
39. Türk Hematoloji Derneği. Akut Lösemiler Tan ı ve Tedavi Klavuzu. 2011.
40. Kolitz JE, MD. Overview of acute myeloid leukemia in adults Sep 19, 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults>].
41. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(25):5126-35.
42. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1487-96.
43. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3360-8.
44. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Çocuk Dergisi*. 2012;12(4):153-8.

45. Larson RA, MD. Acute myeloid leukemia: Treatment and outcomes in older adults Jul 26, 2019 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-treatment-and-outcomes-in-older-adults>].
46. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2009;361(13):1235-48.
47. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, Thomas X, Delaunay J, Cahn JY, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4747-53.
48. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(4):556-61.
49. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422-9.
50. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *American journal of hematology*. 2012;87(5):472-8.
51. McNeer JL, Raetz EA. Acute lymphoblastic leukemia in young adults: which treatment? *Current opinion in oncology*. 2012;24(5):487-94.
52. Gökbuğet N. How I treat older patients with ALL. *Blood*. 2013;122(8):1366-75.
53. Ravandi F. Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitors. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11(2):198-203.
54. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(11):1265-74.
55. Atamer T. akut miyeloid lösemide standart tedavi. bilimsel program 5.45.
56. Goldman SC. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3(4):429-33.
57. Yokuş Osman, and Habip GEDİK. "Tümör Lizis Sendromu." *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 9.3 (2016): 1-7.
58. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br. J. Haematol*. 2007;139: 351-62.
59. Gomori G. Silver impregnation of reticulum in paraffin sections. *Am J Pathol*. 1937;13(6):993-1002.

60. Vener C, Fracchiolla NS, Gianelli U, Calori R, Radaelli F, Iurlo A, et al. Prognostic implications of the European consensus for grading of bone marrow fibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2008;111:1862–5
61. Della Porta MG, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2011;96:180–3.
62. Buesche G, Georgii A, Duensing A, Schmeil A, Schlue J, Kreipe HH. Evaluating the volume ratio of bone marrow affected by fibrosis: a parameter crucial for the prognostic significance of marrow fibrosis in chronic myeloid leukemia. *Hum Pathol.* 2003;34(4):391–401.
63. Kvasnicka HM, Thiele J, Schmitt-Graeff A, Diehl V, Zankovich R, Niederle N, et al. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic-phase Ph(1?) chronic myelogenous leukemia: a multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):2994–3009
64. Wu, Z., et al. "Bone marrow fibrosis at diagnosis predicts survival for primary acute myeloid leukemia." *Clinical and Translational Oncology* 19.12 (2017): 1462-1468.
65. Terui T, Niitsu Y, Mahara K, Fujisaki Y, Urushizaki Y, Mogi Y, et al. The production of transforming growth factor- β in acute megakaryoblastic leukemia and its possible implications in myelofibrosis. *Blood* 1990;75:1540–8.
66. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23:8520–30.
67. Bedekovics J, Kiss A, Beke L, Karolyi K, Mehes G. Platelet derived growth factor receptor- β (PDGFR β) expression is limited to activated stromal cells in the bone marrow and shows a strong correlation with the grade of myelofibrosis. *Virchows Arch* 2013;463:57–65.
68. Martyre MC, Macdelenat H, Bryckaert MC, Laine-Bidron C, Calvo F. Increased intraplatelet levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor β in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1991;77:80–6.
69. Vener C, Fracchiolla NS, Gianelli U, Calori R, Radaelli F, Iurlo A, et al. Prognostic implications of the European consensus for grading of bone marrow fibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis. *Blood.* 2008;111(4):1862–5.
70. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27 (18):2991–9.
71. Eliacik E, Isik A, Aydin C, Uner A, Aksu S, Sayinalp N, et al. Bone marrow fibrosis may be an effective independent predictor of the ‘TKI drug response level’ in chronic myeloid leukemia. *Hematology.* 2015;20(7):392–6.
72. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):754–62.
73. Noren-Nystrom U, Roos G, Bergh A, Botling J, Lonnnerholm G, Porwit A, et al. Bone marrow fibrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia correlates to biological factors, treatment response and outcome. *Leukemia.* 2008;22(3):504–10

74. Bharos A, Jong AJ, Manton N, Venn N, Story C, Hodge G, et al. Bone marrow fibrosis and vascular density lack prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2010;24(8):1537–8. doi:10.1038/leu.2010.134.
75. Thomas X, Le QH, Danaïla C, Lhéritier V, Ffrench M. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Leuk Res*. 2002;26(10):909–18.
76. Greenlee, Robert T., et al. "Cancer statistics, 2000." *CA: a cancer journal for clinicians* 50.1 (2000): 7-33.
77. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71 :123-131
78. Dores GM, Devesa SS., Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*, blood-2011.
79. Nath SV, Nicholson I, Tapp H, Zola H, Zannettino AC, Revesz T. Reticulin fibres anchor leukaemic blasts in the marrow of patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Med Hypotheses*. 2011;77(3):333–5.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zahide Şencan

Doğum yeri ve tarihi: Giresun/27.06.1991

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: zahide_onal@hotmail.com / 05313666265

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Dr(2016-halen)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi(2009-2015)

Giresun Fen Lisesi(2005-2009)

Gazipaşa İlköğretim Okulu(2004-2005)

Şehit Hüseyin Tahmaz İlköğretim Okulu(1997-2004)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen hekim (2015)

Asistan hekim (2016-halen)

IV- Mesleki Deneyimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Dr (2016-halen)

Gaziosmanpaşa-Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi (2015-2016)

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	ZAHİDE ŞENCAN
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İSTANBUL SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	04.03.2019
Karar No:	168
Tez Konusu:	(X) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 28/01/2019-E.3308



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğü



Sayı : 46418926-100
Konu : DR183996 Zahide ŞENCAN
T.C.22897892636

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemizde İç Hastalıkları uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr.Zahide ŞENCAN' ın ait tez danışmanı ve planlanan tez hakkındaki bilgiler ilişikte sunulmuş olup, gerekli onayın verilmesi hususunda;
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Özgür YİĞİT
SUAM Müdürü

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Özgür YİĞİT
Unvanı: SUAM Müdürü

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	ZAHİDE ŞENCAN
Telefon:	05313666265
E-Posta:	zahide_onal@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	İÇ HASTALIKLARI
Eğitim Kurumu:	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	02.03.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	02.03.2020
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	DANIŞMAN: DOÇ.DR.Mehmet Hilmi DOĞU
Telefon:	05444400488
E-Posta:	mhdogu@yahoo.com

<p>1-Tez Başlığı/Konusu: Akut Lösemi hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozis derecesinin tedavi başarısı ve prognoz üzerine etkisi</p>
<p>2-Araştırma sorusu: Akut Lösemi (Akut myeloid ve Akut lenfoblastik) hastalarında tanı anında yapılan kemik iliği biyopsi örneğinde saptanan fibrozis derecesinin tedavi yanıtı ve prognoz üzerine olumsuz etkisi var mıdır? Bu ilişkiye göre tanı anı kemik iliği fibrozis derecesi prognostik faktör olarak kullanılabilir mi?</p>
<p>3-Araştırmanın amacı: Akut lösemi myeloid ve lenfoid hematopoezisin spesifik bir evrede duraklama göstermesi (olgunlaşma defekti) ile gelişen anormal progenitor hücrelerin sınırsız proliferasyon (klonal ekspansiyon) yeteneği kazanması sonucu ortaya çıkan heterojen bir grup hastalığın ortak ismidir. Köken aldığı seriye göre akut myeloid ve akut lenfoblastik lösemi isimlerini almaktadır. Günümüz teknoloji çağında tedavide ilerlemelere rağmen tedavi direnci, nüks ve sağkalım oranlarında halen istenilen düzeye ulaşamamıştır. Yaşam sürelerinin belirgin azaldığı gruplar tedavi direnci olan veya nüks ile gelen hastalardır. Bu hasta gruplarının erken öngörülmesi ve buna göre tedavi seçeneklerinin belirlenip kemik</p>

<p>iliği nakli uygulanması sağkalım üzerine etkin olacağı aşikardır.</p> <p>Yapılan çalışmalarda doku fibrozisinin solid tümörlerde hastalık progresyonu ve tedaviye dirençte rol oynadığı gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerden ise Primer Myelofibrozişte kemik iliği fibrozisi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Yine Esansiyel Trombositozda kemik iliği fibrozisi myelofibroz dönüşüm riski, majör kanama ve tromboz riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. AML hastalarında kemik iliği fibrozisinin sağkalımı kötüleştirdiğine dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte erişkin ALL hastalarında ise kemik iliği fibrozisinin hastalık progresyonu üzerine etkisi net gösterilememiştir.</p> <p>Çalışmamızdaki amacımız Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozis derecesinin tedavi başarısı ve prognoz üzerine etkisini retrospektif olarak incelemek ve kemik iliği fibrozisinin bağımsız prognostik bir faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymaktır.</p>
<p>4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Araştırma popülasyonumuz dışlama kriterlerine sahip olmayan, 18 yaş üstü, morfolojik olarak Akut Lösemi (AML veya ALL) tanısı alıp hastanemiz hematoloji servisinde takip ve tedavisi yapılan, hasta kayıtlarının çalışma için gerekli parametreleri karşıladığı tüm kadın ve erkek hastalar</p>
<p>5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: <u>Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">-18 yaş üstü olmak-Morfolojik olarak tanısı konmuş Akut Lösemi (AML ve ALL) hastaları-Hastanemiz hematoloji servisinde takip ve tedavisi yapılmış olmak-Hasta kayıtlarının çalışma için gerekli parametreleri karşılaması <p><u>Dışlama kriterleri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Bifenotipik lösemi
<p>6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:</p> <ul style="list-style-type: none">YaşCinsiyetKemik iliği fibrozis derecesiHastalısız sağ kalımGenel sağ kalım

Nüks
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Retrospektif-hastane tabanlı
8- Araştırma hipotezi: Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında prognostik önemi olan klinik ve laboratuvara ilişkin çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bunlar yaş, immünofenotip, sitogenetik ve laboratuvar değerleri olup tanı anı risk sınıflaması yapmamıza yardımcı olmaktadır. Risk sınıflamasına göre tedavi sonrası kemik iliği nakli gerekliliği konusunda bizlere yol göstermektedir. Komorbid hastalıklar, indüksiyon tedavisine verdiği yanıt gibi diğer paramaterler ise prognoz konusunda fikir vermektedir. Yapılan çalışmalarda doku fibrozisinin solid tümörlerde hastalık progresyonu ve tedaviye dirençte rol oyandığı gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerden ise Primer Myelofibroziste ve Esansiyel Trombositozda kemik iliği fibrozisi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. AML ve ALL hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozisinin bağımsız yeni bir prognostik faktör olarak kullanılması tedavi seçimi konusunda yol gösterici olup tedavideki başarı oranlarına olumlu katkı sağlayabilir ve yeni hedefe yönelik tedaviler için de ipucu olabilir. Bu araştırmadaki amacımız hastahanemiz hematoloji kliniğinde takip edilen Akut Lösemi (AML ve ALL) hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozisinin bağımsız prognostik bir faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymaktır.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Bu çalışmaya hastanemiz hematoloji kliniğine son 5 yıl içerisinde başvuran 18 yaş üstü dahil etme/dışlama kriterlerine uygun 100 hasta alınmıştır.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız t test veya Mann-Whitney U testleri, nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test veya Kruskal-Wallis testi kullanılacaktır. Korelasyon analizleri Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile yapılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır.
11-Araştırmanın orijinalliyi ve bilime katkısının açıklaması: Akut Lösemiler heterojen bir hastalık grubu olup günümüz çağında halen tedavi sonuçları ve başarısız istenilen seviyenin gerisindedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında tanı anında tedavi başarısı ve prognoz üzerine daha çok yol gösteric

parametreye ihtiyacımız vardır. Literatürde bu hasta grubunda ayrı ayrı (AML ve ALL) kemik iliği fibrozisinin prognostik etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Xavier Thomas ve arkadaşları hem klinik hem de histolojik verileri incelendikleri çalışmada ALL hastalarında kemik iliği fibrozisinin prognostik değere sahip olmadığı sonucuna varmışlardır. Z. Wu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada AML hastalarında kemik iliği fibrozisinin bağımsız bir prognostik faktör olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Biz araştırmamızda tek çalışmada hem AML hem de ALL hastalarında tanı anı kemik iliği fibrozis derecesinin tedavi başarısı ve prognoz üzerine etkisi araştırmayı hedefliyoruz.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Hilmi DOĞAN
Kontrol edilmiştir ve uygundur.

*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sakarya İktisadi ve Sosyal Bilimler Fakültesi
İktisadi İstatistik ve Araştırma Merkezi
DOÇ. DR. SERTAN SARI
Doç. Tescil No: 81914 (Sic. No: A1083)
Genel Cerrahi Uzmanı
İstanbul SUAM Bölge Koordinatörü

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Akut Lösemi Hastalarında Tanı Anı Kemik İliği Fibrozis Derecesinin Tedavi Başarısı Ve Prognoz Üzerine Etkisi ”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mehmet Hilmi DOĞU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Akut Lösemi Hastalarında Tanı Anı Kemik İliği Fibrozis Derecesinin Tedavi Başarısı Ve Prognoz Üzerine Etkisi ”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	Diğer:	<input type="checkbox"/>
	Karar No: 1798	Tarih:26/04/2019
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M Emin</i>
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ufuk</i>
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hale</i>
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Feyzullah</i>
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nihan</i>
Uz.Dr.Özgu KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Özgu</i>
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hüseyin</i>
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Derya</i>
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Şinasi</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA
İmza: *M Emin*

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.