



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**ERİŞKİN YENİ TANI AKUT LÖSEMİ (AML VE ALL)  
HASTALARINDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ  
KULLANIMININ İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR  
ÜZERİNE ETKİSİNİN YILLARA GÖRE DAĞILIMI**

**Dr. Esra HANEDAR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA**  
**2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ERİŞKİN YENİ TANI AKUT LÖSEMİ (AML VE ALL)  
HASTALARINDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ  
KULLANIMININ İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR  
ÜZERİNE ETKİSİNİN YILLARA GÖRE DAĞILIMI**

**Dr. Esra HANEDAR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA**  
**2021**

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Erişkin Yeni Tanı Akut Lösemi (AML ve ALL) Hastalarında Antifungal Profilaksi Kullanımının İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Üzerine Etkisinin Yıllara Göre Dağılımı” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 05.02.2021 tarihinde İ1-76-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Esra HANEDAR**

**Tarih: 03.08.2021**

**İmza:**

# ÖZGÜNLÜK RAPORU

## Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 02-Ağu-2021 14:04 +03  
NUMARA: 1626938337  
Kelime Sayısı: 16142  
Gönderildi: 1

Erişkin Yeni Tanı Akut Lösemi (AML ve ALL) Ha... Esra Hanedar tarafından

|                   | Kaynağa göre Benzerlik                                       |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| Benzerlik Endeksi |                                                              |
| %5                | Internet Sources: %4<br>Yayınlar: %2<br>Öğrenci Ödevleri: %2 |



## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                  |                                     |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Adı, Soyadı: Esra HANEDAR                 | Sınav tarihi:<br><br>09 / 08 / 2021 |
| Anabilim/Bilim Dalı: İÇ HASTALIKLARI      |                                     |
| Tez Danışmanı: Prof Dr Meltem KURT YÜKSEL |                                     |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Erişkin Yeni Tanı Akut Lösemi (AML ve ALL) Hastalarında Antifungal Profilaksi Kullanımının İnvazif Fungal İnfeksiyonlar Üzerine Etkisinin Yıllara Göre Dağılımı |
| Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi                                                       |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3                                                         |

| III. KARAR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak<br><input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne<br><input type="checkbox"/> Reddine<br><input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine<br><br><input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i> |

**Prof. Dr. Alpay AZAP**

**Jüri Başkanı**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**Jüri Üyesi**

**Tez Danışmanı**

Hematoloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Meltem AYLI**

**Jüri Üyesi**

Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tez çalışmalarım döneminde yoğun iş temposu arasında bana ayırdığı değerli vakti, desteği ve yol göstericiliği için, birçok alanda örnek aldığım değerli danışmanım Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL'e,

Tıpta uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Tez hazırlama sürecinde, özellikle istatistik alanında desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim sırasında pratik bilgi ve deneyimlerini keyifle paylaşan Uzm. Dr. Serdar SEZER'e,

Asistanlığımın ilk gününden bu yana desteklerini asla sakınmayan, keyifli bir çalışma dönemi geçirmemi sağlayan başta Dr. Merve ÜNVER ve Dr. Elif SERTESSEN olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman desteklerini ve bana olan inançlarını yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Esra HANEDAR

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                                                                       | i         |
| Özgünlük Raporu                                                                                  | ii        |
| Kabul Onay Sayfası                                                                               | iii       |
| Önsöz                                                                                            | iv        |
| İçindekiler                                                                                      | v         |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                                                          | vi        |
| Şekiller Dizini                                                                                  | viii      |
| Tablolar Dizini                                                                                  | ix        |
| <b>1. TÜRKÇE ÖZET</b>                                                                            | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                                                               | <b>4</b>  |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                                          | <b>7</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                                                                         | <b>8</b>  |
| 4.1. Akut Lösemi Tanımı ve Alt Tipleri                                                           | 8         |
| 4.1.1. Akut Myeloid Lösemi                                                                       | 8         |
| 4.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi                                                                  | 11        |
| 4.1.3. Akut Promyelositik Lösemi                                                                 | 13        |
| 4.1.4. Akut Mikst Fenotipli Lösemi (AMLL)/Bifenotipik Akut Lösemi                                | 14        |
| 4.2. İnvazif Fungal İnfeksiyonlar                                                                | 14        |
| 4.3. Akut Lösemilerde İnvazif Fungal İnfeksiyon Profilaksi Uygulamaları                          | 19        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                                        | <b>20</b> |
| 5.1. Çalışma Protokolü                                                                           | 20        |
| 5.2. İstatistiksel Analiz                                                                        | 20        |
| <b>6. BULGULAR</b>                                                                               | <b>22</b> |
| 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri; Başvuru, Tanı ve İzlemleri Sırasındaki Genel Özellikleri | 22        |
| 6.2. Hastalarda Antifungal Profilaksi, Antifungal Tedavi Uygulamaları                            | 26        |
| 6.3. İndüksiyon Dönemi Mortalite Analizleri                                                      | 38        |
| 6.4. Değişen Servis Şartlarına Göre İFİ ve Mortalite Değerlendirmeleri                           | 46        |
| 6.5. AML ve ALL Hastalarının Karşılaştırmalı Değerlendirmeleri                                   | 49        |
| 6.6. Genel Sağkalım Analizleri                                                                   | 51        |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                                                               | <b>56</b> |
| <b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                                      | <b>63</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                                              | <b>64</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |                                                          |
|---------------|----------------------------------------------------------|
| <b>AA</b>     | : Aplastik Anemi                                         |
| <b>ALL</b>    | : Akut Lenfoblastik Lösemi                               |
| <b>AML</b>    | : Akut Myeloid Lösemi                                    |
| <b>AMLL</b>   | : Akut Mikst Fenotipli Lösemi                            |
| <b>APKHN</b>  | : Allojenik Periferik Kök Hücre Nakli                    |
| <b>APL</b>    | : Akut Promyelositik Lösemi                              |
| <b>ATO</b>    | : Arsenik Trioksit                                       |
| <b>ATRA</b>   | : All-Trans-Retinoic-Acid                                |
| <b>B-ALL</b>  | : B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi                     |
| <b>BAL</b>    | : Bronko-alveoler Lavaj                                  |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı Tomografi                                 |
| <b>DİK</b>    | : Dissemine İntravasküler Koagülasyon                    |
| <b>DSÖ</b>    | : Dünya Sağlık Örgütü                                    |
| <b>EBV</b>    | : Epstein Barr Virüsü                                    |
| <b>EGIL</b>   | : European Group for Immunophenotyping of Leukemias      |
| <b>ELN</b>    | : The European Leukemia Net                              |
| <b>FEN</b>    | : Febril Nötropeni                                       |
| <b>FISH</b>   | : Floresan in situ Hibridizasyon                         |
| <b>HIV</b>    | : Human Immundeficiency Virus                            |
| <b>HTLV-1</b> | : Human T-lymphotropic Virus type 1                      |
| <b>İFİ</b>    | : İnvaziv Fungal İnfeksiyon                              |
| <b>K-İFİ</b>  | : Kanıtlanmış (proven) İnvazif Fungal İnfeksiyon         |
| <b>KM-İFİ</b> | : Kuvvetle Muhtemel (probable) İnvazif Fungal İnfeksiyon |
| <b>MDS</b>    | : Myelodisplastik Sendrom                                |
| <b>MPN</b>    | : Myeloproliferatif Neoplazm                             |
| <b>MPO</b>    | : Myeloperoksidaz Boyası                                 |
| <b>MRD</b>    | : Minimal Rezidü/Kalıntı Hastalık                        |
| <b>MRG</b>    | : Magnetik Rezonans Görüntüleme                          |
| <b>M-İFİ</b>  | : Muhtemel (Possible) İnvazif Fungal İnfeksiyon          |
| <b>NCCN</b>   | : National Comprehensive Cancer Network                  |
| <b>NGS</b>    | : Next Generation Sequencing – Yeni Nesil Dizileme       |
| <b>PAS</b>    | : Periyodik asit-Schiff Boyası                           |
| <b>PNH</b>    | : Paroksizmal Noktörmal Hemoglobinüri                    |

|               |                                                   |
|---------------|---------------------------------------------------|
| <b>PCR</b>    | : Polymerase Chain Reaction                       |
| <b>RT-PCR</b> | : Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction |
| <b>SSS</b>    | : Santral Sinir Sistemi                           |
| <b>T-ALL</b>  | : T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi              |
| <b>TdT</b>    | : Terminal Deoksitransferaz                       |
| <b>TKİ</b>    | : Tirozin Kinaz İnhibitörü                        |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 6.1. Çalışmaya dâhil edilen akut lösemi tanılı hastaların alt tiplerine göre dağılımı.....      | 22 |
| Şekil 6.2. AML’de profilaksi kullanımı, İFİ tedavisi ve indüksiyonda mortalitede hasta dağılımı ..... | 43 |
| Şekil 6.3. ALL’de profilaksi kullanımı, İFİ tedavisi ve indüksiyonda mortalitede hasta dağılımı ..... | 46 |
| Şekil 6.4. AML’de FLT3-TKD pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi .....                              | 51 |
| Şekil 6.5. AML’de FLT3-ITD pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi.....                               | 52 |
| Şekil 6.6. AML’de FLT3 pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi.....                                   | 52 |
| Şekil 6.7. AML’de NPM1 pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi .....                                  | 53 |
| Şekil 6.8. ALL’de BCR-ABL pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi.....                                | 53 |
| Şekil 6.9. Akut Lösemi tanılı hastalarda genel sağkalım eğrisi.....                                   | 54 |
| Şekil 6.10. Akut Lösemi alt tiplerine göre genel sağkalım eğrileri.....                               | 55 |

## TABLÖLER DİZİNİ

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Akut Myeloid Lösemi sınıflandırması (DSÖ).....                                                                              | 9  |
| <b>Tablo 4.2.</b> DSÖ'ye göre yetişkin AML Hastalarında Prognostik Faktörler .....                                                            | 10 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Konvansiyonel ve moleküler genetik çalışılan AML'li hastalarda Prognostik Gruplar (ELN 2017) .....                          | 10 |
| <b>Tablo 4.4.</b> B-ALL'de sitogenetik risk grupları (NCCN)(26).....                                                                          | 12 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri.....                                                                       | 15 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Kuvvetle muhtemel (probable) invaziv fungal enfeksiyon kriterleri (küf mantarları) .....                                    | 16 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Diğer kuvvetle muhtemel (probable) invazif fungal enfeksiyonlar için kriterler .....                                        | 18 |
| <b>Tablo 6.1.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri .....                                                              | 23 |
| <b>Tablo 6.2</b> AML tanılı hastalarda FLT3 ve NPM1 durumu, genetik analiz sonuçlanma süreleri .....                                          | 24 |
| <b>Tablo 6.3.</b> ELN 2017 Risk tanımlamalarına göre çalışmaya dahil olan AML tanılı hastalarda risk sınıflandırması ve yüzdeleri .....       | 24 |
| <b>Tablo 6.4.</b> Hastalarda tanı koyma ve tedaviye başlama süreleri, izlemde FEN sayısı ve indüksiyon tedavisi için yatış süreleri .....     | 26 |
| <b>Tablo 6.5.</b> Antifungal başlama nedenlerine göre hastaların dağılımları.....                                                             | 27 |
| <b>Tablo 6.6.</b> İFİ tedavisi başlanan akut lösemi tanılı hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi.....             | 27 |
| <b>Tablo 6.7.</b> İFİ tedavisi başlanan akut lösemi tanılı hastaların İFİ tedavisi başlanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi ..... | 28 |
| <b>Tablo 6.8.</b> İFİ tedavisi başlanan AML tanılı hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi.....                     | 28 |
| <b>Tablo 6.9.</b> İFİ tedavisi başlanan AML tanılı hastaların İFİ tedavisi başlanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....         | 29 |
| <b>Tablo 6.10.</b> İFİ tedavisi başlanan ALL tanılı hastalarda, antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi .....                  | 30 |
| <b>Tablo 6.11.</b> İFİ tedavisi başlanan ALL tanılı hastaların İFİ tedavisi başlanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....        | 30 |
| <b>Tablo 6.12.</b> Reindüksiyon uygulanması ile İFİ tedavisi başlanması arasındaki ilişki.....                                                | 31 |
| <b>Tablo 6.13.</b> Lökoferiz uygulanması ile İFİ tedavisi başlanması arasındaki ilişki .....                                                  | 31 |

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 6.14.</b> Hastalarda kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ sıklığı.....                                                                                    | 32 |
| <b>Tablo 6.15.</b> Akut lösemi tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi.....                          | 32 |
| <b>Tablo 6.16.</b> Akut lösemi tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....       | 33 |
| <b>Tablo 6.17.</b> AML tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi.....                                  | 33 |
| <b>Tablo 6.18.</b> AML tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi bilgileri ve mortalite yönünden karşılaştırılması .....         | 33 |
| <b>Tablo 6.19.</b> AML tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....              | 34 |
| <b>Tablo 6.20.</b> AML tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi ..... | 35 |
| <b>Tablo 6.21.</b> ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi.....                                  | 36 |
| <b>Tablo 6.22.</b> ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi bilgileri ve mortalite yönünden karşılaştırılması .....         | 36 |
| <b>Tablo 6.23.</b> ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....              | 37 |
| <b>Tablo 6.24.</b> ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi ..... | 38 |
| <b>Tablo 6.25.</b> İndüksiyon dönemi mortal seyreden akut lösemi hastalarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....                                               | 39 |
| <b>Tablo 6.26.</b> Akut lösemi hastalarında indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....   | 40 |
| <b>Tablo 6.27.</b> İndüksiyon dönemi mortal seyreden akut lösemi tanılı hastaların profilaksi bilgileri ve İFİ yönünden karşılaştırılması .....                    | 41 |
| <b>Tablo 6.28.</b> İndüksiyon dönemi mortal seyreden AML tanılı hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....                                                  | 41 |
| <b>Tablo 6.29.</b> AML tanılı hastalarda indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....      | 42 |
| <b>Tablo 6.30.</b> İndüksiyon dönemi mortal seyreden AML tanılı hastaların profilaksi bilgileri ve İFİ yönünden karşılaştırılması.....                             | 43 |
| <b>Tablo 6.31.</b> İndüksiyon dönemi mortal seyreden ALL tanılı hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....                                                  | 44 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 6.32.</b> ALL tanılı hastalarda indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi .....                                                                                    | 45 |
| <b>Tablo 6.33.</b> İndüksiyon dönemi mortal seyreden ALL tanılı hastaların profilaksi bilgileri ve İFİ yönünden karşılaştırılması.....                                                                                                           | 46 |
| <b>Tablo 6.34.</b> Farklı servislerde farklı dönemlerde yatış yapılan akut lösemi tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlama sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması .....          | 47 |
| <b>Tablo 6.35.</b> Aynı hematoloji servisinde farklı önlemler ile takip edilen akut lösemi tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlama sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması ..... | 48 |
| <b>Tablo 6.36.</b> Farklı servislerde farklı dönemlerde yatış yapılan AML tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması.....                  | 48 |
| <b>Tablo 6.37.</b> Aynı hematoloji servisinde farklı önlemler ile takip edilen AML tanılı hastaları KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması .....         | 48 |
| <b>Tablo 6.38.</b> Farklı servislerde farklı dönemlerde yatış yapılan ALL tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması.....                  | 49 |
| <b>Tablo 6.39.</b> Aynı hematoloji servisinde farklı önlemler ile takip edilen ALL tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması .....        | 49 |
| <b>Tablo 6.40.</b> AML ve ALL tanılı hastaların karşılaştırmalı değerlendirmeleri.....                                                                                                                                                           | 50 |
| <b>Tablo 6.41.</b> AML’de genetik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkisi.....                                                                                                                                                                | 51 |
| <b>Tablo 6.42.</b> ALL’de BCR-ABL pozitifliğinin genel sağkalımla ilişkisi .....                                                                                                                                                                 | 53 |
| <b>Tablo 6.43.</b> Genel sağkalım analizinde ortalama ve ortanca hesaplamaları .....                                                                                                                                                             | 54 |
| <b>Tablo 6.44.</b> Akut Lösemi tiplerine göre genel sağkalım analizleri.....                                                                                                                                                                     | 55 |

## 1. TÜRKÇE ÖZET

İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ) hematolojik malignitelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda mortaliteyi azaltmak ve maliyet etkin bir takip için yüksek İFİ riski taşıyan hastalara kılavuzlar ışığında antifungal profilaksi önerilmektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı yatan hasta servisinde yapmış olduğumuz bu çalışmada akut lösemi tanılı hastalara kemoterapinin en yoğun uygulandığı, hastaların İFİ'ye en açık olacakları dönem olan indüksiyon döneminde verilen profilaktik antifungal tedavinin etkinliğini; bu etkinliğin değişen servis şartları ile değişimini; AML-ALL tanılı hastalarda İFİ risk faktörlerini ve İFİ sıklığını karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: 01.10.2015-31.12.2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına yapılan hasta başvuruları retrospektif olarak değerlendirildi. Kasım 2015- Aralık 2020 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan, 18 yaş üzerinde olan ve akut lösemi nedeniyle alınan remisyon-indüksiyon tedavisinin tamamını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Yatan Hasta Servisinde almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi (n=187). Hastalara ait veriler AVICENNA adlı hastane yazılımından ve hasta dosyalarından edinildi. Hastalar demografik özellikleri değerlendirilirken alt tiplere sınıflandırıldı; akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut promyelositik lösemi (APL), Akut Mikst Fenotipli Lösemi (AMLL). AML(n=124) ve ALL tanılı hastalar (n=50) ampirik, pre-emptif ya da hedefe yönelik İFİ tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrılıp primer antifungal profilaksi alma açısından değerlendirildi. EORTC-MSG 2020 revizyon kriterlerine göre kuvvetle muhtemel İFİ (KM-İFİ) ve kanıtlanmış İFİ (K-İFİ) saptanan ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrılıp primer antifungal profilaksi etkinliği değerlendirildi. Ayrıca hasta alt gruplarında tanıda lökosit sayısı, nötropeni süresi ve derinliği, indüksiyon döneminde geçirilen febril nötropeni atak sayısı, kullanılan antibiyotik sayısı, sigara kullanımı, indüksiyon tedavisi boyunca yatış süresi, tanıdaki beden kitle indeksi, reindüksiyon, lökoferez uygulama, sitogenetik özellikler ve sitogenetik risk grupları, indüksiyonda mortalite ve genel sağkalım değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem: Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca (IQR, çeyreklerarası aralık); kategorik değişkenlerde ise frekans tabloları kullanılarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmada Mann Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Genel

sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı, gruplar arası fark log rank analizi ile test edildi.  $P < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 187 akut lösemi hastasının 124'ü (%66,3) AML tanılıdır. Hastanemizde yatarak izlenen 124 AML tanılı hastanın remisyon indüksiyon tedavisi almış olduğu dönemde 101'ine (%81,5) antifungal profilaksi verilmiştir. Profilaksi alan AML tanılı 101 hastanın 54'üne (%53,5) ampirik, pre-emptif ya da hedefe yönelik antifungal tedavi verilmiştir. Antifungal profilaksi almayan 23(%18,5) AML tanılı hastanın 16'sına (%69,6) ampirik, pre-emptif ya da hedefe yönelik antifungal tedavi verilmiştir. Profilaksi alan hastalarda antifungal tedavi sıklığı daha az saptanmasına karşın istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildir.( $p=0,160$ )

Çalışmamızdaki 187 akut lösemi hastasının 50'si (%26,7) ALL tanılıdır. Bu 50 hastanın indüksiyon tedavisi için yatarak izlendiği dönemde 9'u (%18,0) antifungal profilaksi almıştır. Antifungal profilaksi alan 9 hastanın 1'ine(%11,1) ampirik, pre-emptif ya da hedefe yönelik antifungal tedavi verilmiştir. ALL tanılı 41 hasta ise profilaksi almamıştır; profilaksi almayan 41 hastanın 23'üne (%56,1) ampirik, pre-emptif ya da hedefe yönelik antifungal tedavi başlanmıştır. Bu verilerle antifungal profilaksi kullanımının ALL tanılı hastalarda İFİ tedavisi sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı saptandı ( $p=0,024$ ).

Çalışmamızda KM-İFİ ve K-İFİ sıklığının profilaksi ile ilişkisi incelenirken; AML tanılı hastalarda antifungal profilaksi alan 101 kişinin 9'unda (%8,9), profilaksi almayan 23 kişinin 4'ünde (%17,4) KM/K-İFİ saptanmış,  $p=0.259$  olarak hesaplanmıştır. ALL tanılı 50 hastanın 9'una (%18) profilaksi başlanmış olup bunların 1'inde (%11,1) KM-İFİ saptanmıştır. Profilaksi almayan 41 hastanın ise 6'sında (%14,6) KM/K-İFİ saptanmıştır.( $p=1,000$ )

Hastanemiz Hematoloji yatan hasta servisi izolasyon iyileştirmesi, hepafiltrelerin bakımı gibi nedenlerden dolayı tadilata alınmıştır. Hastaların takip edildiği farklı çevresel şartlar da kendi içinde karşılaştırılıp; tadilat sonrası iyileştirilmiş servis şartlarında antifungal tedavi sıklığının ve mortalite oranlarının daha az olduğu söylenebilir.

**Tartışma:** AML tanılı tüm hastalara güncel kılavuzlarda önerilen antifungal profilaksi uygulaması bizim çalışmamızda antifungal tedavi sıklığını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedenleri antifungal tedaviye geçilmede erken davranılması, antifungal profilaksi uygulama yöntemlerinin uygunsuz olabileceği (endikasyon, uygulama dozu ve yolu, hasta uyumu), takip süresinin kısa olması ve profilaksi alan gruptaki hasta sayısının görece az olması olabilir.

ALL tanılı hastalarda ise olası kemoterapi etkileşimleri nedeniyle risk durumu gözetilerek primer antifungal profilaksi önerilmektedir. Yaptığımız çalışmada ALL tanılı hastalara uygulanan primer antifungal profilaksinin antifungal tedavi sıklığını azalttığını görmekteyiz,

Çalışmamız kemoterapi etkileşimleri göz önünde bulundurularak, ALL tanıılı hastalarda antifungal kullanımı yönünde klinisyenleri teşvik edebilir.

Çalışmamızda AML ve ALL hastalarında antifungal profilaksi kullanımının KM-İFİ ve K-İFİ üzerine etkisi olmadığı görölmüşür. Bunun nedeni uygunsuz profilaktik antifungal kullanımı, plazmada ilaç düzeyi monitörizasyonu yapılmaması, KM/K-İFİ tanısında gereken mikolojik kriterler için yapılan tetkiklerin bir kısmının hastanemizde uygulanmıyor olması ya da antifungal tedavi başlanmasından sonra etyoloji tespiti için uğraşının azalması nedeniyle daha az KM/K-İFİ teşhisi konması olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lösemi, akut myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, primer antifungal profilaksi, antifungal tedavi, invazif fungal infeksiyonlar



## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Invasive fungal infections (IFI) are an important cause of mortality and morbidity in hematological malignancies. Antifungal prophylaxis is recommended for patients at high risk. In this study performed in the inpatient service of Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology, we aimed to determine the effectiveness of prophylactic antifungal treatment given to patients diagnosed with acute leukemia during the remission-induction period, which is the period when chemotherapy is most intensively applied and patients will be most susceptible to IFI; the change of protective activity of antifungal prophylaxis with changing service conditions; and comparison of the risk factors and the frequency of IFI in patients diagnosed with AML-ALL.

**Methods:** Between November 2015 and December 2020, 187 patients who were diagnosed with acute leukemia, over 18 years of age, and who received all of the remission-induction treatment for acute leukemia in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology Inpatient Service were retrospectively analyzed. (n=187).

The data of the patients were obtained from the hospital software called AVICENNA and patient files. Patients were classified into subtypes when evaluating their demographic characteristics; acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute promyelocytic leukemia (APL), Acute Mixed Phenotype Leukemia (AMLL).

Patients with a diagnosis of AML(n=124) and ALL (n=50) were divided into two groups as those who received empirical, pre-emptive or targeted IFI treatment and were evaluated for primary antifungal prophylaxis. The effectiveness of primary antifungal prophylaxis was evaluated by dividing patients into two groups as those with probable or proven IFI (according to the EORTC-MSG 2020 revision criteria ) and those without them.

In addition, in patient subgroups, leukocyte count at diagnosis, duration and depth of neutropenia, number of febrile neutropenia attacks during the induction period, number of antibiotics used, smoking history, length of stay during induction therapy, body mass index at diagnosis, reinduction, leukopheresis application, cytogenetic features and cytogenetic risk groups. , mortality a induciton and overall survival were evaluated.

**Statistical method:** Data analysis was done in IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 package program. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Descriptive analyzes showed median (IQR, interquartile range) for non-normally distributed numeric variables; categorical variables were given using frequency tables. Mann Whitney U test was used to compare numerical

variables between groups, and Chi-square or Fisher tests were used to compare categorical variables. Overall survival rates were calculated using Kaplan-Meier survival analysis, with the difference between groups tested by log rank analysis. For  $p < 0.05$ , the results were considered statistically significant.

Results: Of the 187 acute leukemia patients included in our study, 124 (66.3%) were diagnosed with AML. Antifungal prophylaxis was given to 101 (81.5%) of 124 patients with AML who were hospitalized in our hospital. Empirical, pre-emptive or targeted antifungal therapy was given to 54 (53.5%) of 101 patients with AML who received prophylaxis. Empirical, pre-emptive or targeted antifungal therapy was given to 16 (69.6%) of 23 (18.5%) patients with AML who did not receive antifungal prophylaxis. Although the frequency of antifungal treatment was found to be lower in patients receiving prophylaxis, this difference was not statistically significant ( $p = 0.160$ ).

Fifty (26.7%) of 187 acute leukemia patients in our study were diagnosed with ALL. Of these 50 patients, 9 (18.0%) received antifungal prophylaxis. Empirical, pre-emptive or targeted antifungal therapy was given to 1 (11.1%) of 9 patients who received antifungal prophylaxis. 41 patients with ALL did not receive prophylaxis; Empirical, pre-emptive or targeted antifungal therapy was initiated in 23 (56.1%) of these 41 patients. With these data, it was determined that the use of antifungal prophylaxis significantly decreased the frequency of IFI treatment in patients with ALL ( $p = 0.024$ ).

When the relationship between probable/proven IFI frequency and prophylaxis is examined; In patients diagnosed with probable/proven IFI was found in 9 (8.9%) of 101 people who received antifungal prophylaxis and in 4 (17.4%) of 23 people who did not receive prophylaxis, and the p value was calculated as 0.259. Prophylaxis was given to 9 (18%) of 50 patients diagnosed with ALL, and probable/proven IFI was found in 1 (11.1%) of them. Probable/proven IFI was detected in 6 (14.6%) of 41 patients who did not receive prophylaxis. ( $p = 1,000$ )

The inpatient service was renovated for reasons such as isolation improvement and maintenance of hepafilters. The different environmental conditions in which the patients are followed are also compared within themselves; It was determined that the frequency of antifungal treatment and mortality rates were lower in the improved service conditions after the renovation.

**Discussion:** Antifungal prophylaxis application recommended in current guidelines for all patients with AML was not found statistically significant in reducing the frequency of antifungal treatment in our study. The reasons for this may be the early transition to antifungal treatment, the inappropriateness of antifungal prophylaxis administration methods (indication,

application dose and route, patient compliance), short follow-up period, and the relatively small number of patients in the prophylaxis group.

In patients with ALL, primary antifungal prophylaxis is recommended considering the risk status due to possible chemotherapy interactions. In our study, we see that primary antifungal prophylaxis administered to patients with ALL reduces the frequency of antifungal treatment. This result may encourage clinicians to use antifungals in patients with ALL by considering the drug-drug interactions.

In our study, it was observed that the use of antifungal prophylaxis in AML and ALL patients had no effect on probable/proven IFI. The reasons of this conclusion may be inappropriate use of antifungals, lack of plasma drug level monitoring, some of the tests for the mycological criteria required for the diagnosis of probable IFI are not performed in our hospital, or underestimated probable/proven IFI diagnosis due to less effort of the clinicians to detect etiology after antifungal treatment is started. Further studies are needed on this subject.

**Key Words:** Acute leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, primary antifungal prophylaxis, antifungal therapy, invasive fungal infections

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler (AML ve ALL) hematolojik öncül hücrelerde somatik mutasyonlar sonucu meydana gelen agresif neoplazmlardır. Klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda kemik iliğinde %20'den fazla blast varlığı ile tanı konur. Akut lösemi tedavisinde indüksiyon, konsolidasyon, hematopoetik kök hücre nakli tedavileri hastanın tanısı, risk faktörleri, tedaviye yanıt/yanıtsızlık ve nükslere göre şekillenir. Tüm yeni gelişen tedavi modalitelerine rağmen 5 yıllık sağkalım AML'de %28.3, ALL de %68.60 olup erişkin hastalarda bu oran çok daha düşüktür (1). Yeni antibiyotik ve antifungallerin keşfine rağmen, enfeksiyonlar halen hastalığın seyri, tedavi süreci ve bireysel etkenlere bağlı olarak akut lösemilerde mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (2, 3).

İnvazif fungal enfeksiyonlar (İFİ) kesin tanı koymanın çoğu zaman zor olduğu, erken tedavinin ise tedavi etkinliğinde çok önemli olduğu, mortalitenin yüksek seyrettiği enfeksiyonlardır(4). Bu nedenle genel yaklaşım antibakteriyel tedaviye yanıtsız vakalara ampirik olarak antifungal başlamak şeklindedir. Bazı hasta gruplarında ise invazif fungal enfeksiyon riski yüksek olduğundan güncel rehberler ışığında antifungal profilaksi önerilmektedir (5-9).

Erken tedavinin tedavi etkinliğindeki önemi elbette ki klinisyenlerde erken tedavi başlama isteği, ampirik antifungal tedavisinde 'aşırı tedavi' kavramını beraberinde getirmekte ya da antifungal tedavi başladıktan sonra odak/ajan tespitindeki uğraşı azaltmaktadır (10). Bu yaklaşım da hem maliyet-etkinlik açısından hem de hastanın ileri dönemlerde karşılaşılabileceği invazif fungal enfeksiyonlarda kullanılacak antifungaller açısından gözden geçirilmesi gereken bir konudur (11). Yapılan bazı çalışmalarda uygunsuz antifungal kullanımının ampirik tedavi başlanan hastalarda %78'i, tüm hastalarda %57'ye varan oranlara ulaştığı görülmektedir (12, 13).

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Servisinde 2015-2020 yılları arasında akut lösemi tanısı alan, indüksiyon tedavisini hastanemizde tamamlamış erişkin hastalarda indüksiyon döneminde antifungal profilaksi, antifungal tedavi, risk faktörleri ve tedavi etkinliği, tedavi uygunluğu açısından değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Akut lösemilerde AML indüksiyon tedavisi öncesinde antifungal profilaksisi rutin olarak uygulanmakta olup ALL tanısı alan hastalarda risk analizi yapılarak profilaksiye karar verilmektedir. Bu çalışma kemoterapi aldığı dönemde belirli bir süre nötropenik izlenen, steroid bazlı tedavi alan ALL hastaları ile AML hastalarının takipleri de karşılaştırılarak ALL hastalarını rutin antifungal profilaksi gerekliliği açısından analiz etmemizi sağlayacaktır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Akut Lösemi Tanımı ve Alt Tipleri

Akut lösemiler myeloid ya da lenfoid kökenli hematopoetik öncül hücrelerde somatik mutasyonlar sonucu meydana gelen agresif neoplazmlardır. Kemik iliğinde %20'den fazla blast olması ya da belirli mutasyonların varlığı ile tanı konmaktadır. Kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle olgun granülosit, normal eritrosit ve trombosit yapımının azalması nedeniyle hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular saptanır. Alt tipleri; akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut mikst fenotipli lösemidir (AMLL).

#### 4.1.1. Akut Myeloid Lösemi

AML akut lösemiler içerisinde en sık görülen lösemi olup erişkin kanser ölümlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Tanıdaki ortalama yaş yaklaşık olarak 65'tir. İnsidansı yaşla birlikte artar. Erkeklerdeki insidansı kadınlara göre nispeten daha fazladır (14, 15).

AML'nin kesin nedeni belli olmamakla birlikte bazı çevresel ve genetik faktörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Kimyasallara maruziyet, radyasyon maruziyeti, tütün ürünleri kullanımı, kemoterapötikler ve retrovirüslerin AML riskini artırdığına dair veriler bulunmaktadır. Bazı hastalarda klonal hematopoezin olduğu myelodisplastik sendrom (MDS), myeloproliferatif neoplazmlar (MPN), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), aplastik anemi (AA) gibi hastalıkların öncül olduğu bir dönem bulunmaktadır. Bazı nadir vakalara ise trizomi 21, Fanconi Anemisi, CEBPA, DDX41, RUNX1 gibi ailesel mutasyonlar, Bloom Sendromu gibi kalıtsal nitelikteki genetik anormallikler eşlik edebilir (14, 16).

AML, myeloid öncül hücrelerin malign transformasyonunun bir sonucudur. Bu transformasyonlar non-random translokasyonlar, rearanjmanlar, kromozom sayısı değişiklikleri, kimerik onkojen oluşumuna neden olabilecek translokasyonlar gibi kromozomal anomalilerden kaynaklanabileceği gibi, nokta mutasyonu, gen duplikasyonları, gen delesyonları gibi rutin karyotiplendirme ile saptanamayacak değişikliklerden de kaynaklanabilir ve nihayetinde çoğalabilen ancak olgun kan hücrelerine farklılaşmasını tamamlayamayan bir veya daha fazla anormal hücre klonu oluşumu ile sonuçlanır.

Lösemi hücrelerinin infiltrasyon alanına veya paraneoplastik etkilerine göre hastalarda kemik iliği yetmezliği bulguları (anemi, kanama, enfeksiyon), cilt, göz, santral sinir sistemi, eklem bulguları, mukozal bulgular, organomegali ve miyeloid sarkom varlığı saptanabilir.

AML tanısı kemik iliğinin %20'den fazlasını infiltre eden, belirli karakteristik morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik ve sitogenetik/moleküler özellikler gösteren blastların varlığına dayanır. Myeloid sarkom varlığı, t(8; 21), inv (16), t (15; 17) gibi anormalliklerin

tespiti, kemik iliği veya periferik kanda %20'den az infiltrasyon olsa dahi AML tanısı için yeterlidir (17, 18).

Tanı sırasında kullanılan morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik ve sitogenetik/moleküler özellikler aynı zamanda hastalığın sınıflandırılmasında, prognozun belirlenmesinde ve risk kategorizasyonu yapılarak tedavinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre AML 6 kategoride sınıflandırılır: Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML, myelodisplazi ile ilişkili AML; tedavi ilişkili AML; myeloid neoplazmalar (t-MN); AML, spesifiye edilememiş AML (NOS); myeloid sarkom; ve Down Sendromu ilişkili myeloid proliferasyonları (Tablo 4.1) (19)

**Tablo 4.1.** Akut Myeloid Lösemi sınıflandırması (DSÖ)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Akut Myeloid Lösemi ve İlişkili Neoplaziler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ile AML</li><li>• inv(16)(p13.1;q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ile AML</li><li>• <i>PML-RARA</i> ile akut promyelositik lösemi (APL)</li><li>• t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLLT3</i> ile AML</li><li>• t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> ile AML</li><li>• inv(3)(q21.3;q26.2) ya da t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> ile AML</li><li>• t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> ile AML (megakaryoblastik)</li><li>• <i>NPM1</i> mutant AML</li><li>• Biallelik <i>CEBPA</i> mutasyonu ile AML</li></ul> |
| <b>Myelodisplazi ile ilişkili AML</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Tedavi ilişkili AML</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML (NOS)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Minimal diferansiyasyon ile AML</li><li>• Matürasyonu olmayan AML</li><li>• Matürasyonu olan AML</li><li>• Akut Myelomonositik Lösemi</li><li>• Akut Monoblastik/Monositik Lösemi</li><li>• Saf Eritroid Lösemi</li><li>• Akut Megakaryoblastik Lösemi</li><li>• Akut Bazofilik Lösemi</li><li>• Myelofibrozis ile Akut Panmyelinozis</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Myeloid Sarkom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Down Sendromu ile ilişkili Myeloid Proliferasyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Geçici Anormal Myelopoezis</li><li>• Down Sendromu ile ilişkili Myeloid Lösemi</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

DSÖ'nün yapmış olduğu sınıflandırmada yaş, performans durumu gibi hasta ilişkili faktörler ve çeşitli translokasyonların varlığı hastalık prognozunu etkilemektedir (20). İyi ve kötü prognostik faktörleri DSÖ'ye göre tablodaki gibi gösterilmiştir (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** DSÖ'ye Göre Yetişkin AML Hastalarında Prognostik Faktörler

| İyi Prognostik Faktörler                                                         | Kötü Prognostik Faktörler                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 yaşından genç olmak                                                           | 60 yaşından büyük olmak                                                                                                                          |
| Karnofsky skorunun %60'tan fazla olması                                          | Karnofsky skorunun %60'ın altında olması                                                                                                         |
| <i>MDR1</i> negatif fenotip                                                      | <i>MDR1</i> pozitif fenotip                                                                                                                      |
| Altta yatan hematolojik hastalık olmaması ve kemo-radyoterapi öyküsünün olmaması | Tedavi ilişkili AML, MDS zemininin olması, myeloproliferatif ya da başka bir hematolojik hastalığın varlığı                                      |
| t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17)                                              | Kompleks karyotip, -5, -7, 3q26 aberasyonu, t(6;9), t(9;11) hariç 11q23 aberasyonu, monozomal karyotip                                           |
| <i>NPM1</i> veya <i>CEBPA</i> mutasyonu varlığı                                  | <i>FLT3/ITD</i> mutasyonu, <i>MLL</i> kısmi tandem duplikasyonu, <i>BAALC</i> overekspresyonu, <i>IDH1</i> ve/veya <i>IDH2</i> mutasyonu varlığı |

Hastalığın seyri ve seçilecek tedavinin belirlenmesinde 2017 The European LeukemiaNet (ELN) prognostik sistem yaygın olarak kullanılmaktadır (21).

**Tablo 4.3.** Konvansiyonel ve moleküler genetik çalışılan AML'li hastalarda Prognostik Gruplar (ELN 2017)

| Risk Kategorisi  | Genetik Anomaliler                                                                                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İyi Risk</b>  | t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>                                                                                                                                     |
|                  | inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>                                                                                                               |
|                  | <i>FLT3-ITD</i> olmaksızın ya da düşük allelik oranında <i>FLT3-ITD</i> varlığında mutant <i>NPM1</i>                                                                        |
|                  | Bi-allelik mutant <i>CEBPA</i>                                                                                                                                               |
| <b>Orta Risk</b> | Mutant <i>NPM1</i> ve yüksek allelik oranında <i>FLT3-ITD</i>                                                                                                                |
|                  | <i>FLT3-ITD</i> yokluğunda wild-type <i>NPM1</i> veya düşük allelik oranında <i>FLT3-ITD</i> varlığında wild-type <i>NPM1</i> (olumsuz risk genetik özelliklerin yokluğunda) |
|                  | t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>                                                                                                                                     |
|                  | İyi veya kötü olarak sınıflandırılmayan sitogenetik anomaliler                                                                                                               |
| <b>Kötü Risk</b> | t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>                                                                                                                                         |
|                  | t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearanjmanı                                                                                                                                       |
|                  | t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>                                                                                                                                        |
|                  | inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVII)</i>                                                                                                       |
|                  | -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p)                                                                                                                                            |
|                  | Kompleks karyotip, monozomal karyotip                                                                                                                                        |
|                  | Wild-type <i>NPM1</i> ve yüksek allelik oranında <i>FLT3-ITD</i>                                                                                                             |
|                  | Mutant <i>RUNX1</i>                                                                                                                                                          |
|                  | Mutant <i>ASXL1</i>                                                                                                                                                          |
|                  | Mutant <i>TP53</i>                                                                                                                                                           |

AML tedavisi remisyon indüksiyonu ve remisyon sonrası tedavi (konsolidasyon) olarak iki basamaktan oluşur. Remisyon indüksiyon tedavisi 7+3 olarak da bilinen

(sitarabin+antrasiklin) içeren kemoterapi protokolü ardından konsolidasyon için yüksek doz sitarabini içerir. Daha sonra hastanın risk kategorizasyonu yapılarak hematopoetik kök hücre nakli gerekliliği değerlendirilir. “7+3” tedavisi için uygun olmayan düşkün hastalarda indüksiyon tedavisi için tek başına azasitidin, desitabin ya da düşük doz sitarabin söz konusu olabilir; bu ajanlar Venetoclax ile kombine edilebilir.

Hastaların klinik durumu göz önünde bulundurularak tedaviye 60-75 yaş arasındakilere CPX-351; FLT3-ITD ya da TKD varlığına göre midostaurin; ELN 2017 sınıflandırmasında iyi-orta risk grubunda olan fit hastalara gemtuzumab ozogamicin ya da IDH1 mutasyonuna göre ivosidenib eklenmesi de değerlendirilebilir. (21)

#### 4.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL, erişkinlerde pediatrik gruba göre daha az sıklıkta saptanan, lenfoid öncül hücrelerin etkilendiği akut lösemilerdir. ALL, B hücre kökenli ALL (B-ALL) ve T hücre kökenli ALL (T-ALL) olmak üzere iki farklı grupta değerlendirilmektedir. ALL nedeni kesin bilinmemekle birlikte iyonize radyasyon maruziyeti, enfeksiyonlar (HTLV-1, EBV vs), kimyasal maruziyetleri, germline yatkınlık (*PAXF5*, *ETV6* ve *TP53* genlerinde mutasyonlar nedeniyle) ve Down Sendromu (*GATA3*, *ARID5B*, *IKZF1*, *CEBPE* ve *CDKN2A/B* polimorfizmleri nedeniyle) ile ilişkili olduğu bilinmektedir (22, 23).

B-ALL, pediatrik dönemde daha sık görülmekle birlikte, insidansı yetişkinlerde 60 yaş üzerinde ikinci bir zirve yapmaktadır (24). Hastalar kemik iliği infiltrasyonu ile ilişkili olarak anemi, nötropeni ve trombositopeniye bağlı semptom ve bulgularla başvururlar. AML'den farklı olarak hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ya da santral sinir sistemi tutulumu daha sık görülür. Tanı kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonunun değerlendirilmesi ile konur. Histokimyasal boyamalarda PAS ile boyanma pozitif ve MPO ile boyanma negatiftir. Akım sitometri ile yapılan değerlendirmede TdT (terminal deoksitransferaz), CD19, CD22 ve CD79a, CD45, CD10 (CALLA), PAX5 pozitif, CD3 negatif saptanır. Bazı hastalarda CD13 ve CD33 gibi myeloid antijen ekspresyonları görülebilir (25).

Yaş ve sitogenetik bulgular sağkalımı belirlemede en önemli faktörlerdir. B-ALL hastalarında en sık görülen rearanjman t(9;22) olmakla birlikte kötü prognostik faktördür ve tedaviye tirozin kinaz inhibitörlerinin eklenmesini gerektirir. Philadelphia kromozomu olarak da bilinen t(9;22) ile birlikte diğer kötü prognostik sitogenetik faktörler; hipodiploidi (<44 kromozom), t(4,11) (11q23'te bulunan *MLL* geninin içeren füzyon genleri burada bulunur) olarak sayılabilir. Risk analizi yaparken *BCR-ABL* füzyon genini bulundurmayan fakat klinik olarak benzer yüksek risk taşıyan Ph-like alt tipinin tanısı için NGS (next generation sequencing) yöntemi gerekebilir. İyi prognostik sitogenetik özellikler ise hiperdiploidi (>50

kromozom) ve t(12;21)(TEL-AML1)'dir. Sitogenetik bulgular (tedavi sonrası MRD değerlendirmesi gibi) göz önünde bulundurulduğunda erişkinlerde tanı anındaki lökosit sayısının prognoz üzerindeki bağımsız etkisinin önemi kaybolmuştur.

**Tablo 4.4.** B-ALL'de sitogenetik risk grupları (NCCN)(26)

| Risk Grupları | Sitogenetik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İyi Risk      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperdiploidi (51-65 kromozom): Kromozom 4, 10, 17 trizomisine sahip vakalar prognozu en iyi olanlar</li> <li>t(12;21)(p13;q22); <i>ETV6-RUNX1</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kötü Risk     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipodiploidi (&lt;44 kromozom)</li> <li><i>KMT2A</i> rearanjmanı; t(4;11) ya da diğerleri</li> <li>t(v;14q32)/IgH</li> <li>t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR-ABL1</i></li> <li>Kompleks karyotip (5 ya da daha fazla kromozomal anomali)</li> <li><i>BCR-ABL1</i>-like (Ph-like) ALL <ul style="list-style-type: none"> <li>JAK-STAT (<i>CRLF2r</i>, <i>EPORr</i>, <i>JAK1/2/3r</i>, <i>TYK2r</i>, <i>SH2B3</i> mutasyonları, <i>IL7R</i>, <i>JAK 1/2/3</i>)</li> <li>ABL sınıfı (<i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR</i> rearanjmanları)</li> <li>Diğerleri (<i>NTRKr</i>, <i>FLT<sup>r</sup></i>, <i>LYNr</i>, <i>PTL2Br</i>)</li> </ul> </li> <li>Kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21)</li> <li>T(17;19): <i>TCH3-HLF</i> füzyonu</li> <li><i>IKZF1</i> alterasyonları</li> </ul> |

T-ALL, adölesan ve genç erişkin dönemde daha sık görülmektedir. Hastaların üçte ikisini erkekler oluşturmaktadır. Klinik bulguları B-ALL'ye benzemekle birlikte mediastinal kitle, cilt, santral sinir sistemi, testis, kemik gibi ekstremiteler tutulum daha sık görülür (25).

Tanı kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonunun değerlendirilmesine dayanır; histokimyasal boyamalarda PAS ile boyanma pozitif ve MPO ile boyanma negatiftir. Akım sitometri ile değerlendirmede tipik olarak CD7 ve CD3 pozitif olup değişken oranlarda CD2, CD5, CD1a, CD4, CD8 pozitiflikleri de saptanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda T-ALL'de sağkalımı belirleyen faktörler; yaş, cinsiyet ve bazı sitogenetik değişikliklerdir. Bazı kaynaklarda tanıdaki lökosit sayısının >100x 10<sup>9</sup>/L olması da kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Kadınlarda ve 35 yaş üzerinde olanlarda sağkalım anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. CD1a pozitifliği v CD13 negatifliği iyi prognoz ile kompleks sitogenetik anomalilikler ve *TP53* gen mutasyonları ise kötü prongoz ile ilişkilidir (26).

ALL tanısı alan hastaların tedavisinde öncelikle risk sınıflandırması yapılır. Ph+ ALL hastalarında indüksiyon tedavisini kemoterapi ya da kortikosteroid eşliğinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) oluşturur. Alınan yanıt, MRD varlığına göre blinatumomab ± TKI ± KT/steroid ya da allojeneik hematopoetik kök hücre nakli ile post-remisyon tedaviye devam edilir.

Ph- ve 40 yaş altındaki hastalarda indüksiyon için tedavi seçeneği pediatrik rejimler ya da çoklu ajanlı kemoterapilerdir. Alınan yanıt ve takiplerine göre MRD pozitif hastalarda blinatumomab ya da kök hücre nakli; MRD negatif hastalara ise kemoterapi devamı ya da özellikle yüksek riskli hastalara kök hücre nakli uygulanabilir.

Ph- ve 40 yaş üzerindeki hastalarda tedavi ise 65 yaş altı ya da önemli komorbidite olmaması durumunda çoklu ajan kemoterapi ile; 65 yaş üstü ya da önemli komorbidite olması durumunda çoklu ajanlı kemoterapi ya da palyatif kortikosteroidler ile yapılmaktadır. Alınan yanıt ve takiplerdeki MRD varlığına göre remisyon sonrası tedavisi planlanır. MRD+ hastalarda blinatumomab (B-ALL hastalarında) ya da allojenik kök hücre nakli, MRD- hastalarda ise çoklu ajan kemoterapiye devam ya da yüksek risk özellikleri taşıyanlarda allojeneik hematopoetik kök hücre nakli önerilmektedir.

Tüm ALL tedavilerinde profilaktik intratekal tedavi uygulanır ve bu tedavi sırasında lomber ponksiyon yapılarak BOS sitolojisi çalışılması önerilir.

#### 4.1.3. Akut Promyelositik Lösemi

Akut promyelositik lösemi (APL/AML M3), AML'nin bir alt tipi olmasına rağmen biyolojik ve klinik olarak oldukça farklı seyretmesi, tedavi yaklaşımının farklı olması nedeniyle ayrı bir başlıkta değerlendirilmektedir. APL, DSÖ'nün AML sınıflandırmasında tekrarlayan genetik anormalliklerle seyreden grupta, t(15;17)(q24.1;q21.2); *PML-RARA* translokasyonunu taşıyan alt tip olarak değerlendirilebilir.

Hastalığın erken döneminde ortaya çıkan karakteristik koagülopati, kanama gibi komplikasyonlar nedeniyle erken dönem mortalite riski mevcuttur; bu nedenle sitolojik kriterlerle şüphe oluşması durumunda tanının sitogenetik ve moleküler olarak doğrulanması beklenmeksizin ATRA (all-trans-retinoic-acid) ile tedaviye başlamak ciddi önem taşır.

APL, AML olgularının %5-20'sini oluşturmaktadır (27). APL hastalarında yaş dağılımı diğer AML hastalarına göre farklıdır. Yaşamın ilk dekadında nadirken, insidansı ikinci dekatta artmakta, erken erişkin döneminde plato oluşturmakta ve 60 yaşından sonra azalmaktadır (28).

APL, retinoik asit reseptör alfa (RARalpha) kodlayan genin bir dizi genle füzyonuna yol açan 17q21 kromozomal yeniden düzenlemeleri ile karakterizedir. En sık füzyon yapılan gen *PML* (>%95) olup *PLZF* (Promyelocytic Leukaemia Zinc Finger Protein) ve *NPM* (Nucleolar Phosphoprotein Nucleophosmin genleri ile de füzyon mümkündür (29).

Hastalar anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk bulguları, nötropeniye bağlı enfektif tablolarla ya da trombositopeni ve DİK (Dissemine İntravasküler Koagülasyon) ilişkili kanama (mukozal kanama, peteşi, purpura, ekimoz) ve nadiren DİK'e bağlı trombozlarla karşımıza gelebilir.

Periferik kan ve kemik iliği, katlantılı, bilobe çekirdeği olan, sitoplazması parlak pembe, koyu mor granüller içeren promyelositler bulundurulur. Hastaların %25inde promyelositler hipogranüler olabilmektedir. İmmunofenotiplendirmede CD13 ve CD33 pozitif olup CD34 negatif, kısmen ya da zayıf pozitif bulunabilir. Tanı, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile *PML-RARA* füzyon geninin tanımlanması ile doğrulanır.

İndüksiyon tedavisi hastanın tanındaki lökosit sayısına, antrasiklin bazlı kemoterapi tolerabilitesine ve arsenik trioksit (ATO) edinilebilmesine göre ATRA  $\pm$  antrasiklin  $\pm$  ATO olarak şekillenir. Tanıda lökosit sayısı 10.000/ $\mu$ L altındaysa düşük- orta riskli, 10.000/  $\mu$ L üzerinde ise yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Düşük-orta riskli hastalarda tedavi ilişkili toksisiteyi önlemek amacıyla antrasiklin temelli tedaviler yerine, bu grupta benzer etkinliği gösterilmiş olan ATRA+ATO önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise ATRA+antrasiklin temelli kemoterapiler önerilmektedir (30).

Konsolidasyon tedavisi risk değerlendirmelerine ve indüksiyon tedavisine göre yine antrasiklin  $\pm$  ATRA  $\pm$  ATO içerir (31-33).

#### 4.1.4. Akut Mikst Fenotipli Lösemi (AMLL)/Bifenotipik Akut Lösemi

Birden fazla hematopoetik seriye ait antijen ekspresyonu gösteren akut lösemi olarak tanımlanabilir. Nadir görülmekle birlikte yetişkinlerde daha sıktır. 19 ve 60 yaşlarda zirve yapmak üzere bimodal yaş dağılımına sahiptir ve günümüze dek ailesel vakalar görülmemiştir.

Hastalığın tanısı akım sitometrideki myeloid ya da lenfoid markerların EGIL (European Group for Immunophenotyping of Leukemias) ya da DSÖ skorlama sistemi ile değerlendirilmesi ile konmaktadır. Mikst Fenotipli Akut Lösemi tanısı alan hastalar Philadelphia kromozomu varlığına göre iki gruba ayrılmaktadır. Genel olarak AML'ye göre prognoz daha kötü seyretmektedir. Bunun nedeni özellikle t(9;22), 11q23 aberasyonu ve hiperlökositöz bulunan hastaların oranının daha fazla olmasıdır.

Tedavi için henüz uzlaşmış bir protokol bulunmamaktadır; Ph- AMLL'de toksisitenin daha az olması ve daha iyi sonuçlar açısından ALL benzeri indüksiyon tedavisi öneren yayınlar mevcuttur. Yine ALL'deki gibi SSS profilaksisi önerilmektedir. Tam remisyon sonrası uygun olan hastalarda allojeneik hematopoetik kök hücre nakli önerilir. Ph+ AMLL'de indüksiyon tedavisine TKİ eklenmesi önerilir. Dasatinib SSS geçişi nedeniyle tercih edilir (34).

#### 4.2. İnvazif Fungal İnfeksiyonlar

İnvazif Fungal İnfeksiyonlar (İFİ) mortalitenin yüksek seyrettiği, tanı koymanın çoğu zaman zor olduğu, erken başlanan antifungal tedavinin mortalite üzerine etkisinin önemli

olduğu infeksiyonlardır. 2002 yılında EORTC/MSG tarafından kanıt düzeyine göre ayrıntılı tanımlaması yapılmış ve 2020’de revize edilmiştir(35). Bu çalışmada İFİ olguları değerlendirilirken revize edilmiş tanımlar kullanılmıştır. Akut lösemi hastalarında İFİ insidansı giderek artmakta olup güncel rehberler ışığında risk durumuna göre hastalara primer profilaksi önerilmektedir; konak, klinik ve mikolojik kanıt durumuna göre İFİ düşünülen hastalarda ampirik, pre-emptif ve hedefe yönelik tedavi başlanır.

• **Kanıtlanmış İFİ (K-İFİ):** Konak faktörlerinden bağımsız olarak (immunsuprese olması önemli değildir) etkilenen organdan alınan kültürde ya da histolojik incelemede mantarın saptanması olarak tanımlanır (35, 36). (Tablo-4.5)

**Tablo 4.5.** Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri

| Mantar             | Mikroskopik İnceleme: Steril Materyal                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kültür: Steril Materyal                                                                                                                                                                                                          | Kan                                                                                                                       | Seroloji                                                                           | Doku Nükleik Asit Tanısı                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Küfler             | İlişkili dokuda hasarın gösterildiği, iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen örneğin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde hif ya da maya benzeri yapıların görülmesi                                                                                                                                 | BAL, paranazal ya da mastoid sinüs örneği ve idrar dışında, normalde steril, klinik ya da radyolojik olarak anormallik gösteren, enfeksiyon süreci ile uyumluluk gösteren bölgeden steril bir işlemle alınan örnekte küf üremesi | Enfeksiyon hastalığıyla uyumlu süreçte kan kültüründe küf saptanması (örneğin Fusarium cinsleri)                          | Uygulanamaz                                                                        | Formalin ile tespitlenmiş parafine gömülü dokuda küf görülmesiyle PCR ile fungal DNA’nın çoğaltılması ve DNA dizilemesi  |
| Mayalar            | (Mukoz membranlar dışında) Normalde steril olan bölgelerden iğre aspirasyonu ya da biyopsi ile alınan örnekte yapılan histopatolojik, sitopatolojik ya da mikroskopik incelemede maya hücrelerinin görülmesi. Örneğin; Cryptococcus türleri için tomurcuklanmış kapsüllü mayalar ya da Candida türleri için psödofifler ya da gerçek hifler | (24 saatten daha az bir sürede alınıp ekilen) steril bir işlemle, normalde steril olan ve klinik ya da radyolojik olarak enfeksiyon hastalığı süreciyle uyumlu bir bölgeden edinilen örnekte maya üremesi                        | Kan kültüründe maya (örneğin Cryptococcus ya da Candida türleri) ya da maya benzeri mantar (örneğin Trichosporon) üremesi | Serebrospinal sıvıda ya da kanda kriptokokal antijen varlığı kriptokokuza doğrular | Formalin ile tespitlenmiş parafine gömülü dokuda maya görülmesiyle PCR ile fungal DNA’nın çoğaltılması ve DNA dizilemesi |
| Pnömosistis Karini | Organizmanın doku, BAL sıvısı, balgamda konvansiyonel ya da immunofloresan boyama kullanılarak mikroskopik olarak saptanması                                                                                                                                                                                                                | Uygulanamaz                                                                                                                                                                                                                      | Uygulanamaz                                                                                                               | Uygulanamaz                                                                        | Uygulanamaz                                                                                                              |
| Endemik Mikozlar   | Etkilenen bölgeden elde edilen örneğin histopatolojisinin ya da direkt mikroskopisinin mantarın özgün yapısını göstermesi                                                                                                                                                                                                                   | Etkilenen bölgeden alınan örneğin kültüründe mantar üremesi                                                                                                                                                                      | Kan kültüründe mantar üremesi                                                                                             | Uygulanamaz                                                                        | Uygulanamaz                                                                                                              |

• **Kuvvetle Muhtemel (probable) İFİ (KM-İFİ):** En az 1 konak kriteri, 1 klinik kriter ve 1 mikolojik kanıt varlığında kuvvetle muhtemel İFİ tanısı konur. Çalışmamızda hastaların

tümü akut lösemi tanısı almış olduğundan konak kriterini sağlamaktadırlar. (Tablo 4.6, Tablo 4.7)

• **Muhtemel (possible) İFİ (M-İFİ):** En az 1 konak kriteri ile 1 klinik kriteri sağlayan fakat mikolojik kriteri sağlamayan İFİ'dir.

**Tablo 4.6.** Kuvvetle muhtemel (probable) invaziv fungal enfeksiyon kriterleri (küf mantarları)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Konak Kriterleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 10 günden uzun süre ile (<math>&lt;0,5 \times 10^9/L</math>) nötropeni öyküsü</li><li>• Hematolojik malinite</li><li>• Allojenik hematopoietik kök hücre nakli alıcısı olmak</li><li>• Solid organ nakli alıcısı olmak</li><li>• Uzun süreli kortikosterid kullanımı (Allerjik bronkopulmoner aspergilloz hastaları dışında) Son 60 gün içerisinde 3 hafta ya da daha uzun süre ile 0,3 mg/kg ya da daha yüksek teröpotik dozda kortikosteroid kullanımı</li><li>• Son 90 gün içerisinde kalsinörün inhibitörleri, TNF-<math>\alpha</math> blokörleri, lenfosit-spesifik monoklonal antikorlar, nükleozid analogları gibi T hücre baskılayıcılar ile tedavi</li><li>• İbrutinib gibi Bruton tirozin kinaz inhibitörleri gibi B Hücre baskılayıcı tedavi</li><li>• Kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik grabülomatöz hastalık, STAT3 eksikliği ya da ciddi kombine immün yetmezlik gibi)</li><li>• Bağırsak, akciğer ya da karaciğer tutulumu mevcut olan, steroidler ile birinci basamak tedaviye refrakter, evre III ya da IV, akut graft-versus-host hastalığı</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Klinik Kriterler</b> <p><i>Pulmoner aspergilloz</i></p> <p>Belirtilen 4 BT bulgusundan bir tanesinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Halo işareti ile ya da halo işareti olmaksızın, yoğun, iyi sınırlı lezyon(lar)</li><li>• Hava-hilal işareti</li><li>• Kavite</li><li>• Kama şeklinde ve segmental ya da lobar konsolidasyon</li></ul> <p><i>Diğer pulmoner küf hastalıkları</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ters halo bulgusu dahil olmak üzere pulmoner aspergilloz gibi</li></ul> <p><i>Trakeobronşit</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bronkoskopik analizde trakeabronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran ya da eskar görülmesi</li></ul> <p><i>Sino-nazal hastalıklar</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil)</li><li>• Siyah eskarlı nazal ülser</li><li>• Orbita dahil olmak üzere paranasal sinüsten kemiğe uzanım</li></ul> <p><i>Santral sinir sistemi enfeksiyonu</i></p> <p>Belirtilen 2 bulgudan birinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Görüntülemelerde fokal lezyonun varlığı</li><li>• MR ya da BT'de meningeal tutulum</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mikolojik Kriterler</b> <p><i>Pulmoner Hastalık</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• BAL, bronşiyal fırça sürüntüsü ya da aspirat kültüründe Aspergillus, Fusarium, Scedosporium türleri ya da Mucorales üremesi</li><li>• Balgam, bronşiyal fırça sürüntüsü ya da aspiratında mikroskopik incelemede küf düşündüren fungal bileşen saptanması</li></ul> <p><i>Trakeobronşit</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• BAL ya da bronşiyal fırçalama ile edinilen kültürde Aspergillus üremesi</li><li>• BAL ya da bronşiyal fırça sürüntüsünde mikroskopik incelemede küf düşündüren fungal bileşen saptanması</li></ul> <p><i>Sino-nazal hastalık</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sinüs aspirat kültüründe küf üremesi</li><li>• Sinüs aspirat örneklerinde yapılan mikroskopik incelemede küf düşündürecek fungal bileşen saptanması</li></ul> <p><i>Aspergilloze Özgü</i></p> <p>Galaktomannan antijeni, aşağıdakilerden herhangi biri</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum ya da plazma: <math>\geq 1,0</math></li><li>• BAL sıvısı: <math>\geq 1,0</math></li><li>• Serum ya da plazma: <math>\geq 0,7</math> ve BAL sıvısı <math>\geq 0,8</math></li><li>• BOS: <math>\geq 1,0</math></li></ul> <p>Aspergillus PCR, aşağıdakilerden herhangi biri</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Plazma, serum ya da tam kanda 2 ya da daha fazla ardışık PCR test pozitifliği</li><li>• BAL sıvısında 2 ya da daha fazla duplike PCR test pozitifliği</li><li>• Plazma, serum ya da tam kanda en az 1 PCR test pozitifliği ve BAL sıvısında 1 PCR test pozitifliği</li></ul> |



**Tablo 4.7.** Diğer kuvvetle muhtemel (probable) invazif fungal enfeksiyonlar için kriterler

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kandidiyazis</b>       | <b>Konak Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnvaziv Küf Enfeksiyonlarındaki ile benzer (bkz. Tablo 4.6)</li></ul> <b>Klinik Kriterler</b> <p>Son iki hafta içerisinde kandidemi atağından sonra aşağıdaki 2 faktörden en az birinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Karaciğer, dalak ya da beyinde küçük, hedef benzeri abseler ya da meningeal kontrastlanma</li><li>• Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksüda ya da vitreal opasiteler</li></ul> <b>Mikolojik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diğer etyolojiler dışlanması koşuluyla ardışık en az 2 serum örneğinde <math>\beta</math>-D-glukan düzeyinin <math>\geq 80</math> ng/L (pg/mL) saptanması</li><li>• Pozitif T2Candida</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kriptokokoz</b>        | <b>Konak Kriterleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HIV enfeksiyonu</li><li>• Solid organ ya da kök hücre nakli alıcısı olmak</li><li>• Hematolojik malinite</li><li>• Antikor eksikliği (örneğin yaygın değişken immun yetmezlik)</li><li>• Immünbaskılayıcı tedavi (monoklonal antikorlar dahil)</li><li>• Son dönem karaciğer ya da böbrek hastalığı</li><li>• İdiyopatik CD4 lenfositopeni</li></ul> <b>Klinik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meningeal inflamasyon</li><li>• Kriptokokkal hastalık ile uyumlu radyolojik lezyon</li></ul> <b>Mikolojik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Steril olmayan bir bölgeden alınan örnekte Cryptococcus saptama</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Pnömosistoz</b>        | <b>Konak Kriterleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Herhangi bir nedenden dolayı lenfosit sayısının düşük olması (<math>&lt;200</math> hücre/mm<sup>3</sup>)</li><li>• T hücre disfonksiyonu ile ilişkili tedavi maruziyeti (antineoplastik tedavi, antiinflamatuvar ya da immün baskılayıcı tedavi)</li><li>• Son 60 günde 2 hafta ya da da uzun süre 0,3 mg/kg prednisone eşdeğeri steroid kullanımı</li><li>• Solid organ nakli</li></ul> <b>Klinik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bilateral buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, küçük nodüller ya da tek taraflı infiltrasyonlar, lobar infiltrasyon, kavitasyonlu ya da kavitasyonsuz nodüler infiltrasyon, multifokal infiltrasyonlar, miliyer patern gibi bağıntılı radyografik bulgular</li><li>• Düz grafide ya da bilgisayarlı tomografide konsolidasyon, küçük nodüller, tek taraflı infiltrasyonlar, plevral effüzyon ya da kistik lezyon gibi radyografik anomalilerin eşlik ettiği öksürük, dispne ve hipoksemi gibi respiratuvar semptomlar</li></ul> <b>Mikolojik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diğer etyolojiler dışlanması koşuluyla ardışık en az 2 serum örneğinde <math>\beta</math>-D-glukan düzeyinin <math>\geq 80</math> ng/L (pg/mL) saptanması</li><li>• Respiratuvar sistem örneğinde bakılan kantitatif RT-PCR ile Peneumacystis jirovecii DNA'sının saptanması</li></ul> |
| <b>Endemik Mikozyalar</b> | <b>Konak Kriterleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sağlıklı konakları da etkileyebildiğinden uygulanabilir kriter bulunmamaktadır</li></ul> <b>Klinik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik hastalıkla uyumlu mantara coğrafik ya da mesleki maruziyet</li></ul> <b>Mikolojik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İdrar, serum ya da vücut sıvısında Histoplasma ya da Blastomyces antijeni</li><li>• BOS'ta Coccidioides antikorları ya da ardışık iki serum örneğinde 2 kat artış</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Retrospektif olan bu çalışmada hastalarda İFİ tanısı koymada klinik değerlendirmede klinik bulgular, etkilenen organa yönelik kültürler, görüntüleme olarak etkilenen organa yönelik bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, batin ultrasonu kullanılmıştır. Mikolojik kriterlere yönelik ise serumda galaktomannan, aspergillus PCR ve solunum sistemi örneklerinde Pneumocystis jirovecii PCR kullanılmıştır.  $\beta$ -D-glukan değerlendirmesi ya da tabloda belirtilen endemik fungal enfeksiyonlara yönelik yapılan diğer çalışmalar bulunmamaktadır.

#### 4.3. Akut Lösemilerde İnvazif Fungal İnfeksiyon Profilaksi Uygulamaları

AML hastalarında ardışık myelosupresif kemoterapi rejimleri, ileri yaş, uzun süreli ve derin nötropeni ve monositopeni, kalıcı kateterlerin varlığı, sık mukozit görülmesi gibi İFİ sıklığını artıran riskler nedeniyle, antifungal etkinliğin araştırıldığı, Cornely ve arkadaşları tarafından açık etiketli fakat büyük bir çalışma (37) sonrası hastalara AI kanıt düzeyi ile önerilen antifungal posakonazol, Avrupa kılavuzlarının güncellenmiş halinde de yer almaktadır.(38)

ALL hastalarında retrospektif çalışmalarda İFİ oranları %6,5 larda olmakla birlikte genel bir antifungal profilaksi standardı bulunmamaktadır (39). EWALL gibi yetişkinlerde kullanılan ALL protokollerinde vinka alkaloidlerinin yer alması potansiyel nörotoksik etkileşim riski bulundurması nedeniyle küf-aktif azollerin kullanılması önerilmemektedir(40), maya infeksiyonlarını önlemede flukonazol profilaksisinin dikkatli kullanımı CIII kanıt düzeyi ile düşünülebilir (38).



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Çalışma Protokolü

Çalışma Kasım 2015- Aralık 2020 arasında akut lösemi tanısı almış olan, remisyon indüksiyon tedavisini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Hematoloji Bölümü Yatan Hasta Servisinde almış olan hastaları kapsamakta olup retrospektif, kesitsel-longitudinal bir çalışma özelliği taşımaktadır.

Dâhil edilme kriterleri; Kasım 2015- Aralık 2020 tarihleri arasında akut lösemi tanısı almak, 18 yaş üzerinde olmak ve akut lösemi nedeniyle alınan remisyon indüksiyon tedavisinin tamamını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Yatan Hasta Servisinde almış olmaktır. Dâhil edilme kriterlerinden en az birini sağlamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta listesi belirlenirken 01.10.2015-31.12.2020 tarihleri arasında Ankara Üniveristesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına başvurularda ICD kodu olarak C91.0 (Akut Lenfoblastik Lösemi), C92.0 (Akut Myeloid Lösemi), C95.0 (Akut Lösemi), C92.4 (Akut Promyelositik Lösemi ile sisteme yapılan 17488 giriş işlemi saptandı. Tekrarlayan başvurusu olan hastalar ve poliklinik başvuruları çıkarıldığında 874 adet akut lösemi tanısı girilen yatan hasta listesi edinildi. 874 hastada dâhil edilme- dışlanma kriterleri sorgulandığında çalışmaya ancak 187 hasta uygun bulundu.

Tüm hastaların yatan hasta dosyalarından ve hastanemiz AVİCENNA bilgi sisteminden demografik özellikleri, tanı ile ilişkili bilgileri (tanı, başvuru tarihi, tanı yaşı, tedavi özellikleri, steroid kullanımı, lökoferez durumu), laboratuvar bulguları (nötrofil sayısı, nötropeni süresi, konvansiyonel ve diğer yöntemlerle bakılan risk faktörleri), klinik takipleri ( ateş, FEN atakları, GCSF kullanımı, kullanılan antibiyotikler, anitfungal profilaksi alma durumu, antifungal tedavi durumu, İFİ'ye yönelik galaktomannan vs., görüntüleme sonuçları), sigara öyküsü, ek hastalıkları, beden kitle indeksi, kan grubu ve İFİ için diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapıldı.

### 5.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca (IQR, çeyreklerarası aralık); kategorik değişkenlerde ise frekans tabloları kullanılarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmada Mann Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Genel sağkalım hızları

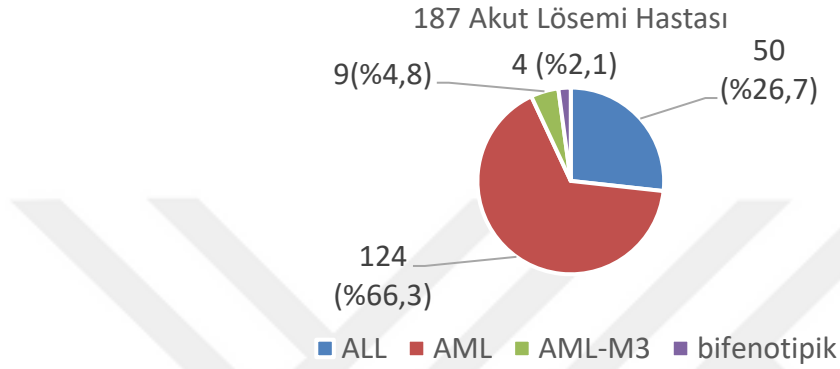
Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı, gruplar arası fark log rank analizi ile test edildi.  $P<0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 6. BULGULAR

### 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri; Başvuru, Tanı ve İzlemleri Sırasındaki Genel Özellikleri

Araştırmaya dahil edilen 187 akut lösemi hastasının 50'sinin (%26,7) ALL, 124'ünün (%66,3) AML (AML-M3 olmayan), 9'unun (%4,8) AML-M3 ve 4'ünün (%2,1) bifenotipik akut lösemi alt tipinde olduğu saptanmıştır. (Şekil 6.1)



**Şekil 6.1.** Çalışmaya dâhil edilen akut lösemi tanılı hastaların alt tiplerine göre dağılımı

Demografik özelliklerine bakıldığında; ortalanca yaş tüm hastalar irdelendiğinde 51,2 (IQR: 35,1-61,2), ALL tanılı hastalarda 42,5 (IQR:27,0-57,6), AML tanılı hastalarda 54,6 (IQR:41,1-63,0), AML-M3 tanılı hastalarda 44 (IQR: 33,0-50,4), bifenotipik akut lösemi tanılı hastalarda ise 41,4 (IQR:25,8-68,1)'tür. Kadın hastaların sayısının ve yüzdesinin tüm hastalarda 85 (%45,5), ALL hastalarında 23 (%46), AML hastalarında 55(%44,4), AML M3 hastalarında 5 (%55,6) ve bifenotipik akut lösemi hastalarında 2 (%50) olduğu görülmüştür. Sigara kullanımı öyküsü verisine ulaşılan 179 hastanın 83'ünün (%46,4), ALL hastalarının 15'inin (%31,3), AML hastalarının 60'ının (%50,8), AML M3 hastalarının 5'inin (%55,6) ve bifenotipik akut lösemi tanılıların ise 3'ünün (%75) sigara öyküsü bulunmaktaydı. (Tablo 6.1)

**Tablo 6.1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

|                                              | Total (n=187)                   | ALL (n=50)                      |                                 | AML (n=124)                   | AML M3 (n=9)                | Bifenotipik (n=4)               |
|----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|                                              |                                 | B-ALL (n=37)                    | T-ALL (n=13)                    |                               |                             |                                 |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR) [min-max]      | 51,2 (35,1-61,2)<br>[17,8-87,0] | 42,5 (27-57,6)<br>[17,8-83,9]   |                                 | 54,6 (41,1-63)<br>[18,8-87,0] | 44 (33-50,4)<br>[26,8-51,2] | 41,4 (25,8-68,1)<br>[22,3-75,2] |
|                                              |                                 | 51,2 (26,6-60,7)<br>[17,8-83,9] | 32,5 (24,4-39,3)<br>[18,1-43,9] |                               |                             |                                 |
| Kadın cinsiyet, n (%)                        | 85 (%45,5)                      | 23 (%46)                        |                                 | 55 (%44,4)                    | 5 (%55,6)                   | 2 (%50)                         |
|                                              |                                 | 18 (%48,6)                      | 5 (%38,5)                       |                               |                             |                                 |
| Sigara kullanımı, n (%),<br>179 hasta verisi | 83 (%46,4)                      | 15 (%31,3)                      |                                 | 60 (%50,8)                    | 5 (%55,6)                   | 3 (%75)                         |
|                                              |                                 | 12 (%34,3)                      | 3 (%23,1)                       |                               |                             |                                 |
| Kan grubu, n (%)                             |                                 |                                 |                                 |                               |                             |                                 |
| 0 Rh +                                       | 59 (%31,9)                      | 13 (%26)                        |                                 | 42 (%34,4)                    | 4 (%44,4)                   | 0 (%0)                          |
| 0 Rh -                                       | 2 (%1,1)                        | 1 (%2)                          |                                 | 1 (%0,8)                      | 0 (%0)                      | 0 (%0)                          |
| A Rh +                                       | 69 (%37,3)                      | 20 (%40)                        |                                 | 42 (%34,4)                    | 4 (%44,4)                   | 3 (%75)                         |
| A Rh -                                       | 5 (%2,7)                        | 1 (%2)                          |                                 | 4 (%3,3)                      | 0 (%0)                      | 0 (%0)                          |
| B Rh +                                       | 30 (%16,2)                      | 8 (%16)                         |                                 | 21 (%17,2)                    | 0 (%0)                      | 1 (%25)                         |
| B Rh-                                        | 3 (%1,6)                        | 2 (%4)                          |                                 | 1 (%0,8)                      | 0 (%0)                      | 0 (%0)                          |
| AB Rh +                                      | 13 (%7)                         | 3 (%6)                          |                                 | 9 (%7,4)                      | 1 (%11,1)                   | 0 (%0)                          |
| AB Rh -                                      | 4 (%2,2)                        | 2 (%4)                          |                                 | 2 (%1,6)                      | 0 (%0)                      | 0 (%0)                          |

Sitogenetik özellikleri incelenen 37 B-ALL tanılı hastanın 12'sinde (%32,4) BCR-ABL pozitifliği saptanmıştır.

AML tanılı hastalarda sitogenetik özelliklere bakıldığında, FLT3-TKD verisi olan 116 hastanın 7'sinde (%6) FLT3-TKD pozitifdir. FLT3-ITD verisi bulunan 120 hastanın 29'unda (%24,2) FLT3-ITD pozitifdir. NPM1 verisi olan 121 hastanın 44'ünde (%36,4) pozitif saptanmıştır. (Tablo 6.2)

**Tablo 6.2** AML tanılı hastalarda FLT3 ve NPM1 durumu, genetik analiz sonuçlanma süreleri

|                                                                        |                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| FLT3 TKD pozitifliği, n (%), 116 hasta verisi                          | 7 (%6)           |
| FLT3 ITD pozitifliği, n (%), 120 hasta verisi                          | 22 (%18,3)       |
| FLT3 pozitifliği, n (%), 120 hasta verisi                              | 29 (%24,2)       |
| NPM1 pozitifliği, n (%), 121 hasta verisi                              | 44 (%36,4)       |
| FLT3 sonuçlanma süresi, gün, ortanca (IQR), [min-max] 117 hasta verisi | 8 (5-14) [0-153] |
| NPM1 sonuçlanma süresi, gün, ortanca (IQR), 116 hasta verisi [min-max] | 8 (5-14) [0-153] |

AML hastaları ELN 2017 risk sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde; verisi eksik olan ya da iyi-orta-kötü herhangi bir risk faktörü saptanmayan olgular sınıflandırılmayan grup olarak ayrıldığında; FLT3-ITD allelik oranı düşük/yüksek ayrımının merkezimizde yapılmaması dolayısı ile tüm FLT3-ITD pozitiflikler kötü prognostik faktör olarak kabul edildiğinde; 39 hastanın (%31,4) iyi, 15 hastanın (%12,1) orta, 30 hastanın (%24,2) kötü, 40 hastanın (%32,3) ise sınıflandırılmayan risk grubunda olduğu saptandı. (Tablo 6.3)

**Tablo 6.3.** ELN 2017 Risk tanımlamalarına göre çalışmaya dahil olan AML tanılı hastalarda risk sınıflandırması ve yüzdeleri

| AML                       | Hasta Sayısı (n=124) |
|---------------------------|----------------------|
| İyi Risk, n (%)           | 39 (%31,4)           |
| Orta Risk, n (%)          | 15 (%12,1)           |
| Kötü Risk, n (%)          | 30 (%24,2)           |
| Sınıflandırılmayan, n (%) | 40 (%32,3)           |

Araştırmaya dahil edilen hastalarda hastanemize başvuru ile tanının konması ve tedavinin başlanması arasında geçen süreler de değerlendirildi. Başvuru tarihi olarak hasta eğer acil servisten yönlendirildiyse ilk hematoloji kliniği konsültasyon tarihi, ayaktan başvuran hastalar için ilk poliklinik kayıt tarihi, diğer bölümlerden yönlendirilen hastalar için de ilk hematoloji bölümü konsültasyon tarihi başvuru tarihi olarak değerlendirmeye alınmıştır. Tanının konması hastadan gönderilen kemik iliği aspirasyon biyopsisinden elde edilen ürünün akım sitometre ile

değerlendirilmesi ve sonuç onay tarihi olarak kabul edildi. Üçüncü basamak bir hastane olan ve dış merkezlerden öntanı ile tarafımıza yönlendirilen hastaların başvuru tarihleri hastanemize ilk giriş olarak kabul edilmiştir. Dış merkezden yönlendirilen hastaların başvuru ile tanı arasında geçen süre ayrıca değerlendirilmiştir. Tedavi başlangıç tarihi olarak kemoterapi başlangıç tarihi ve -eğer aldıysa- prefaz amaçlı tedavi tarihi dahil edilmiştir, akut lökoz ile başvuran hastalarda lökoferez tedavisi ilk tedavi ise bu tedavi başlangıç olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 187 hastanın tümü değerlendirildiğinde başvuru ve tanı arasında geçen ortalama süre 2 gün (IQR:1-4), dış merkezden tarafımıza ön tanı ile yönlendirilen hastalarda bu süre 1 gün (IQR:1-2) olarak saptandı. Akut lösemi alt tiplerine bakıldığında ALL hastalarında başvuru-tanı arasında geçen ortalama süre 2 gün (IQR:1-7), AML hastalarında 2 gün (IQR:1-11), bifenotipik akut lösemilerde bu süre 0,5 güne (IQR:0-0,5) kadar kısalmaktadır. (Tablo 6.4)

Tanı ile tedaviye başlangıç arasında geçen süre tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama 2 gün (IQR:1-5), ALL hastalarında 1 gün (IQR:0-3,3), AML hastalarında 3 gün (IQR:1-6), AML M3 hastalarında 1 gün (IQR:0-1,5), bifenotipik akut lösemi hastalarında ise 6 gün (IQR:-0,8-23,3) olarak saptanmıştır. (Tablo 6.4)

Hastanemize başvuru ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre değerlendirilmeye alındığında bu süre tüm hastalarda ortalama 5 gün (IQR:3-9), ALL hastalarında 3 gün (IQR: 1-8), AML hastalarında 6 gün (IQR: 3-10) AML M3 hastalarında 4 gün (IQR: 1,5-9,5) ve bifenotipik akut lösemi hastalarında 7 gün (IQR:1,8-23,5) olarak saptanmıştır. (Tablo 6.4)

Hastaların indüksiyon tedavisi boyunca yatışları sırasında geçirdikleri febril nötropeni (FEN) sayısı da değerlendirilmiştir. Mutlak nötrofil sayısı  $0,5 \times 10^9/L$  altında olan ya da bu değerin altına düşmesi beklenen hastalarda 2 saat arayla 2 ölçüm ile saptanan vücut sıcaklıklarının  $38^\circ C$  ve üzeri olması ya da tek ölçüm ile  $38,3^\circ C$  ve üzeri olması febril nötropeni olarak değerlendirilmiştir. (41) 48 saat süre ile ateş kontrolü sağlanan hastalarda saptanan ateş yeni bir febril nötropeni atağı olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde indüksiyon yatışı boyunca saptanan FEN atak sayısı ortalama 2 (IQR:1-3) defa, ALL hastalarında 1 defa (IQR:0-2), AML hastalarında 2 defa (IQR:1-3), AML M3 hastalarında 2 defa (1-2,5) ve bifenotipik akut lösemi hastalarında 3,5 defa (IQR:2,3-4) olduğu görülmüştür. (Tablo 6.4)

İndüksiyon tedavisi için yatırılan hastalarda yatış süresi değerlendirilirken hasta başka tedavi almadıysa toplam yatış süresi, konsolidasyon tedavisi aldıysa konsolidasyon tedavisinin ilk gününe kadar olan yatış süresi dikkate alınmıştır. Tüm hastalar göz önünde bulundurulduğunda indüksiyon yatış süresi ortalama 30 gün (IQR: 26-37), ALL hastalarında 31 gün (IQR: 28-40,3), AML hastalarında 29 gün (IQR: 25-34), AML M3 hastalarında 37 gün

(IQR: 34,5-39) ve bifenotipik akut lösemi hastalarında ise 51,5 gün (IQR:43-68,3) olduğu görülmüştür. (Tablo 6.4)

**Tablo 6.4.** Hastalarda tanı koyma ve tedaviye başlama süreleri, izlemde FEN sayısı ve indüksiyon tedavisi için yatış süreleri

|                                                             | Total<br>(n=187)     | ALL (n=50)             |                 | AML<br>(n=124)       | AML M3<br>(n=9)         | Bifenotipik<br>(n=4)      |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                             |                      | B-ALL<br>(n=37)        | T-ALL<br>(n=13) |                      |                         |                           |
| Başvuru-Tanı süre, gün,<br>ortanca (IQR)                    | 2 (1-4)              | 2 (1-7)                |                 | 2 (1-4)              | 4 (1-11)                | 0,5 (0-0,5)               |
|                                                             |                      | 2 (1-6,5)              | 2 (1-8)         |                      |                         |                           |
| Başvuru-Tanı süre (D), gün,<br>ortanca (IQR)                | 1 (1-2)              | 1 (0-2)                |                 | 1 (1-2)              | 2 (1-2)                 | 2 (1-2)                   |
|                                                             |                      | 1 (0-2,5)              | 1 (1-2)         |                      |                         |                           |
| Tanı-Tedavi süre, gün,<br>ortanca (IQR)                     | 2 (1-5)              | 1 (0-3,3)              |                 | 3 (1-6)              | 1 (0-1,5)               | 6 (-0,8 – 23,3)           |
|                                                             |                      | 1 (0-4)                | 1 (0-2,5)       |                      |                         |                           |
| Başvuru-Tedavi süre, gün,<br>ortanca (IQR)                  | 5 (3-9)              | 3 (1-8)                |                 | 6 (3-10)             | 4 (1,5-9,5)             | 7 (1,8-23,5)              |
|                                                             |                      | 3 (1-9)                | 3 (1,5-4,5)     |                      |                         |                           |
| FEN atak sayısı indük,<br>ortanca (IQR)                     | 2 (1-3)              | 1 (0-2)                |                 | 2 (1-3)              | 2 (1-2,5)               | 3,5 (2,3-4)               |
|                                                             |                      | 1 (0-2)                | 1 (0-1,5)       |                      |                         |                           |
| İndüksiyon yatış süresi, gün,<br>ortanca (IQR)<br>[min-max] | 30 (26-37)<br>[5-80] | 31 (28-40,3)<br>[9-63] |                 | 29 (25-34)<br>[5-80] | 37 (34,5-39)<br>[33-44] | 51,5 (43-68,3)<br>[42-72] |
|                                                             |                      | 33 (28-41,5)           | 29 (27,5-34)    |                      |                         |                           |

## 6.2. Hastalarda Antifungal Profilaksi, Antifungal Tedavi Uygulamaları

Toplamda akut lösemi hastalarımızın 105'i antifungal tedavi almıştır. Bunlardan 25'ine (%23,8) antifungal tedavi ampirik olarak, 57'sine (%54,3) M-İFİ (possible) nedeniyle, 19'una KM-İFİ (probable) ve 4'üne ise K-İFİ (proven) nedeniyle antifungal tedavi başlanmıştır. 50 ALL hastası değerlendirildiğinde 24 hastaya indüksiyon döneminde antifungal tedavi başlandığı saptanmıştır. Tedavi alan 24 kişinin 7'sine (%29,2) ampirik, 10'una (%41,7) M-İFİ, 5'ine (%20,8) KM-İFİ ve 2'sine (%8,3) de K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi verilmiştir. 124 AML hastası değerlendirildiğinde 70 hastaya antifungal tedavi başlanmış; bu kişilerin 16'sına (%22,9) ampirik, 41'ine (%58,6) M-İFİ, 11'ine (%15,7) KM-İFİ ve 2'sine (%2,9) K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi verilmiştir. 9 AML M3 hastası değerlendirildiğinde 7 hastaya antifungal tedavi başlanmış; bu kişilerin 1'ine (%14,3) ampirik, 4'üne (%57,1) M-İFİ, 2'ine (%28,6) KM-İFİ nedeniyle antifungal tedavi verilmiştir. 4 bifenotipik akut lösemi hastasının 4'ü de antifungal tedavi almıştır; bunlardan 1'i (%25) ampirik, 2'si (%50) M-İFİ, 1'i (%25) KM- İFİ nedeniyle antifungal tedavi almış olup, K-İFİ saptanmamıştır. (Tablo 6.5)

**Tablo 6.5.** Antifungal başlama nedenlerine göre hastaların dağılımları

| Antifungal başlama nedeni, n (%) | Total (n=187)<br>105 İFİ Tedavisi | ALL (n=50)<br>24 İFİ Tedavisi | AML (n=124)<br>70 İFİ Tedavisi | AML M3 (n=9)<br>7 İFİ Tedavisi | Bifenotipik (n=4)<br>4 İFİ Tedavisi |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Ampirik                          | 25 (%23,8)                        | 7 (%29,2)                     | 16 (%22,9)                     | 1 (%14,3)                      | 1 (%25)                             |
| M-İFİ (possible)                 | 57 (%54,3)                        | 10 (%41,7)                    | 41 (%58,6)                     | 4 (%57,1)                      | 2 (%50)                             |
| KM-İFİ (probable)                | 19 (%18,1)                        | 5 (%20,8)                     | 11 (%15,7)                     | 2 (%28,6)                      | 1 (%25)                             |
| K-İFİ (proven)                   | 4 (%3,8)                          | 2 (%8,3)                      | 2 (%2,9)                       | 0 (%0)                         | 0 (%0)                              |

Tüm hastalar genel olarak değerlendirildiğinde indüksiyon döneminde İFİ tedavisi almayan 82 kişiden 57'si (%69,5) antifungal profilaksi almış, 25'i (%30,5) ise profilaksi almamıştır. İFİ tedavisi başlanan 105 kişiden 64'ü (%61) antifungal profilaksi almış olup 41'i (%39) ise profilaksi almamıştır. Hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun İFİ tedavisi başlanması üzerine etkisini değerlendirdiğimizde  $p=0,224$  saptanmış olup anlamlı değildir. (Tablo 6.6)

**Tablo 6.6.** İFİ tedavisi başlanan akut lösemi tanılı hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

| Tüm Hastalar              | İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=82) | İFİ Tedavisi Başlanan (n=105) | p değeri |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------|
| Profilaksi Alan (n=121)   | 57                              | 64                            | 0,224    |
| Profilaksi Almayan (n=66) | 25                              | 41                            |          |

İndüksiyon döneminde İFİ tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde tanı anındaki ortalama lökosit sayısı İFİ tedavisi başlanmayan grupta  $15,9 \times 10^9/L$  (IQR: 3,2-42,4), İFİ tedavisi başlanan grupta ise  $9,1 \times 10^9/L$  (IQR: 2,6-48,2) olarak saptanırken, hesaplanan p değeri 0,463 olup anlamlı bulunmadı. FEN atak sayısı İFİ tedavisi almayan grupta 1 (IQR:0-2), İFİ tedavisi alan grupta ise 2 (IQR:1-3) olarak saptandı, p değeri  $<0,001$  olarak hesaplandı, İFİ tedavisi alan grupta indüksiyon döneminde geçirilen FEN atağı sayısının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Kullanılan antibiyotik sayısı da benzer şekilde İFİ tedavisi almayan grupta ortalama 3 (IQR:2-5), İFİ tedavisi alan grupta 6 (IQR: 4-7) olmak üzere  $p<0,001$  hesaplanarak anlamlı olarak İFİ tedavisi alan grupta daha fazla olduğu görüldü. İFİ tedavisi almayan grupta indüksiyon için yatış süresi ortalama 28 gün (IQR:22,8-33) iken, İFİ tedavisi alan grupta bu süre ortalama 33 gün (29-42) olarak saptandı. Hesaplanan p değeri  $<0,001$  olup İFİ tedavisi alan grupta indüksiyon için yatış süresinin antifungal başlanması nedeniyle anlamlı olarak uzadığı görüldü. Sigara içme öyküsü (aktif içiciler ya da sigarayı halihazırda bırakmış olanlar) açısından değerlendirildiğinde İFİ tedavisi almayan grupta sigara içme

öyküsü olanlar 30 kişi (%39) iken diğer grupta 64 kişi (%61) olarak saptanıp hesaplanan p değerinin 0,084 olduğu görüldü. İFİ tedavisi başlanmayan grupta beden kitle indeksi (BKİ) 25,9 (IQR:22,9-28,5) kg/m<sup>2</sup>, İFİ tedavisi başlanan grupta 25,9 (IQR: 22,7-28,7) kg/m<sup>2</sup> olarak saptanıp, istatistiki olarak da anlamlı bulunmadı (p=0,872). (Tablo 6.7)

**Tablo 6.7.** İFİ tedavisi başlanan akut lösemi tanılı hastaların İFİ tedavisi başlanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| Tüm Hastalar                                  | İFİ tedavisi almayanlar (n=82) | İFİ tedavisi alanlar (n=105) | p değeri |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------|
| WBC, ortalanca (IQR)                          | 15,9 (3,2-42,4)                | 9,1 (2,6-48,2)               | 0,463    |
| FEN atak sayısı, ortalanca (IQR)              | 1 (0-2)                        | 2 (1-3)                      | <0,001   |
| Antibiyotik sayısı, ortalanca (IQR)           | 3 (2-5)                        | 6 (4-7)                      | <0,001   |
| Antifungal profilaksi, n (%)                  | 57 (%69,5)                     | 64 (%61)                     | 0,224    |
| Sigara kullanımı, n (%)                       | 30 (%39)                       | 53 (%52)                     | 0,084    |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortalanca (IQR) | 28 (22,8-33)                   | 33 (29-42)                   | <0,001   |
| BKİ, ortalanca (IQR)                          | 25,9 (22,9-28,5)               | 25,9 (22,7-28,7)             | 0,872    |

AML tanılı hastalar antifungal tedavisi açısından değerlendirildiğinde İFİ tedavisi başlanmayan AML tanılı 54 hastanın 47'sinin (%87) antifungal profilaksi aldığı, 7'sinin (%13) almadığı, İFİ tedavisi alan 70 hastanın 54'ünün (%77,1) antifungal profilaksi aldığı 16'sının (%22,9) ise almadığı saptanmıştır. Hesaplanan p değeri 0,16 olup AML'de profilaksi almanın İFİ tedavisi başlamada etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.8)

**Tablo 6.8.** İFİ tedavisi başlanan AML tanılı hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

| AML Hastaları             | İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=54) | İFİ Tedavisi Başlanan (n=70) | p değeri |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------|
| Profilaksi Alan (n=101)   | 47                              | 54                           | 0,160    |
| Profilaksi Almayan (n=23) | 7                               | 16                           |          |

AML tanılı hastalarda İFİ tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırmalı değerlendirildiğinde tanı anındaki ortalanca lökosit sayısı İFİ tedavisi başlanmayan grupta  $17,1 \times 10^9/L$  (IQR: 3,1-41,3), İFİ tedavisi başlanan grupta  $9,8 \times 10^9/L$  (IQR: 2,7-50) olarak saptanırken hesaplanan p değeri 0,791 olup anlamlı bulunmadı.

FEN atak sayısı İFİ tedavisi almayan AML tanılı hastalarda ortalanca 1 (IQR: 0-2), İFİ tedavisi alan grupta 2 (IQR:2-3) olarak anlamlı olarak farklı bulundu (p<0,001).

Kullanılan antibiyotik sayısı İFİ tedavisi almayan AML tanılı hastalarda ortalama 4 (IQR:3-6) iken İFİ tedavisi alan grupta 6 (IQR: 5-8) olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p=0,001).

İFİ tedavisi almayan AML tanılı hastalarda ortalama yatış süresi 27 gün (IQR:20,5-29,3) iken, İFİ tedavisi alan AML tanılı hastalarda bu süre 31 gün (IQR:28-39,5) olarak anlamlı olarak daha uzun saptandı (p<0,001)

Sigara içme öyküsü açısından değerlendirilen AML tanılı hastalarda, İFİ tedavisi almayan grupta bulunan 21 kişinin (%41), İFİ tedavisi alan grupta ise 39 kişinin (%57,4) tanı öncesinde sigara kullanma öyküsünün olduğu belirlendi, iki grup arasında yapılan *kikare* değerlendirmesinde bu farkın anlamlı olmadığı görüldü (p=0,099).

İFİ tedavisi almayan grupta BKİ ortalama 25,9 kg/m<sup>2</sup> (IQR:23,3-27,7) iken İFİ tedavisi alan grupta ise 25,9 kg/m<sup>2</sup> (21,9-28,7) olduğu görüldü, istatistiki olarak da anlamlı olmadığı saptandı (p=0,693). (Tablo 6.9)

**Tablo 6.9.** İFİ tedavisi başlanan AML tanılı hastaların İFİ tedavisi başlanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| AML                                          | İFİ tedavisi yok (n=54) | İFİ tedavisi var (n=70) | p değeri |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| WBC, ortalama (IQR)                          | 17,1 (3,1-41,3)         | 9,8 (2,7-50)            | 0,791    |
| FEN atak sayısı, ortalama (IQR)              | 1 (0-2)                 | 2 (2-3)                 | <0,001   |
| Antibiyotik sayısı, ortalama (IQR)           | 4 (3-6)                 | 6 (5-8)                 | <0,001   |
| Antifungal profilaksi, n (%)                 | 47 (%87)                | 54 (%77,1)              | 0,160    |
| Sigara kullanımı, n (%)                      | 21 (%42)                | 39 (%57,4)              | 0,099    |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortalama (IQR) | 27 (20,5-29,3)          | 31 (28-39,5)            | <0,001   |
| BKİ, ortalama (IQR)                          | 25,9 (23,3-27,7)        | 25,9 (21,9-28,7)        | 0,693    |

ALL tanılı hastalar antifungal tedavisi açısından değerlendirildiğinde İFİ tedavisi başlanmayan 26 ALL tanılı hastanın 8'inin (%30,8) antifungal profilaksi aldığı, 18'inin (%69,2) almadığı, İFİ tedavisi alan 24 hastanın 1'inin (%4,2) antifungal profilaksi aldığı ve 23'ünün (%95,8) ise almadığı saptanmıştır. Hesaplanan p değeri 0,024 olup ALL hastalarında profilaksi almanın İFİ tedavisi başlamada etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 6.10)

**Tablo 6.10.** İFİ tedavisi başlanan ALL tanılı hastalarda, antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

| ALL Hastaları             | İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=26) | İFİ Tedavisi Başlanan (n=24) | p değeri     |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------|
| Profilaksi Alan (n=9)     | 8                               | 1                            | <b>0,024</b> |
| Profilaksi Almayan (n=41) | 18                              | 23                           |              |

ALL tanılı hastalarda İFİ tedavisi alan ve almayanlar karşılaştırmalı değerlendirildiğinde tanı anındaki ortalama lökosit sayısı İFİ tedavisi başlanmayan grupta  $13,5 \times 10^9/L$  (IQR: 3,6-47), İFİ tedavisi başlanan grupta  $10,8 \times 10^9/L$  (IQR: 2,6-63) olarak saptanırken hesaplanan p değeri 0,627 olup anlamlı bulunmadı.

FEN atak sayısı İFİ tedavisi almayan ALL tanılı hastalarda ortalama 1 (IQR: 0-1), İFİ tedavisi alan grupta 1 (IQR:1-3) olarak anlamlı olarak farklı bulundu ( $p=0,007$ ).

Kullanılan antibiyotik sayısı İFİ tedavisi almayan ALL tanılı hastalarda ortalama 2 (IQR:1-3) iken İFİ tedavisi alan grupta 4,5 (IQR: 3,3-6) olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

İFİ tedavisi almayan ALL tanılı hastalarda ortalama yatış süresi 29 gün (IQR:23,5-33,5) iken, İFİ tedavisi alan ALL tanılı hastalarda bu süre 35 gün (IQR:29-42) olarak anlamlı olarak daha uzun saptandı ( $p=0,026$ ).

Sigara içme öyküsü açısından değerlendirilen ALL tanılı hastalarda, İFİ tedavisi almayan grupta bulunan 9 kişinin (%36), İFİ tedavisi alan grupta ise 6 kişinin (%26,1) tanı öncesinde sigara kullanma öyküsünün olduğu belirlendi ve iki grup arasında yapılan *kikare* değerlendirmesinde bu farkın anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,459$ ). İFİ tedavisi almayan grupta BKİ ortalama 26 (IQR:22,5-33,5)  $kg/m^2$  iken İFİ tedavisi alan grupta ise 25,4 (20,9-32)  $kg/m^2$  olduğu görüldü, istatistiki olarak da anlamlı olmadığı saptandı ( $p=0,679$ ). (Tablo 6.11)

**Tablo 6.11.** İFİ tedavisi başlanan ALL tanılı hastaların İFİ tedavisi başlanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| ALL                                          | İFİ tedavisi verilenler (n=26) | İFİ tedavisi verilmeyenler (n=24) | p değeri         |
|----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| WBC, ortalama (IQR)                          | 13,5 (3,6-47)                  | 10,8 (2,6-63)                     | 0,627            |
| FEN atak sayısı, ortalama (IQR)              | 1 (0-1)                        | 1 (1-3)                           | <b>0,007</b>     |
| Antibiyotik sayısı, ortalama (IQR)           | 2 (1-3)                        | 4,5 (3,3-6)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| Antifungal profilaksi, n (%)                 | 8 (%30,8)                      | 1 (%4,2)                          | <b>0,024</b>     |
| Sigara kullanımı, n (%)                      | 9 (%36)                        | 6 (%26,1)                         | 0,459            |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortalama (IQR) | 29 (23,5-33,5)                 | 35 (29-42)                        | <b>0,026</b>     |
| BKİ, ortalama (IQR)                          | 26 (22,5-29,3)                 | 25,4 (20,9-32)                    | 0,679            |

Reindüksiyon tedavisi almanın İFİ tedavisi başlanması üzerine etkisi değerlendirilirken 187 hastanın 19'una reindüksiyon tedavisi verildiği, bu hastaların tümünün AML tanılı olduğu görülmüştür. Tüm hastalar dikkate alındığında ya da AML tanılı hastalarda kendi içinde reindüksiyon tedavisinin İFİ tedavisi başlanma üzerine etkisi incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,516$  ve  $p=0,522$ ). (Tablo 6.12)

**Tablo 6.12.** Reindüksiyon uygulanması ile İFİ tedavisi başlanması arasındaki ilişki

| TANI         |                      | Reindüksiyon Yok | Reindüksiyon Var | p değeri |
|--------------|----------------------|------------------|------------------|----------|
| Tüm Hastalar | İFİ Tedavisi Alan    | 93               | 12               | 0,516    |
|              | İFİ Tedavisi Almayan | 75               | 7                |          |
| AML          | İFİ Tedavisi Alan    | 58               | 12               | 0,522    |
|              | İFİ Tedavisi Almayan | 47               | 7                |          |
| ALL          | İFİ Tedavisi Alan    | 24               | 0                | -        |
|              | İFİ Tedavisi Almayan | 26               | 0                |          |

Lökoferiz işleminin yapılmasının İFİ tedavisi üzerine etkisine bakıldığında 187 akut lösemi tanılı hastanın 12'sine (%6,4) lökoferiz işlemi uygulandığı görülmüştür. Lökoferiz uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında İFİ tedavisi başlanmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,448$ ). Lökoferiz yapılan AML ve ALL tanılı hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde de İFİ tedavisi başlanması ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,698$  ve  $p=0,661$ ). (Tablo 6.13)

**Tablo 6.13.** Lökoferiz uygulanması ile İFİ tedavisi başlanması arasındaki ilişki

| TANI         |                      | Lökoferiz Yok | Lökoferiz Var | p değeri |
|--------------|----------------------|---------------|---------------|----------|
| Tüm Hastalar | İFİ Tedavisi Alan    | 97            | 8             | 0,448    |
|              | İFİ Tedavisi Almayan | 78            | 4             |          |
| AML          | İFİ Tedavisi Alan    | 65            | 5             | 0,698    |
|              | İFİ Tedavisi Almayan | 52            | 2             |          |
| ALL          | İFİ Tedavisi Alan    | 21            | 3             | 0,661    |
|              | İFİ Tedavisi Almayan | 24            | 2             |          |

Antifungal tedavi başlamada aşırı tedavi, maliyet etkinlik, klinisyenin antifungal tedavi etkinliğini artırmak adına erken tedavi isteği gibi etkenlerden dolayı, Böhme ve arkadaşları tarafından 2011 yılında AML tanılı hastalarda antifungal profilaksi kullanımının öncelikle maliyet etkinlik açısından değerlendirmesinde kuvvetle muhtemel (probable) ve kanıtlanmış (proven) İFİ tedavilerini değerlendirmiş olması örnek alınarak hastalarımızda kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ nedeniyle tedavi başlanan hastalardaki etkenler ayrıca değerlendirilmiştir (42).

Tüm akut lösemi hastalarının 23'ünde (%12,3) kuvvetle muhtemel (probable) ve kanıtlanmış (proven) İFİ tedavisi başlanmıştır. ALL hastalarında bu sayı 7 (%14), AML hastalarında 13 (%10,5), AML M3'te 2 (%22,2) ve bifenotipik akut lösemilerde 1 (%25)'dir. (Tablo 6.14)

**Tablo 6.14.** Hastalarda kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ sıklığı

| Antifungal başlanma nedeni, n (%) | Total (n=187) | ALL (n=50) | AML (n=124) | AML M3 (n=9) | Bifenotipik (n=4) |
|-----------------------------------|---------------|------------|-------------|--------------|-------------------|
| KM/K-İFİ, n(%)                    | 23 (%12,3)    | 7 (%14)    | 13 (%10,5)  | 2 (%22,2)    | 1 (%25)           |

Tüm hastalar KM/K-İFİ ile antifungal profilaksi ilişkisi açısından değerlendirildiğinde; KM/K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi başlanan 23 kişiden 13'ünün (%56,5) antifungal profilaksi aldığı, 10'unun (%43,5) ise profilaksi almadığı saptanmıştır. Diğer gruptaki 164 hastanın 108'inin (%65,9) profilaksi aldığı, 56'sının (%34,1) ise profilaksi almadığı görülmüştür. Hesaplanan p değeri 0,38 olup istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.15)

**Tablo 6.15.** Akut lösemi tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi

| Tüm Hastalar              | KM/K-İFİ saptanmayanlar (n=164) | KM/K-İFİ (n=23) | p değeri |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------|----------|
| Profilaksi Alan (n=121)   | 108                             | 13              | 0.380    |
| Profilaksi Almayan (n=66) | 56                              | 10              |          |

Akut lösemi tanılı hastalarda KM/K-İFİ saptanan hastalar diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde cinsiyet, tanı yaşı, tanı yaşının 65 üzerinde olması, tanıdaki lökosit sayısı, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 6.17)

Nötropeni süresinin İFİ üzerine etkisinin değerlendirilmesi açısından çalışma planı uygun olmadığından tedavi öncesi 10 gün ya daha eski hemogram tetkiki bulunan hastalarda (53 hasta) nötropeni varlığı ( $<1000 \times 10^6 /L$ ) ile KM/K-İFİ arasındaki ilişki ayrıca değerlendirildi. (Tablo 6.16)

**Tablo 6.16.** Akut lösemi tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| Tüm Hastalar İFİ                                                   | Total (n=187)    | İFİ yok (n=164)  | İFİ var (n=23)   | p değeri |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                                              | 85 (%45,5)       | 77 (%47)         | 8 (%34,8)        | 0,272    |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR)                                      | 51,2 (35,1-61,2) | 50,4 (35,1-61)   | 57 (34,7-62,1)   | 0,529    |
| Tanı yaşı>65, n (%)                                                | 31 (%16,6)       | 28 (%17,1)       | 3 (%13)          | 0,772    |
| WBC bazal, ortanca (IQR)                                           | 13 (2,8-43,7)    | 13,5 (3-49)      | 9 (2,5-33,3)     | 0,334    |
| Tedaviden en az 10 gün önce nötropeni olması, n(%) 53 hasta verisi | 34 (%64,2)       | 29(%65,9)        | 5(%55,6)         | 0,706    |
| Sigara kullanımı, n (%), 179 hasta verisi                          | 83 (46,4)        | 72 (45,9)        | 11 (50)          | 0,715    |
| VKİ, ortanca (IQR)                                                 | 25,9 (22,8-28,7) | 25,9 (22,8-28,7) | 24,9 (21,5-29,4) | 0,795    |

AML tanılı hastalar KM/K-İFİ ile antifungal profilaksi ilişkisi açısından değerlendirildiğinde; KM/K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi başlanan 13 kişiden 9'unun (%69,2) antifungal profilaksi aldığı, 4'ünün (%30,8) ise profilaksi almadığı saptanmıştır. Diğer gruptaki 111 kişiden 92'sinin(%82,9) profilaksi aldığı, 19'unun (%17,1) ise profilaksi almadığı görülmüştür. Hesaplanan p değeri 0,259 olup antifungal profilaksi almanın AML hastalarındaki kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.17)

**Tablo 6.17.** AML tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi

| AML                       | Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ saptanmayanlar (n=111) | Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ (n=13) | p değeri |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|
| Profilaksi Alan (n=101)   | 92                                                        | 9                                         | 0,259    |
| Profilaksi Almayan (n=23) | 19                                                        | 4                                         |          |

AML tanılı hastalarda KM/K-İFİ saptanan hastalar diğerleri ile karşılaştırıldığında indüksiyon döneminde exitus ya da genel sağkalım üzerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,282 ve p=0,392). (Tablo 6.18)

**Tablo 6.18.** AML tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi bilgileri ve mortalite yönünden karşılaştırılması

| AML - İFİ                                    | Total (n=124) | İFİ yok (n=111) | İFİ var (n=13) | p değeri |
|----------------------------------------------|---------------|-----------------|----------------|----------|
| Antifungal profilaksi, n(%)                  | 101 (%81,5)   | 92 (%82,9)      | 9 (%69,2)      | 0,259    |
| Profilaksi verilen gün sayısı, ortanca (IQR) | 20 (12-27)    | 21 (12,8-27)    | 12 (8,5-17)    | 0,076    |
| Antifungal kaçınıcı günde, ortanca (IQR)     | 8 (3-17)      | 7,5 (2-17,3)    | 12 (6,5-18,5)  | 0,268    |
| Exitus indüksiyonda, n (%)                   | 10 (%8,1)     | 8 (%7,2)        | 2 (%15,4)      | 0,282    |
| Exitus, n (%)                                | 71 (%57,3)    | 65 (%58,6)      | 6 (%46,2)      | 0,392    |

AML tanılı KM/K-İFİ saptanan hastalar saptanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde cinsiyet, tanı yaşı, tanı sırasında 65 yaş ve üzerinde olma, FLT3 durumu (FLT3-TKD ve FLT3-ITD), NPM1 durumu, genetik testlerinin sonuçlanma süresi (FLT3 ve NPM1), başvurudaki lökosit sayısı, tedaviden en az 10 gün önce hemogramı bulunanlarda nötropeni varlığı, sigara öyküsünün bulunması ve beden kitle indeksi açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 6.19)

**Tablo 6.19.** AML tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| AML - İFİ                                                          | Total (n=124)    | İFİ yok (n=111)  | İFİ var (n=13) | p değeri |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------|----------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                                              | 55 (%44,4)       | 50 (%45)         | 5 (%38,5)      | 0,651    |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR)                                      | 54,6 (41,1-62,7) | 53,8 (41,2-62)   | 61,6 (25,4-64) | 0,622    |
| Tanı yaşı>65, n (%)                                                | 24 (%19,4)       | 22 (%19,8)       | 2 (%15,4)      | 1,000    |
| FLT3, n (%)                                                        | 29 (%24,2)       | 28 (%26,2)       | 1 (%7,7)       | 0,185    |
| FLT3-TKD, n (%)                                                    | 7 (%6)           | 6 (%5,8)         | 1 (%7,7)       | 0,575    |
| FLT3-ITD, n (%)                                                    | 22 (%18,3)       | 22 (%20,6)       | 0 (%0)         | 0,123    |
| FLT3 sonuç süre, gün, ortanca (IQR)                                | 8 (5-14)         | 8 (5-14,8)       | 6 (5-12,5)     | 0,549    |
| NPM1, n (%)                                                        | 44 (%36,4)       | 41 (%38)         | 3 (%23,1)      | 0,371    |
| NPM1 sonuç süre, gün, ortanca (IQR)                                | 8 (5-14)         | 8 (5,3-14)       | 6 (3,5-12,8)   | 0,510    |
| WBC bazal, ortanca (IQR)                                           | 13,7 (2,9-45,4)  | 15,6 (3-50,7)    | 5,3 (2,1-18,8) | 0,169    |
| Tedaviden en az 10 gün önce nötropeni olması, n(%) 37 hasta verisi | 26 (%70,3)       | 22 (%73,3)       | 4 (%57,1)      | 0,403    |
| Sigara kullanımı, n (%), 118 hasta verisi                          | 60 (%50,8)       | 53 (%50)         | 7 (%58,3)      | 0,584    |
| VKİ, ortanca (IQR)                                                 | 25,9 (22,4-27,8) | 25,9 (22,5-28,2) | 24,9 (21-27,2) | 0,369    |

AML tanılı KM/K-İFİ saptanan hastalar diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde başvuru-tanı, tanı-tedavi ve başvuru-tedavi arasında geçen süre, reindüksiyon alma durumu, steroid kullanımı, kullanılan steroid türü, kullanılan steroidin toplam dozunun antiinflamatuvar etkisi ve glukokortikoid etkisi, lökoferez yapılma durumu ile KM/K-İFİ arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Steroid dozunun antiinflamatuvar etkisi değerlendirilirken 5 mg prednizon= 4 mg metilprednizolon = 0.75 deksametazon eşitliği kullanılmış olup, metilprednizolon cinsinden belirtilmiştir. Glukokortikoid etkisi açısından eşdeğerlik hesaplanırken 4 mg metilprednizolon 5br, 0.75 mg deksametazon: 30 br olarak kabul edilerek birim cinsinden hesaplanmıştır.

KM/K-İFİ saptanan AML tanılı hastaların ortalama yatış süresi 33 gün (IQR: 28,5-55,5) olup diğer grupta 29 gün (IQR: 25-34) olarak saptanmış olup İFİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundur (p=0,035). (Tablo 6.20)

Başvuru döneminden itibaren değerlendirilen nötrofil sayıları değerlendirildiğinde nötrofil sayısının  $200 \times 10^6/L$ ,  $500 \times 10^6/L$ ,  $1000 \times 10^6/L$ ,  $1500 \times 10^6/L$  altında seyrettiği toplam gün sayıları KM/K-İFİ olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı saptanmamıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında saptanan ortalama FEN atak sayısı İFİ grubunda 3 (IQR:2-4) diğer grupta 2'dir (IQR:1-3) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). İndüksiyon yatışında kullanılan antibiyotik sayısı İFİ grubunda ortalama 7 (IQR:4-7,5), diğer grupta ise 5'tir (IQR:4-7) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,063). (Tablo 6.20)

**Tablo 6.20.** AML tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| AML - İFİ                                    | Total (n=124)    | İFİ yok (n=111)   | İFİ var (n=13)    | p değeri     |
|----------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Başvuru-Tanı süre, gün, ortalama (IQR)       | 2 (1-4)          | 2 (1-4)           | 4 (1-7)           | 0,079        |
| Tanı-Tedavi süre, gün, ortalama (IQR)        | 3 (1-6)          | 3 (1-6)           | 2 (1,5-6)         | 0,866        |
| Başvuru-Tedavi süre, gün, ortalama (IQR)     | 6 (3-10)         | 5 (3-10)          | 8 (3-12)          | 0,492        |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortalama (IQR) | 29 (25-34)       | 29 (25-34)        | 33 (28,5-55,5)    | <b>0,035</b> |
| Reindüksiyon, n (%)                          | 19 (%15,3)       | 15 (%13,5)        | 4 (%30,8)         | 0,114        |
| Steroid kullanımı, n (%)                     | 66 (%54,5)       | 56 (%51,9)        | 10 (%76,9)        | 0,086        |
| Steroid türü, n (%), 66 hasta verisi         |                  |                   |                   | 0,492        |
| Prednizolon/Metilprednizolon                 | 33 (%50)         | 27 (%48,2)        | 6 (%60)           |              |
| Deksametazon                                 | 33 (%50)         | 29 (%51,8)        | 4 (%40)           |              |
| Antiinf eşdeğer, ortalama (IQR)              | 82,7 (42,7-180)  | 80 (42,7-186)     | 83,3 (21,3-166,3) | 0,453        |
| Glukokortikoid eşdeğer, ortalama (IQR)       | 410 (160-661,3)  | 420 (166,3-668,8) | 315 (160-598,8)   | 0,414        |
| Lökoferez, n (%)                             | 7 (%5,6)         | 6 (%5,4)          | 1 (%7,7)          | 0,549        |
| Nöt<200 gün, ortalama (IQR)                  | 19 (14-25,3)     | 19 (14-25)        | 19 (11-31)        | 0,825        |
| Nöt<500 gün, ortalama (IQR)                  | 26,5 (20,8-39,3) | 26 (21-38)        | 35 (16-57)        | 0,662        |
| Nöt<1000 gün, ortalama (IQR)                 | 31 (24-48)       | 31 (24-43,5)      | 36 (24-64)        | 0,471        |
| Nöt<1500 gün, ortalama (IQR)                 | 35,5 (26-50)     | 35 (27-49)        | 38 (26-69)        | 0,446        |
| Nöt 200-500 gün, ortalama (IQR)              | 4 (2-11)         | 4 (2-10)          | 4 (1-26)          | 0,964        |
| Nöt 500-1000 gün, ortalama (IQR)             | 3 (1-7,8)        | 3 (1-7)           | 4 (1-15)          | 0,410        |
| Nöt 1000-1500 gün, ortalama (IQR)            | 1 (0-3)          | 1 (0-2)           | 2 (0-5)           | 0,160        |
| FEN atak sayısı indük, ortalama (IQR)        | 2 (1-3)          | 2 (1-3)           | 3 (2-4)           | 0,001        |
| Antibiyotik sayısı, ortalama (IQR)           | 5 (4-7)          | 5 (4-7)           | 7 (4-7,5)         | 0,063        |

ALL tanılı hastalar KM/K-İFİ ile antifungal profilaksi ilişkisi açısından değerlendirildiğinde; KM/K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi başlanan 7 kişiden 1'inin (%14,3)

antifungal profilaksi aldığı, 6'sının (%85,7) ise profilaksi almadığı saptanmıştır. Diğer gruptaki 43 kişiden 8'inin (%18,6) profilaksi aldığı, 35'inin (%81,4) ise profilaksi almadığı görülmüştür. Hesaplanan p değeri 1 olup antifungal profilaksi almanın ALL tanılı hastalarda KM/K-İFİ sıklığı üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.21)

**Tablo 6.21.** ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi

| ALL                       | Kuvvetle muhtemel/<br>kanıtlanmış İFİ<br>saptanmayanlar (n=43) | Kuvvetle muhtemel/<br>kanıtlanmış İFİ (n=7) | p değeri |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| Profilaksi Alan (n=9)     | 8                                                              | 1                                           | 1,000    |
| Profilaksi Almayan (n=41) | 35                                                             | 6                                           |          |

ALL tanılı KM/K-İFİ saptanan hastalar saptanmayanlar ile karşılaştırıldığında tercih edilen antifungal profilaksi (posakonazol ya da flukonazol) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında indüksiyon döneminde exitus değerlendirmesi istatistiksel olarak farklı bulunmasa da genel sağkalıma bakıldığında İFİ grubunda 6 kişinin (%85,7) diğer grupta 18 kişinin (%41,9) kaybedildiği ve bu oransal farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,045).(Tablo 6.22)

**Tablo 6.22.** ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ve kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların profilaksi bilgileri ve mortalite yönünden karşılaştırılması

| ALL - İFİ                                           | Total (n=50)   | İFİ yok (n=43) | İFİ var (n=7) | p değeri     |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Antifungal profilaksi, n(%)                         | 9 (%18)        | 8 (%18,6)      | 1 (%14,3)     | 1,000        |
| Antifungal profilaksi tercihi, n(%), 9 hasta verisi |                |                |               | 1,000        |
| Posakonazol                                         | 2 (%22,2)      | 2 (%25)        | 0 (%0)        |              |
| Flukonazol                                          | 7 (%77,8)      | 6 (%75)        | 1 (%100)      |              |
| Profilaksi verilen gün sayısı, ortanca (IQR)        | 28 (13,5-43,5) | 31,5 (19-46,3) | 9 (9-9)       | 0,222        |
| Antifungal kaçınıcı günde, ortanca (IQR)            | 13,5 (8,3-20)  | 14 (9-23)      | 10 (5-20)     | 0,234        |
| Exitus indüksiyonda, n (%)                          | 3 (%6)         | 2 (%4,7)       | 1 (%14,3)     | 0,370        |
| Exitus, n (%)                                       | 24 (%48)       | 18 (%41,9)     | 6 (%85,7)     | <b>0,045</b> |

ALL tanılı KM/K-İFİ saptanan hastalar saptanmayanlar ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde cinsiyet, tanı yaşı, tanı sırasında 65 yaş ve üzerinde olma, ALL alt tipi (B-ALL ya da T-ALL olma), BCR-ABL durumu, başvuruındaki lökosit sayısı, sigara öyküsünün bulunması ve beden kitle indeksi, tedaviden en az 10 gün önce hemogramı bulunanlarda nötropeni varlığı açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo 6.23)

**Tablo 6.23.** ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| ALL - İFİ                                                          | Total (n=50)    | İFİ yok (n=43)   | İFİ var (n=7)    | p değeri |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|----------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                                              | 23 (%46)        | 20 (%46,5)       | 3 (%42,9)        | 1,000    |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR)                                      | 42,5 (27-57,6)  | 36,8 (25,7-57,5) | 56,4 (46,2-58,1) | 0,258    |
| Tanı yaşı>65, n (%)                                                | 6 (%12)         | 5 (%11,6)        | 1 (%14,3)        | 1,000    |
| ALL tipi, n (%)                                                    |                 |                  |                  | 0,168    |
| B-ALL                                                              | 37 (%74)        | 30 (%69,8)       | 7 (%100)         |          |
| T-ALL                                                              | 13 (%26)        | 13 (%30,2)       | 0 (%0)           |          |
| BCR-ABL, n (%), 48 hasta verisi                                    | 12 (%25)        | 11 (%26,8)       | 1 (%14,3)        | 0,662    |
| WBC bazal, ortanca (IQR)                                           | 13,5 (3,1-53,6) | 14 (3,7-56,8)    | 3,1 (2,4-52,5)   | 0,394    |
| Tedaviden en az 10 gün önce nötropeni olması, n(%) 12 hasta verisi | 4 (%33,3)       | 3 (%30)          | 1 (%50)          | 1,000    |
| Sigara kullanımı, n (%), 48 hasta verisi                           | 15 (%31,3)      | 14 (%34,1)       | 1 (%14,3)        | 0,409    |
| VKİ, ortanca (IQR)                                                 | 26 (22,5-31,2)  | 25,5 (22,5-29,2) | 31,2 (20,3-39,8) | 0,307    |

ALL tanılı KM/K-İFİ saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında başvuru-tanı, tanı-tedavi ve başvuru-tedavi arasında geçen süre, kullanılan steroid türü, kullanılan steroidin toplam dozunun antiinflamatuvar etkisi ve glukokortikoid etkisi, lökoferez yapılma durumu ve ortanca yatış süreleri açısından KM/K-İFİ saptanan hastalar ile diğerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 6.24)

ALL tanılı hastalarda başvuru döneminden itibaren değerlendirilen nötrofil sayıları değerlendirildiğinde nötrofil sayısının  $200 \times 10^6/L$ ,  $500 \times 10^6/L$ ,  $1000 \times 10^6/L$ ,  $1500 \times 10^6/L$  altında seyrettiği toplam gün sayıları KM/K-İFİ saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı saptanmamıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında saptanan ortanca FEN atak sayısı ve indüksiyon döneminde kullanılan toplam antibiyotik sayısı da istatistiksel olarak farklı değildir. (Tablo 6.24)

**Tablo 6.24.** ALL tanılı, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ saptanan hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| ALL - İFİ                                   | Total (n=50)        | İFİ yok (n=43)      | İFİ var (n=7)      | p değeri |
|---------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------|
| Başvuru-Tanı süre, gün, ortanca (IQR)       | 1 (1-3,3)           | 1 (1-3)             | 1 (0-10)           | 0,935    |
| Tanı-Tedavi süre, gün, ortanca (IQR)        | 1 (0-3,3)           | 1 (0-3)             | 2 (1-4)            | 0,308    |
| Başvuru-Tedavi süre, gün, ortanca (IQR)     | 3 (1-8)             | 3 (1-8)             | 2 (2-26)           | 0,681    |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortanca (IQR) | 31 (28-40,3)        | 30 (27-38)          | 37 (30-58)         | 0,126    |
| Steroid kullanımı, n (%)                    | 50 (%100)           | 43 (%100)           | 7 (%100)           |          |
| Steroid türü, n (%), 125 hasta verisi       |                     |                     |                    | 1,000    |
| Prednizolon/Metilprednizolon                | 25 (%50)            | 22 (%51,2)          | 3 (%42,9)          |          |
| Deksametazon                                | 25 (%50)            | 21 (%48,8)          | 4 (%57,1)          |          |
| Antiinf eşdeğer, ortanca (IQR)              | 1322,7 (928-1773,5) | 1374,7 (874,7-1837) | 1290,7 (960-1536)  | 0,440    |
| Glukokortikoid eşdeğer, ortanca (IQR)       | 8470 (3994-11520)   | 7440 (3782,5-10980) | 11400 (8470-12920) | 0,128    |
| Lökoferez, n (%)                            | 5 (%10)             | 5 (%11,6)           | 0 (%0)             | 1,000    |
| Nöt<200 gün, ortanca (IQR)                  | 9,5 (2-14,8)        | 8 (1,5-14,5)        | 13 (10-17)         | 0,203    |
| Nöt<500 gün, ortanca (IQR)                  | 15 (7-20)           | 14 (7-21,5)         | 18 (15-19)         | 0,183    |
| Nöt<1000 gün, ortanca (IQR)                 | 20,5 (13-27)        | 19 (11-27)          | 24 (20-30)         | 0,225    |
| Nöt<1500 gün, ortanca (IQR)                 | 21,5 (14,3-32)      | 21 (13,5-32)        | 30 (20-39)         | 0,214    |
| Nöt 200-500 gün, ortanca (IQR)              | 3 (1-6,8)           | 3 (1-6)             | 5 (2-14)           | 0,328    |
| Nöt 500-1000 gün, ortanca (IQR)             | 4 (1,3-9,8)         | 4 (1,5-10,5)        | 5 (1-9)            | 0,864    |
| Nöt 1000-1500 gün, ortanca (IQR)            | 1 (0-4)             | 1 (0,5-4)           | 2 (0-6)            | 0,886    |
| FEN atak sayısı indük, ortanca (IQR)        | 1 (0-2)             | 1 (0-1)             | 1 (0-3)            | 0,442    |
| Antibiyotik sayısı, ortanca (IQR)           | 3 (1,8-5)           | 3 (1-4)             | 4 (3-7)            | 0,149    |

### 6.3. İndüksiyon Dönemi Mortalite Analizleri

İndüksiyon dönemi yatışı sırasında ya da taburculuk sonrası ilk 15 günde exitus olan hastalar indüksiyon döneminde ex olmuş olarak kabul edildiğinde yapılan analizlerde 187 akut lösemi hastasının 15'inin indüksiyon döneminde kaybedildiği saptanmıştır. İndüksiyon dönemi mortal seyreden bu 15 hastadan oluşan grup ile diğer hastaları karşılaştırıldığında,

Cinsiyetin indüksiyon döneminde mortalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. İndüksiyon dönemi mortal seyreden 15 hastadan oluşan grubun tanı yaşının ortanca değeri 65,8 (IQR: 55,2-71,6), diğer grubun ise 50,1 (IQR:34,6-60,7) olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu (p=0,001) saptanmıştır. Tanı anında geriatrik hasta grubunda olma (65 yaş ve üstü) da ayrıca değerlendirilmiştir; mortal seyreden 15 hastanın 8'inin (53,3); diğer gruptaki 172 hastanın ancak 23'ünün (13,4) 65 yaş ve üstü olduğu saptanmış

olup, tanı anında geriatrik popülasyonda olmanın indüksiyon döneminde mortal seyretme üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001, OR=6,5).

İndüksiyon döneminde mortalitenin tanıdaki lökosit sayısı, tedaviden en az 10 gün önce hemaogramı bulunanlarda nötropeni öyküsü, sigara kullanım öyküsü ve BKİ ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.25)

**Tablo 6.25.** İndüksiyon dönemi mortal seyreden akut lösemi hastalarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| Tüm Hastalar Exitus                                                | Total (n=187)    | Hayatta (n=172)  | Ex (n=15)        | p değeri [OR (%95 GA)]                   |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                                              | 85 (%45,5)       | 77 (%44,8)       | 8 (%53,3)        | 0,523                                    |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR)                                      | 51,2 (35,1-61,2) | 50,1 (34,6-60,7) | 65,8 (55,2-71,6) | <b>0,001</b>                             |
| Tanı yaşı>50, n (%)                                                | 99 (%52,9)       | 86 (%50)         | 13 (%86,7)       | <b>0,006 [6,50 (1,42-29,67) p=0,016]</b> |
| Tanı yaşı>65, n (%)                                                | 31 (%16,6)       | 23 (%13,4)       | 8 (%53,3)        | <b>0,001 [3,61 (1,47-8,86) p=0,005]</b>  |
| Tanı, n (%)                                                        |                  |                  |                  | <b>0,014</b>                             |
| ALL                                                                | 50 (%26,7)       | 47 (%27,3)       | 3 (%20)          |                                          |
| AML                                                                | 124 (%66,3)      | 114 (%66,3)      | 10 (%66,7)       |                                          |
| AML-M3                                                             | 9 (%4,8)         | 9 (%5,2)         | 0 (%0)           |                                          |
| BİFİnotipik                                                        | 4 (%2,1)         | 2 (%1,2)         | 2 (%13,3)        |                                          |
| WBC bazal, ortanca (IQR)                                           | 13 (2,8-43,7)    | 13,5 (2,7-45,9)  | 10,5 (8-40,4)    | 0,800                                    |
| Tedaviden en az 10 gün önce nötropeni olması, n(%) 53 hasta verisi | 34 (%64,2)       | 29 (%61,7)       | 5 (%83,3)        | 0,402                                    |
| Sigara kullanımı, n (%), 179 hasta verisi                          | 83 (%46,4)       | 76 (%46,3)       | 7 (%46,7)        | 0,981                                    |
| VKİ, ortanca (IQR)                                                 | 25,9 (22,8-28,7) | 25,8 (22,5-28,7) | 27,4 (23,5-31)   | 0,144                                    |

İndüksiyon döneminde mortal seyreden hastalar ile diğerleri karşılaştırıldığında başvuru-tanı, tanı-tedavi, başvuru-tedavi arasında geçen sürenin indüksiyon döneminde mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını görmekteyiz. İndüksiyon döneminde mortal seyreden olguların yatış süresi ortanca 23 gün (IQR:19-42) iken diğerlerinin 31 gün (IQR:27-36,8) olup istatistiki olarak mortal seyreden olgularda daha kısadır (p=0,033). (Tablo 6.26)

Reindüksiyon tedavisi almanın, steroid kullanımının, kullanılan steroid cinsinin, verilen toplam steroidin antiinflamatuvar ve glukokortikoid etkisinin ve lökoferez uygulaması yapılmış olup olmamasının indüksiyon döneminde mortalite üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı saptanmadı. (Tablo 6.26)

İndüksiyon döneminde mortal seyreden olgularla diğerleri karşılaştırıldığında nötrofil sayısının  $200 \times 10^6/L$  ve  $500 \times 10^6/L$  altında seyrettiği günlerde anlamlı fark saptanmaksızın  $1000 \times 10^6/L$  ve  $1500 \times 10^6/L$  altında seyrettiği toplam gün sayısı mortal seyreden vakalarda anlamlı olarak daha kısa saptandı (sırasıyla p=0,046 ve p=0,037). İndüksiyon döneminde

belirlenen FEN atak sayısında anlamlı fark olmaksızın, mortal seyredenlerde ortalama 6 (IQR:5-10), diğer grupta ortalama 4 (IQR:3-6) olmak üzere kullanılan antibiyotik sayısı mortal seyreden olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0,022). (Tablo 6.26)

**Tablo 6.26.** Akut lösemi hastalarında indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| Tüm Hastalar Exitus                          | Total (n=187)     | Hayatta (n=172)   | Ex (n=15)          | p değeri<br>[OR<br>(%95 GA)] |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------------------|
| Başvuru-Tanı süre, gün, ortalama (IQR)       | 2 (1-4)           | 2 (1-4)           | 2 (1-7)            | 0,234                        |
| Tanı-Tedavi süre, gün, ortalama (IQR)        | 2 (1-5)           | 2 (1-5)           | 4 (1-8)            | 0,294                        |
| Başvuru-Tedavi süre, gün, ortalama (IQR)     | 5 (3-9)           | 5 (3-9)           | 7 (3-12)           | 0,279                        |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortalama (IQR) | 30 (26-37)        | 31 (27-36,8)      | 23 (19-42)         | <b>0,033</b>                 |
| Reindüksiyon, n (%)                          | 19 (%10,2)        | 19 (%11)          | 0 (%0)             | 0,371                        |
| Steroid kullanımı, n (%)                     | 125 (%67,9)       | 113 (%66,5)       | 12 (%85,7)         | 0,232                        |
| Steroid türü, n (%), 125 hasta verisi        |                   |                   |                    | 0,977                        |
| Prednizolon/Metilprednizolon                 | 63 (%50,4)        | 57 (%50,4)        | 6 (%50)            |                              |
| Deksametazon                                 | 62 (%49,6)        | 56 (%49,6)        | 6 (%50)            |                              |
| Antiinf eşdeğer, ortalama (IQR)              | 341,3 (64-1233,3) | 361,3 (64-1233,3) | 256 (66-1181,3)    | 0,844                        |
| Glukokortikoid eşdeğer, ortalama (IQR)       | 870 (320-6280)    | 870 (326,3-5735)  | 920 (172,5-6731,9) | 0,682                        |
| Lökoferez, n (%)                             | 12 (%6,4)         | 12 (%7)           | 0 (%0)             | 0,603                        |
| Nöt<200 gün, ortalama (IQR)                  | 17 (10-23,3)      | 17 (10-24)        | 11 (0-18)          | 0,095                        |
| Nöt<500 gün, ortalama (IQR)                  | 23 (15-36,3)      | 23 (16-37)        | 13 (1-27)          | 0,098                        |
| Nöt<1000 gün, ortalama (IQR)                 | 30 (20-41)        | 30 (20-41,8)      | 16 (5-30)          | <b>0,046</b>                 |
| Nöt<1500 gün, ortalama (IQR)                 | 32 (21-44,3)      | 32 (23-45)        | 17 (5-32)          | <b>0,037</b>                 |
| Nöt 200-500 gün, ortalama (IQR)              | 4 (2-10)          | 4 (2-10)          | 3 (1,8-15,5)       | 0,933                        |
| Nöt 500-1000 gün, ortalama (IQR)             | 3 (1-8)           | 4 (1-9)           | 2 (1-3,3)          | 0,236                        |
| Nöt 1000-1500 gün, ortalama (IQR)            | 1 (0-3)           | 1 (0-3)           | 1 (0-2,8)          | 0,897                        |
| FEN atak sayısı indük, ortalama (IQR)        | 2 (1-3)           | 2 (1-3)           | 3 (1-4)            | 0,153                        |
| Antibiyotik sayısı, ortalama (IQR)           | 5 (3-6)           | 4 (3-6)           | 6 (5-10)           | <b>0,022</b>                 |

İndüksiyon döneminde mortal seyreden olgularla diğerleri karşılaştırıldığında antifungal profilaksi kullanımının, antifungal profilaksi verilen gün sayısının, antifungal başlananlarda İFİ kanıt düzeyinin (ampirik, muhtemel, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış olmasının), antifungal tedavi başlandıysa başlangıç gününün ve kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış İFİ olmasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(Tablo 6.27)

**Tablo 6.27.** İndüksiyon dönemi mortal seyreden akut lösemi tanılı hastaların profilaksi bilgileri ve İFİ yönünden karşılaştırılması

| Tüm Hastalar Exitus                                 | Total (n=187) | Hayatta (n=172) | Ex (n=15)  | p değeri [OR (%95 GA)] |
|-----------------------------------------------------|---------------|-----------------|------------|------------------------|
| Antifungal profilaksi, n(%)                         | 121 (%64,7)   | 113 (%65,7)     | 8 (%53,3)  | 0,337                  |
| Profilaksi verilen gün sayısı, ortanca (IQR)        | 21 (12-27)    | 21 (12-27)      | 18 (17-27) | 0,932                  |
| Antifungal başlanma nedeni, n (%), 105 hasta verisi |               |                 |            | 0,555                  |
| Ampirik                                             | 25 (%23,8)    | 24 (%25,3)      | 1 (%10)    |                        |
| M-İFİ                                               | 57 (%54,3)    | 51 (%53,7)      | 6 (%60)    |                        |
| KM-İFİ                                              | 19 (%18,1)    | 17 (%17,9)      | 2 (%20)    |                        |
| K-İFİ                                               | 4 (%3,8)      | 3 (%3,2)        | 1 (%10)    |                        |
| Antifungal kaçınıcı günde, ortanca (IQR)            | 10,5 (5-20)   | 10 (5-19,8)     | 16 (6-24)  | 0,247                  |
| KM/K-İFİ, n (%)                                     | 23 (%12,3)    | 20 (%11,6)      | 3 (%20)    | 0,403                  |

İndüksiyon dönemi mortal seyreden AML tanılı hasta sayısı 10 olup bu hastalarla diğerleri karşılaştırıldığında indüksiyon dönemi mortal seyreden hastalardan oluşan grubun tanı yaşının ortanca değeri 67 (IQR: 57-70,6), diğer grubun ise 53,3 (IQR: 40,5–61,6) olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu ( $p=0,004$ ) saptanmıştır. Tanı anında geriatrik hasta grubunda olma da ayrıca değerlendirilmiştir; mortal seyreden 10 hastanın 6'sının (%60); diğer gruptaki 114 hastanın ancak 18'inin (15,8) 65 yaş ve üstü olduğu saptanmış olup, tanı anında geriatrik popülasyonda olmanın indüksiyon döneminde mortal seyretme üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,004$ , OR=4,8). İndüksiyon döneminde mortalitenin cinsiyet, FLT3 durumu (FLT3-TKD ve FLT3-ITD), FLT3 analizi sonuçlanma süresi, NPM1 durumu, NPM1 analizi sonuçlanma süresi, tanıdaki lökosit sayısı, tedaviden 10 gün ya da daha eski hemogramı olanlarda nötropeni varlığı, sigara kullanım öyküsü ve BKİ ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.28)

**Tablo 6.28.** İndüksiyon dönemi mortal seyreden AML tanılı hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| AML - Exitus                                                       | Total (n=124)    | Hayatta (n=114)  | Ex (n=10)        | p değeri                                 |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                                              | 55 (%44,4)       | 50 (%43,9)       | 5 (%50)          | 0,749                                    |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR)                                      | 54,6 (41,1-62,7) | 53,3 (40,5-61,6) | 67 (57-70,6)     | <b>0,004</b>                             |
| Tanı yaşı>65, n (%)                                                | 24 (%19,4)       | 18 (%15,8)       | 6 (%60)          | <b>0,004 [4,80 (1,53-15,06) p=0,007]</b> |
| FLT3, n (%)                                                        | 29 (%24,2)       | 27 (%24,5)       | 2 (%20)          | 1,000                                    |
| FLT3-TKD, n (%)                                                    | 7 (%6)           | 6 (%5,6)         | 1 (%11,1)        | 0,441                                    |
| FLT3-ITD, n (%)                                                    | 22 (%18,3)       | 21 (%19,1)       | 1 (%10)          | 0,687                                    |
| FLT3 sonuç süre, gün, ortanca (IQR)                                | 8 (5-14)         | 8 (5-14)         | 10 (6,5-15)      | 0,570                                    |
| NPM1, n (%)                                                        | 44 (%36,4)       | 40 (%36)         | 4 (%40)          | 1,000                                    |
| NPM1 sonuç süre, gün, ortanca (IQR)                                | 8 (5-14)         | 8 (5-14)         | 11,5 (3,8-12)    | 0,917                                    |
| WBC bazal, ortanca (IQR)                                           | 13,7 (2,9-45,4)  | 15,2 (2,8-47,4)  | 10 (6,3-30,4)    | 0,714                                    |
| Tedaviden en az 10 gün önce nötropeni olması, n(%) 37 hasta verisi | 26 (%70,3)       | 23 (%69,7)       | 3 (%75)          | 1,000                                    |
| Sigara kullanımı, n (%), 118 hasta verisi                          | 60 (%50,8)       | 55 (%50,9)       | 5 (%50)          | 1,000                                    |
| VKİ, ortanca (IQR)                                                 | 25,9 (22,4-27,8) | 25,9 (22,2-28,3) | 26,5 (23,5-27,7) | 0,749                                    |

İndüksiyon döneminde mortal seyreden AML tanılı hastalar ile sağkalan AML tanılı hastalar karşılaştırıldığında başvuru-tanı, tanı-tedavi, başvuru-tedavi arasında geçen sürenin, başka merkezlerden yönlendirilmiş olmanın indüksiyon döneminde mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını görmekteyiz. İndüksiyon döneminde mortal seyreden olguların yatış süresi ortanca 20,5 gün (IQR:17,5-25,3) iken diğerlerinin 29 gün (IQR:26-34) olup istatistiki olarak mortal seyreden olgularda daha kısadır (p=0,003). Reindüksiyon tedavisi almanın, steroid kullanımının, kullanılan steroid cinsinin, verilen toplam steroidin antiinflamatuvar ve glukokortikoid etkisinin ve lökoferez uygulaması yapılmış olup olmamasının AML tanılı hastalarda indüksiyon döneminde mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İndüksiyon döneminde mortal seyreden AML olgularıyla diğer AML olguları karşılaştırıldığında nötrofil sayısının  $200 \times 10^6/L$ ,  $500 \times 10^6/L$ ,  $1000 \times 10^6/L$  ve  $1500 \times 10^6/L$  altında seyrettiği toplam gün sayısı mortal seyreden vakalarda anlamlı olarak daha kısa saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,001, p=0,001 ve p=0,001). İndüksiyon döneminde belirlenen FEN atak sayısında ve kullanılan antibiyotik sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (Tablo 6.29)

**Tablo 6.29.** AML tanılı hastalarda indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

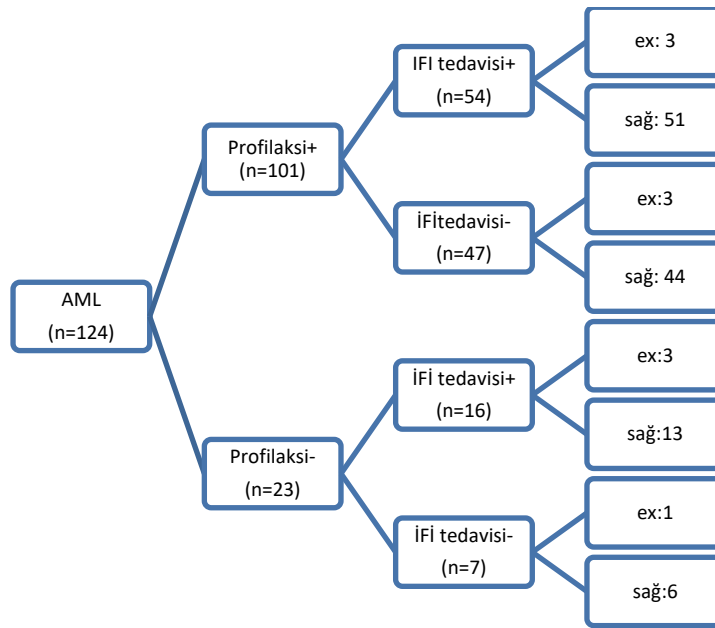
| AML - Exitus                                | Total (n=124)    | Hayatta (n=114)   | Ex (n=10)        | p değeri     |
|---------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|
| Başvuru-Tanı süre, gün, ortanca (IQR)       | 2 (1-4)          | 2 (1-4)           | 2 (1-4,8)        | 0,556        |
| Tanı-Tedavi süre, gün, ortanca (IQR)        | 3 (1-6)          | 3 (1-6)           | 4,5 (1,8-7,3)    | 0,403        |
| Başvuru-Tedavi süre, gün, ortanca (IQR)     | 6 (3-10)         | 5,5 (3-10)        | 7 (4,5-12,3)     | 0,445        |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortanca (IQR) | 29 (25-34)       | 29 (26-34)        | 20,5 (17,5-25,3) | <b>0,003</b> |
| Reindüksiyon, n (%)                         | 19 (%15,3)       | 19 (%16,7)        | 0 (%0)           | 0,358        |
| Steroid kullanımı, n (%)                    | 66 (%54,5)       | 59 (%52,7)        | 7 (%77,8)        | 0,180        |
| Steroid türü, n (%), 66 hasta verisi        |                  |                   |                  | 0,427        |
| Prednizolon/Metilprednizolon                | 33 (%50)         | 28 (%47,5)        | 5 (%71,4)        |              |
| Deksametazon                                | 33 (%50)         | 31 (%52,5)        | 2 (%28,6)        |              |
| Antiinf eşdeğer, ortanca (IQR)              | 82,7 (42,7-180)  | 83,3 (42,7-177,7) | 80 (40-192)      | 0,750        |
| Glukokortikoid eşdeğer, ortanca (IQR)       | 410 (160-661,3)  | 480 (160-665)     | 210 (100-400)    | 0,130        |
| Lökoferez, n (%)                            | 7 (%5,6)         | 7 (%6,1)          | 0 (%0)           | 1,000        |
| Nöt<200 gün, ortanca (IQR)                  | 19 (14-25,3)     | 20 (15-26,5)      | 9 (0-11)         | <b>0,002</b> |
| Nöt<500 gün, ortanca (IQR)                  | 26,5 (20,8-39,3) | 27 (21,5-40)      | 11 (0,5-14)      | <b>0,001</b> |
| Nöt<1000 gün, ortanca (IQR)                 | 31 (24-48)       | 32 (25-49)        | 12 (2,5-16)      | <b>0,001</b> |
| Nöt<1500 gün, ortanca (IQR)                 | 35,5 (26-50)     | 36 (28-50,5)      | 13 (2,5-19)      | <b>0,001</b> |
| Nöt 200-500 gün, ortanca (IQR)              | 4 (2-11)         | 4 (2-12)          | 2 (1,3-3,5)      | 0,159        |
| Nöt 500-1000 gün, ortanca (IQR)             | 3 (1-7,8)        | 3 (1-8)           | 2 (1-3,8)        | 0,461        |
| Nöt 1000-1500 gün, ortanca (IQR)            | 1 (0-3)          | 1 (0-3)           | 1 (0,3-4)        | 0,775        |
| FEN atak sayısı indük, ortanca (IQR)        | 2 (1-3)          | 2 (1-3)           | 1,5 (0,8-4)      | 0,981        |
| Antibiyotik sayısı, ortanca (IQR)           | 5 (4-7)          | 5 (4-7)           | 5,5 (4,8-8,3)    | 0,293        |

İndüksiyon döneminde mortal seyreden AML olgularıyla diğerleri karşılaştırıldığında antifungal profilaksi kullanımının, antifungal profilaksi verilen gün sayısının, antifungal başlananlarda İFİ kanıt düzeyinin (ampirik, muhtemel, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış

olmasının), antifungal tedavi başlandıysa başlangıç gününün ve KM/K-İFİ olmasının indüksiyon döneminde mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.30)

**Tablo 6.30.** İndüksiyon dönemi mortal seyreden AML tanılı hastaların profilaksi bilgileri ve İFİ yönünden karşılaştırılması

| AML - Exitus                                       | Total (n=124) | Hayatta (n=114) | Ex (n=10)       | p değeri |
|----------------------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|----------|
| Antifungal profilaksi, n(%)                        | 101 (%81,5)   | 95 (%83,3)      | 6 (%60)         | 0,088    |
| Profilaksi verilen gün sayısı, ortanca (IQR)       | 20 (12-27)    | 21 (11,8-27)    | 18 (13-19)      | 0,443    |
| Antifungal kaçınıcı günde, ortanca (IQR)           | 8 (3-17)      | 8 (2,5-17)      | 13,5 (2,3-17,8) | 0,679    |
| Antifungal başlanma nedeni, n (%), 70 hasta verisi |               |                 |                 | 0,383    |
| Ampirik                                            | 16 (%22,9)    | 16 (%25)        | 0 (%0)          |          |
| M-İFİ                                              | 41 (%58,6)    | 37 (%53)        | 4 (%66,7)       |          |
| KM-İFİ                                             | 11 (%15,7)    | 9 (%14,1)       | 2 (%33,3)       |          |
| K-İFİ                                              | 2 (%2,9)      | 2 (%3,1)        | 0 (%0)          |          |
| KM/K-İFİ, n (%)                                    | 13 (%10,5)    | 11 (%9,6)       | 2 (%20)         | 0,282    |



**Şekil 6.2.** AML’de profilaksi kullanımı, İFİ tedavisi ve indüksiyonda mortalitede hasta dağılımı

İndüksiyon dönemi mortal seyreden ALL tanılı hastaların sayısı 3 olup bu hastalarla diğerleri karşılaştırıldığında; mortal seyreden hastalardan oluşan grubun tanı yaşının ortanca değeri 63,7 (IQR: 51,2- ), diğer grubun ise 38,4 (IQR: 25,7–57,3) olduğu ve istatistiksel olarak

da anlamlı olmadığı ( $p=0,052$ ) saptanmıştır. Tanı anında geriatrik hasta grubunda olma da ayrıca değerlendirilmiştir; mortal seyreden 3 hastanın 1'inin; diğer gruptaki 47 hastanın ancak 2'sinin 65 yaş ve üstü olduğu saptanmış olup, tanı anında geriatrik popülasyonda olmanın indüksiyon döneminde mortal seyretme üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,324$ ).

İndüksiyon döneminde mortalitenin cinsiyet, ALL alt tipi (B-ALL, T-ALL), BCR-ABL pozitifliği, tanıdaki lökosit sayısı, tedaviden 10 gün önce hemogram bilgisi bulunanlarda nötropeni varlığı, sigara kullanım öyküsü ve BKİ ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.31)

**Tablo 6.31.** İndüksiyon dönemi mortal seyreden ALL tanılı hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| ALL - Exitus                                                       | Total (n=50)    | Hayatta (n=47)   | Ex (n=3)      | p değeri |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|---------------|----------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                                              | 23 (%46)        | 21 (%44,7)       | 2 (%66,7)     | 0,588    |
| Tanı yaşı, yıl, ortanca (IQR)                                      | 42,5 (27-57,6)  | 38,4 (25,7-57,3) | 63,7 (51,2- ) | 0,052    |
| Tanı yaşı>65, n (%)                                                | 6 (%12)         | 5 (%10,6)        | 1 (%33,3)     | 0,324    |
| ALL tipi, n (%)                                                    |                 |                  |               | 0,558    |
| B-ALL                                                              | 37 (%74)        | 34 (%72,3)       | 3 (%100)      |          |
| T-ALL                                                              | 13 (%26)        | 13 (%27,7)       | 0 (%0)        |          |
| BCR-ABL, n (%), 48 hasta verisi                                    | 12 (%25)        | 12 (%26,7)       | 0 (%0)        | 0,563    |
| WBC bazal, ortanca (IQR)                                           | 13,5 (3,1-53,6) | 13 (3,1-52,5)    | 37,7 (2,5- )  | 0,614    |
| Tedaviden en az 10 gün önce nötropeni olması, n(%) 12 hasta verisi | 4 (%33,3)       | 3 (%27,3)        | 1 (%100)      | 0,333    |
| Sigara kullanımı, n (%), 48 hasta verisi                           | 15 (%31,3)      | 14 (%31,1)       | 1 (%33,3)     | 1,000    |
| VKİ, ortanca (IQR)                                                 | 26 (22,5-31,2)  | 25,5 (20,9-29,6) | 33,3 (23,2- ) | 0,256    |

İndüksiyon döneminde mortal seyreden ALL tanılı hastalar ile sağkalan ALL tanılı hastalar karşılaştırıldığında başvuru-tanı, tanı-tedavi, başvuru-tedavi arasında geçen sürenin, başka merkezlerden yönlendirilmiş olmanın indüksiyon döneminde mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını görmekteyiz. İndüksiyon döneminde mortal seyreden olguların yatış süresi ortanca 25 gün (IQR:13- ) iken diğerlerinin 31 gün (IQR:28-40) olup istatistiki olarak anlamlı değildir ( $p=0.560$ ). ALL tanılı hastalarda indüksiyon döneminde kullanılan steroid cinsinin, verilen toplam steroidin antiinflamatuvar ve glukokortikoid etkisinin ve lökoferez uygulaması yapılmış olup olmamasının ALL tanılı hastalarda indüksiyon döneminde mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İndüksiyon döneminde mortal seyreden ALL olgularıyla diğer ALL olguları karşılaştırıldığında nötrofil sayısının  $200 \times 10^6/L$  altında olduğu gün sayısı istatistiki olarak anlamlı saptanmadı( $p=0.125$ ).

500 x10<sup>6</sup>/L, 1000 x10<sup>6</sup>/L ve 1500x10<sup>6</sup>/L altında seyrettiği toplam gün sayısı mortal seyreden vakalarda daha yüksek olup istatistiki olarak anlamlı saptandı (sırasıyla p=0,042, p=0,042 ve p=0,042). İndüksiyon döneminde belirlenen FEN atak sayısında ve kullanılan antibiyotik sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (Tablo 6.32)

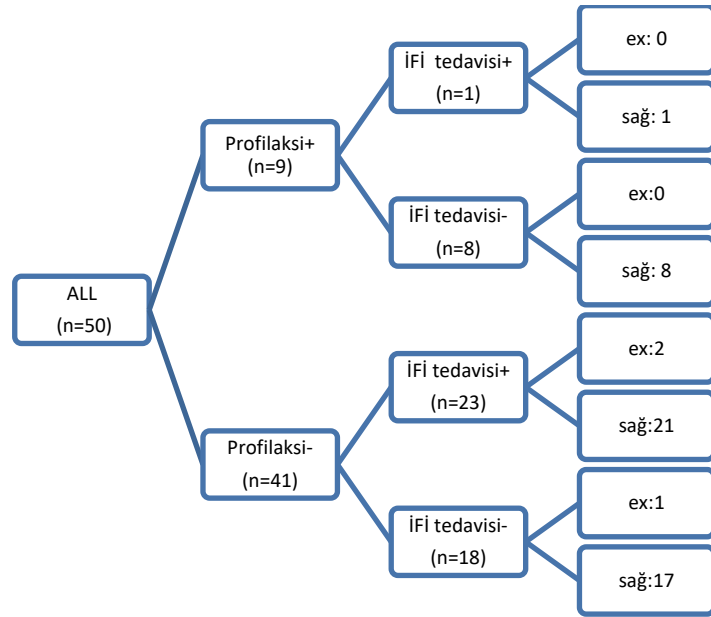
**Tablo 6.32.** ALL tanılı hastalarda indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların diğer hastalar ile izlemlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| ALL - Exitus                                | Total (n=50)        | Hayatta (n=47)      | Ex (n=3)         | p değeri     |
|---------------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|--------------|
| Başvuru-Tanı süre, gün, ortanca (IQR)       | 1 (1-3,3)           | 1 (1-3)             | 7 (1- )          | 0,217        |
| Tanı-Tedavi süre, gün, ortanca (IQR)        | 1 (0-3,3)           | 1 (0-3)             | 2 (0- )          | 0,614        |
| Başvuru-Tedavi süre, gün, ortanca (IQR)     | 3 (1-8)             | 3 (1-7)             | 9 (1- )          | 0,409        |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortanca (IQR) | 31 (28-40,3)        | 31 (28-40)          | 25 (13- )        | 0,560        |
| Steroid kullanımı, n (%)                    | 50 (%100)           | 47 (%100)           | 3 (%100)         |              |
| Steroid türü, n (%), 125 hasta verisi       |                     |                     |                  | 0,235        |
| Prednizolon/Metilprednizolon                | 25 (%50)            | 25 (%53,2)          | 0 (%0)           |              |
| Deksametazon                                | 25 (%50)            | 22 (%46,8)          | 3 (%100)         |              |
| Antiinf eşdeğer, ortanca (IQR)              | 1322,7 (928-1773,5) | 1333,3 (944-1766,8) | 1290,7 (789,3- ) | 0,953        |
| Glukokortikoid eşdeğer, ortanca (IQR)       | 8470 (3994-11520)   | 8335 (3782,5-11430) | 12920 (5920- )   | 0,172        |
| Lökoferez, n (%)                            | 5 (%10)             | 5 (%10,6)           | 0 (%0)           | 1,000        |
| Nöt<200 gün, ortanca (IQR)                  | 9,5 (2-14,8)        | 9 (2-14)            | 31 (31-31)       | 0,125        |
| Nöt<500 gün, ortanca (IQR)                  | 15 (7-20)           | 15 (7-20)           | 66 (66-66)       | <b>0,042</b> |
| Nöt<1000 gün, ortanca (IQR)                 | 20,5 (13-27)        | 20 (13-27)          | 67 (67-67)       | <b>0,042</b> |
| Nöt<1500 gün, ortanca (IQR)                 | 21,5 (14,3-32)      | 21 (14-32)          | 67 (67-67)       | <b>0,042</b> |
| Nöt 200-500 gün, ortanca (IQR)              | 3 (1-6,8)           | 3 (1-6)             | 35 (35-35)       | 0,125        |
| Nöt 500-1000 gün, ortanca (IQR)             | 4 (1,3-9,8)         | 4 (2-10)            | 1 (1-1)          | 0,375        |
| Nöt 1000-1500 gün, ortanca (IQR)            | 1 (0-4)             | 1 (0-4)             | 0 (0-0)          | 0,292        |
| FEN atak sayısı indük, ortanca (IQR)        | 1 (0-2)             | 1 (0-1)             | 3 (0- )          | 0,323        |
| Antibiyotik sayısı, ortanca (IQR)           | 3 (1,8-5)           | 3 (2-4)             | 5 (0- )          | 0,533        |

İndüksiyon döneminde mortal seyreden ALL olgularıyla diğerleri karşılaştırıldığında antifungal profilaksi kullanımının, tercih edilen antifungal profilaksi cinsinin, antifungal profilaksi verilen gün sayısının, antifungal başlananlarda İFİ kanıt düzeyinin (ampirik, muhtemel, kuvvetle muhtemel ya da kanıtlanmış olmasının), antifungal tedavi başlandıysa başlangıç gününün ve KM/K-İFİ olmasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(Tablo 6.33)

**Tablo 6.33.** İndüksiyon dönemi mortal seyreden ALL tanılı hastaların profilaksi bilgileri ve İFİ yönünden karşılaştırılması

| ALL - Exitus                                        | Total (n=50)   | Hayatta (n=47) | Ex (n=3)   | p değeri |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------|------------|----------|
| Antifungal profilaksi, n(%)                         | 9 (%18)        | 9 (%19,1)      | 0 (%0)     | 1,000    |
| Antifungal profilaksi tercihi, n(%), 9 hasta verisi |                |                |            |          |
| Posakonazol                                         | 2 (%22,2)      | 2 (%22,2)      | 0 (%0)     |          |
| Flukonazol                                          | 7 (%77,8)      | 7 (%77,8)      | 0 (%0)     |          |
| Profilaksi verilen gün sayısı, ortanca (IQR)        | 28 (13,5-43,5) | 28 (13,5-43,5) | -          |          |
| Antifungal kaçınıcı günde, ortanca (IQR)            | 13,5 (8,3-20)  | 13,5 (8,8-20)  | 14,5 (7- ) | 1,000    |
| Antifungal başlanma nedeni, n (%), 24 hasta verisi  |                |                |            | 0,129    |
| Ampirik                                             | 7 (%29,2)      | 7 (%31,8)      | 0 (%0)     |          |
| M-İFİ                                               | 10 (%41,7)     | 9 (%40,9)      | 1 (%50)    |          |
| KM-İFİ                                              | 5 (%20,8)      | 5 (%22,7)      | 0 (%0)     |          |
| K-İFİ                                               | 2 (%8,3)       | 1 (%4,5)       | 1 (%50)    |          |
| KM/K-İFİ, n (%)                                     | 7 (%14)        | 6 (%12,8)      | 1 (%33,3)  | 0,370    |



**Şekil 6.3.** ALL’de profilaksi kullanımı, İFİ tedavisi ve indüksiyonda mortalitede hasta dağılımı

#### 6.4. Değişen Servis Şartlarına Göre İFİ ve Mortalite Değerlendirmeleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci yerleşkesinde bulunan Hematoloji yatan hasta servisi, hematoloji binasında yapılan tadilat nedeniyle 9 Temmuz 2018 ve 11 Mart 2019 tarihlerinde Göğüs Hastalıkları servisine taşınmıştır. Yenilenmiş hematoloji servisinde hasta

odalarına giriş çıkışta çift kapı sistemi, yenilenmiş hepa filtre ve havalandırma sistemi gibi iyileştirilmiş şartlar olması ve Mart 2020 itibarıyla Covid pandemisi nedeniyle alınan ek önlemler, hastaların fungal enfeksiyon ve mortalite açısından değerlendirmelerinde dış faktörlerin etkisini incelemek için bir fırsat olarak değerlendirildi. Hastalar 9 Temmuz 2018 öncesi Eski Servis (A), 9 Temmuz 2018 ve 11 Mart 2019 arası Göğüs Hastalıkları Servisi (B), 11 Mart 2019 ve 1 Mart 2020 arası Yeni Servis Covid Öncesi (C1) ve 1 Mart 2020-1 Kasım 2020 arası Yeni Servis Covid Sonrası (C2) olmak üzere 4 farklı şartlar altında değerlendirildi.

KM/K-İFİ tanısı alan- almayan hastalar ve antifungal tedavi başlanan- başlanmayan hastalar değerlendirildiğinde servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İndüksiyon dönemi mortal seyreden hastalar ve diğer hastalar değerlendirildiğinde yine servisler arasında fark gözlenmedi ( $p=0,848$ ). Genel sağkalım açısından incelendiğinde ise Covid-19 pandemisi önlemleri altında yeni serviste (C2) takip edilen hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $p=0,001$ ). (Tablo 6.34)

**Tablo 6.34.** Farklı servislerde farklı dönemlerde yatış yapılan akut lösemi tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlama sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması

| Tüm Hastalar (n=187)     | A servisi (n=116) | B Servisi (n=16) | C1 servisi (n=35) | C2 Servisi (n=20) | p değeri     |
|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| KM/K-İFİ, n (%)          | 15 (%12,9)        | 3 (%18,8)        | 4 (%11,4)         | 1 (%5)            | 0,643        |
| İFİ tedavisi, n (%)      | 73 (%62,9)        | 8 (%50)          | 17 (%48,6)        | 7 (%35)           | 0,076        |
| Exitus indüksiyon, n (%) | 9 (%7,8)          | 2 (%12,5)        | 2 (%5,7)          | 2 (%10)           | 0,848        |
| Exitus, n (%)            | 71 (%61,2)        | 11 (%68,8)       | 14 (%40)          | 4 (%20)*          | <b>0,001</b> |

Eski hematoloji servisi ve yenilenmiş hematoloji servisi şartları (A ve C1+C2) altındaki akut lösemi hastaları karşılaştırıldığında ise; KM/K-İFİ sıklığındaki farklılığın anlamlı olmadığı ( $p=0,465$ ), antifungal tedavi başlanması açısından değerlendirildiğinde ise; yenilenmiş servis şartlarında istatistiki olarak daha az antifungal tedavi başlandığı saptandı ( $p=0,017$ ). İndüksiyon döneminde mortalitede istatistiksel fark saptanmazken ( $p=1$ ), genel mortalitenin yenilenmiş servis şartlarında (C1+C2) istatistiksel olarak daha az olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). (Tablo 6.35)

**Tablo 6.35.** Aynı hematoloji servisinde farklı önlemler ile takip edilen akut lösemi tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlama sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması

| Tüm Hastalar (n=171)     | A Servisi (n=116) | C1+C2 (n=55) | p değeri         |
|--------------------------|-------------------|--------------|------------------|
| KM/K-İFİ, n (%)          | 15 (%12,9)        | 5 (%9,1)     | 0,465            |
| İFİ tedavisi, n (%)      | 73 (%62,9)        | 24 (%43,6)   | <b>0,017</b>     |
| Exitus indüksiyon, n (%) | 9 (%7,8)          | 4 (%7,3)     | 1,000            |
| Exitus, n (%)            | 71 (%61,2)        | 18 (%32,7)   | <b>&lt;0,001</b> |

KM/K-İFİ tanısı alan-almayan AML tanılı hastalar ve antifungal tedavi başlanan-başlanmayan AML tanılı hastalar ve indüksiyon döneminde mortalite değerlendirildiğinde servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Genel sağkalım açısından incelendiğinde ise Covid önlemleri altında yeni serviste takip edilen AML tanılı hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,015). (Tablo 6.36)

**Tablo 6.36.** Farklı servislerde farklı dönemlerde yatış yapılan AML tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması

| AML (n=124)              | A Servisi (n=77) | B Servisi (n=11) | C1 Servisi (n=24) | C2 Servisi (n=12) | p değeri     |
|--------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| KM/K-İFİ, n (%)          | 6 (%7,8)         | 3 (%27,3)        | 3 (%12,5)         | 1 (%8,3)          | 0,255        |
| İFİ tedavisi, n (%)      | 47 (%61)         | 6 (%54,5)        | 12 (%50)          | 5 (%41,7)         | 0,542        |
| Exitus indüksiyon, n (%) | 7 (%9,1)         | 1 (%9,1)         | 1 (%4,2)          | 1 (%8,3)          | 0,892        |
| Exitus, n (%)            | 50 (%64,9)       | 8 (%72,7)        | 10 (%41,7)        | 3 (%25)*          | <b>0,015</b> |

Eski hematoloji servisi ( A servisi) ve yenilenmiş hematoloji servisi (C1+C2) şartları altındaki AML hastaları karşılaştırıldığında ise; KM/K-İFİ sıklığında, antifungal tedavi başlanan hasta sıklığında, indüksiyon döneminde mortalitede farklılığın anlamlı olmadığı saptandı. Genel mortalitenin yenilenmiş servis şartlarında istatistiksel olarak daha az olduğu görülmüştür (p=0,004). (Tablo 6.37)

**Tablo 6.37.** Aynı hematoloji servisinde farklı önlemler ile takip edilen AML tanılı hastaları KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması

| AML (n=113)              | A Servisi (n=77) | C1+C2 Servisi (n=36) | p değeri     |
|--------------------------|------------------|----------------------|--------------|
| KM/K-İFİ, n (%)          | 6 (%7,8)         | 4 (%11,1)            | 0,723        |
| İFİ tedavisi, n (%)      | 47 (%61)         | 17 (%47,2)           | 0,167        |
| Exitus indüksiyon, n (%) | 7 (%9,1)         | 2 (%5,6)             | 0,716        |
| Exitus, n (%)            | 50 (%64,9)       | 13 (%36,1)           | <b>0,004</b> |

KM/K-İFİ tanısı alan- almayan ALL olguları ve antifungal tedavi başlanan- başlanmayan ALL olguları ve indüksiyon döneminde mortalite değerlendirildiğinde servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Genel sağkalım açısından incelendiğinde ise Covid önlemleri altında yeni serviste takip edilen ALL tanılı hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $p=0,047$ ). (Tablo 6.38)

**Tablo 6.38.** Farklı servislerde farklı dönemlerde yatış yapılan ALL tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması

| ALL (n=50)               | A Servisi (n=30) | B Servisi (n=5) | C1 Servisi (n=10) | C2 Servisi (n=5) | p değeri     |
|--------------------------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|--------------|
| KM/K-İFİ, n (%)          | 6 (%20)          | 0 (%0)          | 1 (%10)           | 0 (%0)           | 0,447        |
| İFİ tedavisi, n (%)      | 17 (%56,7)       | 2 (%40)         | 4 (%40)           | 1 (%20)          | 0,414        |
| Exitus indüksiyon, n (%) | 1 (%3,3)         | 1 (%20)         | 1 (%10)           | 0 (%0)           | 0,437        |
| Exitus, n (%)            | 18 (%60)         | 3 (%60)         | 3 (%30)           | 0 (%0)*          | <b>0,047</b> |

Eski hematoloji servisi (A) ve yenilenmiş hematoloji servisi (C1+C2) şartları altındaki ALL hastaları karşılaştırıldığında ise; KM/K-İFİ sıklığında, antifungal tedavi başlanan hasta sıklığında, indüksiyon döneminde mortalitede farklılığın anlamlı olmadığı görüldü. Genel mortalitenin yenilenmiş servis şartlarında istatistiksel olarak daha az olduğu saptandı ( $p=0,011$ ). (Tablo 6.39)

**Tablo 6.39.** Aynı hematoloji servisinde farklı önlemler ile takip edilen ALL tanılı hastaların KM/K-İFİ sıklığı, İFİ tedavisi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel mortalite açısından karşılaştırılması

| ALL (n=45)               | A Servisi (n=30) | C1+ C2 Servisi (n=15) | p değeri     |
|--------------------------|------------------|-----------------------|--------------|
| KM/K-İFİ, n (%)          | 6 (%20)          | 1 (%6,7)              | 0,395        |
| İFİ tedavisi, n (%)      | 17 (%56,7)       | 5 (%33,3)             | 0,140        |
| Exitus indüksiyon, n (%) | 1 (%3,3)         | 1 (%6,7)              | 1,000        |
| Exitus, n (%)            | 18 (%60)         | 3 (%20)               | <b>0,011</b> |

## 6.5. AML ve ALL Hastalarının Karşılaştırmalı Değerlendirmeleri

Çalışmanın bir diğer hedefi de AML tanılı hastaların tümüne profilaksi önerilirken ALL tanılı hastalarda risk durumuna göre profilaksi önerilmesi nedeniyle bu iki grubun İFİ açısından risk olabilecek faktörler açısından karşılaştırılmasıydı.

AML ve ALL hastaları arasında cinsiyet oranları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Tanıdaki yaş açısından değerlendirildiğinde ise ALL’de ortalama yaşın 42,5 (IQR:27-57,6), AML’de 54,6 (IQR:41,1-63) olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0,002$ ) saptandı.

Tanı anında 65 yaş ve üzerinde olma sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu ( $p=0,245$ ). Başvuru ile tanı arasındaki süre farkı istatistiksel olarak anlamlı değilken, tanı ile tedavi arasında geçen süre ve başvuru ile tedavi arasında geçen süre AML’de istatistiki olarak daha uzundu (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,003$ ).

İndüksiyon tedavisi için ortalama yatış süresi ALL’de 31 gün (IQR: 28-40,3) iken, AML’de 29 gün ( IQR: 24-48) olarak saptandı ( $p=0,054$ ).

Nötropeni süreleri incelendiğinde nötrofil sayısının  $200 \times 10^6/L$ ,  $500 \times 10^6/L$ ,  $1000 \times 10^6/L$  ve  $1500 \times 10^6/L$  altında seyrettiği gün sayısı AML grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Nötropeni evrelendirilmesi yapıldığında ise bu farkın temel olarak 200’ün altında olan gün sayısından kaynaklandığı görüldü. Tedavi başlangıcından en az 10 gün önce hemogramı bulunan AML ve ALL hastalarındada (49 hasta) yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede AML tanısı alan hastalarda nötropenin daha sık görüldüğü istatistik olarak gösterilmiştir ( $p=0,039$ ). Her iki grupta indüksiyon döneminde KM/K-İFİ, antifungal tedavi başlanma sıklığı, indüksiyon döneminde mortalite ve genel sağkalım açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. (Tablo 6.40)

**Tablo 6.40.** AML ve ALL tanılı hastaların karşılaştırmalı değerlendirmeleri

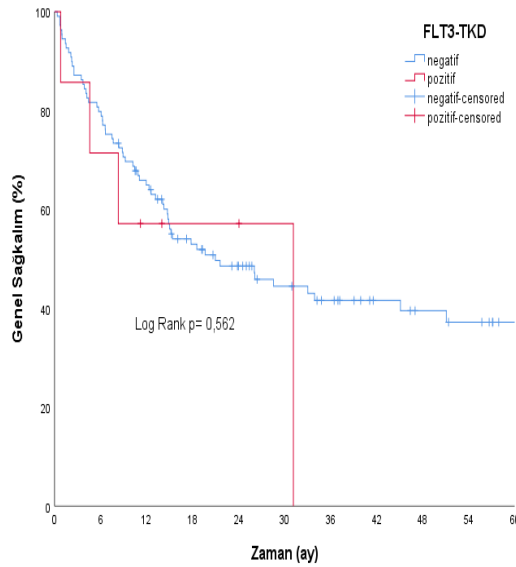
|                                                | ALL (n=50)     | AML (n=124)      | p değeri         |
|------------------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| Kadın cinsiyet, n (%)                          | 23 (%46)       | 55 (%44,4)       | 0,843            |
| Tanı yaşı, yıl, ortalama (IQR)                 | 42,5 (27-57,6) | 54,6 (41,1-63)   | <b>0,002</b>     |
| Tanı yaşı>65, n (%)                            | 6 (%12)        | 24 (%19,4)       | 0,245            |
| Başvuru-Tanı süre, gün, ortalama (IQR)         | 1 (1-3,3)      | 2 (1-4)          | 0,383            |
| Tanı-Tedavi süre, gün, ortalama (IQR)          | 1 (0-3,3)      | 3 (1-6)          | <b>0,001</b>     |
| Başvuru-Tedavi süre, gün, ortalama (IQR)       | 3 (1-8)        | 6 (3-10)         | <b>0,003</b>     |
| İndüksiyon yatış süresi, gün, ortalama (IQR)   | 31 (28-40,3)   | 29 (25-34)       | 0,054            |
| Nöt<200 gün, ortalama (IQR)                    | 9,5 (2-14,8)   | 19 (14-25,3)     | <b>&lt;0,001</b> |
| Nöt<500 gün, ortalama (IQR)                    | 15 (7-20)      | 26,5 (20,8-39,3) | <b>&lt;0,001</b> |
| Nöt<1000 gün, ortalama (IQR)                   | 20,5 (13-27)   | 31 (24-48)       | <b>&lt;0,001</b> |
| Nöt<1500 gün, ortalama (IQR)                   | 21,5 (14,3-32) | 35,5 (26-50)     | <b>&lt;0,001</b> |
| Nöt 200-500 gün, ortalama (IQR)                | 3 (1-6,8)      | 4 (2-11)         | 0,114            |
| Nöt 500-1000 gün, ortalama (IQR)               | 4 (1,3-9,8)    | 3 (1-7,8)        | 0,411            |
| Nöt 1000-1500 gün, ortalama (IQR)              | 1 (0-4)        | 1 (0-3)          | 0,122            |
| Tedavi -10da nötropeni, n (%), 49 hasta verisi | 4 (%33,3)      | 26 (%70,3)       | <b>0,039</b>     |
| KM/K-İFİ, n (%)                                | 7 (%14)        | 13 (%10,5)       | 0,511            |
| İFİ tedavisi, n (%)                            | 24 (%48)       | 70 (%56,5)       | 0,311            |
| Exitus indüksiyon, n (%)                       | 3 (%6)         | 10 (%8,1)        | 0,760            |
| Exitus, n (%)                                  | 24 (%48)       | 71 (%57,3)       | 0,267            |

## 6.6. Genel Sağkalım Analizleri

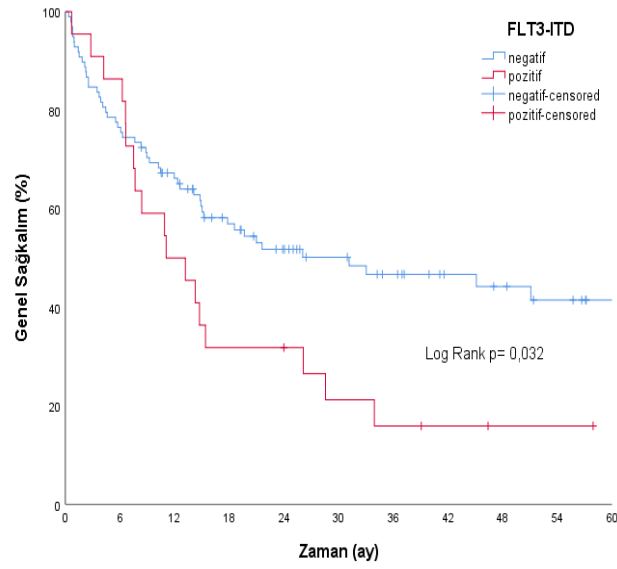
AML hastalarında FLT3-TKD pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p=0,562$ ), FLT3-ITD pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi negatif yönde anlamlı olarak farklı saptandı ( $p=0,032$ ). FLT3 pozitifliğinin de genel sağkalım üzerine negatif etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,026$ ). NPM1 pozitifliğinin AML hastalarında genel sağkalım üzerine etkisi de anlamlı bulunmadı ( $p=0,098$ ). (Tablo 6.41)

**Tablo 6.41.** AML’de genetik özelliklerin genel sağkalım üzerine etkisi

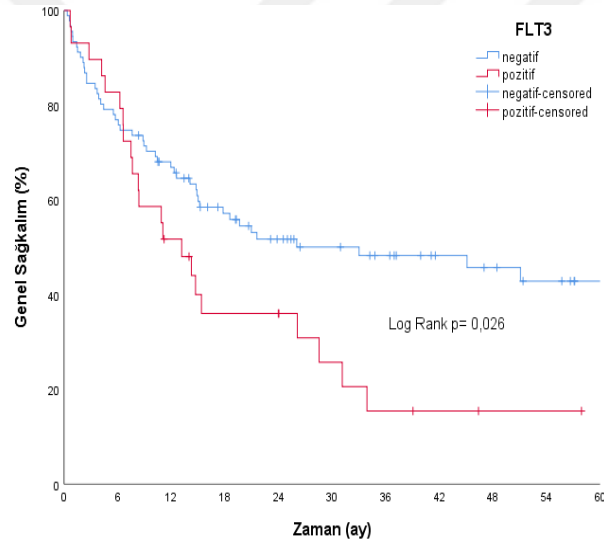
| AML                                                | Ortanca Genel Sağkalım (%95 GA), ay | p değeri     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| FLT3-TKD negatif (n=109)<br>FLT3-TKD pozitif (n=7) | 21 (8,8-33,2)<br>31,2               | 0,562        |
| FLT3-ITD negatif (n=98)<br>FLT3-ITD pozitif (n=22) | 31,2 (6,5-55,8)<br>11,1 (4,3-17,8)  | <b>0,032</b> |
| FLT3 negatif (n=91)<br>FLT3 pozitif (n=29)         | 33 (5,6-40,5)<br>13,2 (7,6-18,7)    | <b>0,026</b> |
| NPM1 negatif (n=77)<br>NPM1 pozitif (n=44)         | 33 (1,4-64,7)<br>14,8 (12,4-17,1)   | 0,098        |



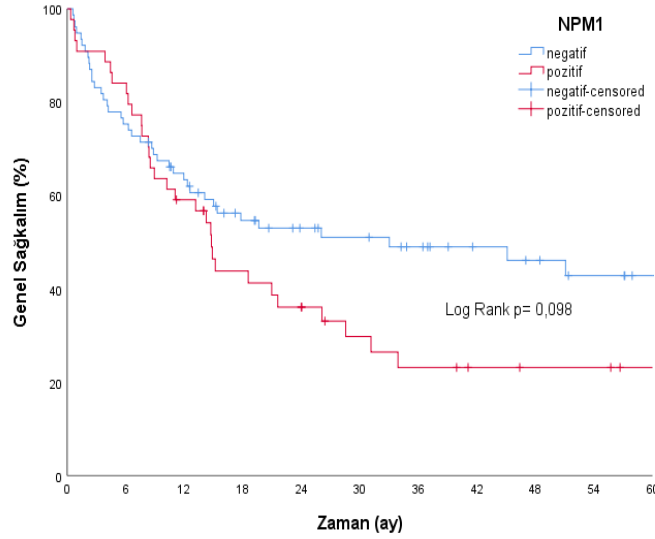
**Şekil 6.4.** AML’de FLT3-TKD pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi



Şekil 6.5. AML’de FLT3-ITD pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi



Şekil 6.6. AML’de FLT3 pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi

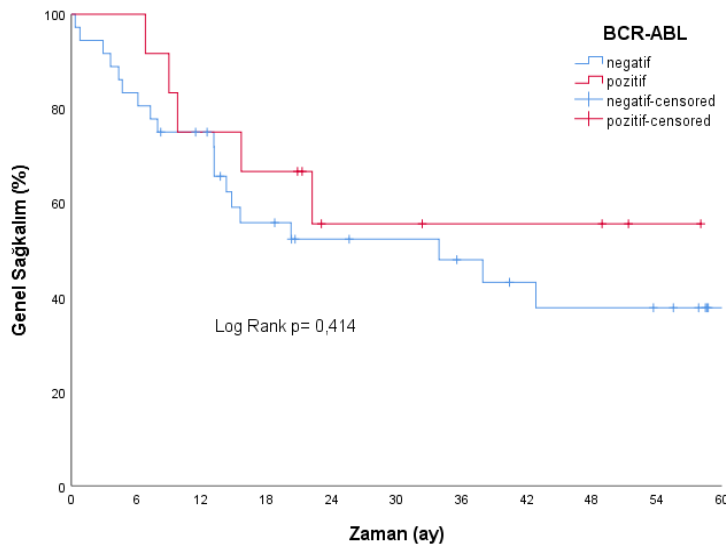


**Şekil 6.7.** AML’de NPM1 pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi

ALL tanılı hastalarda kötü risk faktörü olarak bilinen BCR-ABL pozitifliğinin de genel sağkalıma olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,414$ ). (Tablo 6.42)

**Tablo 6.42.** ALL’de BCR-ABL pozitifliğinin genel sağkalımla ilişkisi

| ALL                                              | Ortanca Genel Sağkalım (%95 GA), ay               | p değeri |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|
| BCR-ABL negatif (n=36)<br>BCR-ABL pozitif (n=12) | 33,9 (2,4-65,4)<br>ortanca değere henüz ulaşamadı | 0,414    |

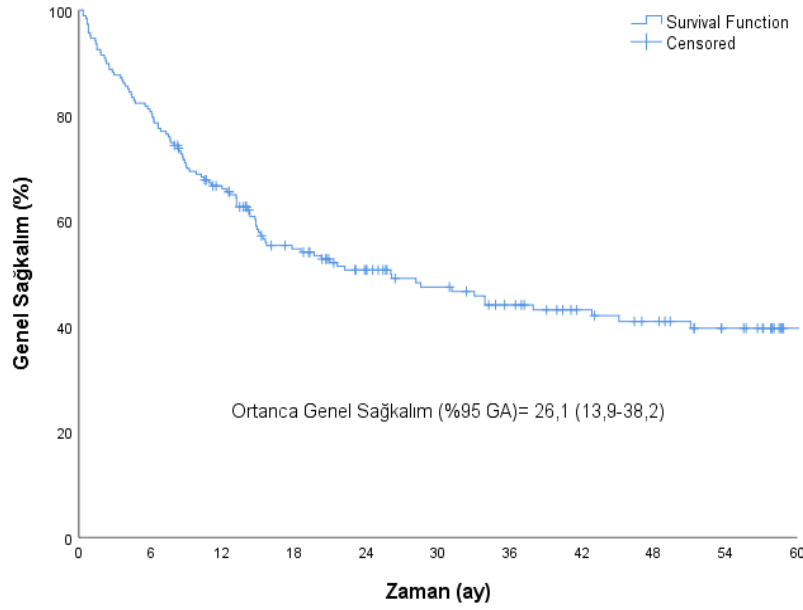


**Şekil 6.8.** ALL’de BCR-ABL pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi

Akut lösemi hastalarında genel sağkalım analizi yapıldığında %95 güven aralığında ortanca genel sağkalım süresi 26,1 ay olarak hesaplanmıştır. (Tablo 6.43)

**Tablo 6.43.** Genel sağkalım analizinde ortalama ve ortanca hesaplamaları

| Sağkalımda Ortalama ve Ortanca Değerleri |           |                   |           |         |           |                   |           |
|------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|---------|-----------|-------------------|-----------|
| Ortalama                                 |           |                   |           | Ortanca |           |                   |           |
| Tahmini                                  | Std. Hata | %95 Güven Aralığı |           | Tahmini | Std. Hata | %95 Güven Aralığı |           |
|                                          |           | Alt Sınır         | Üst Sınır |         |           | Alt sınır         | Üst Sınır |
| 35,496                                   | 2,236     | 31,114            | 39,878    | 26,053  | 6,199     | 13,903            | 38,204    |

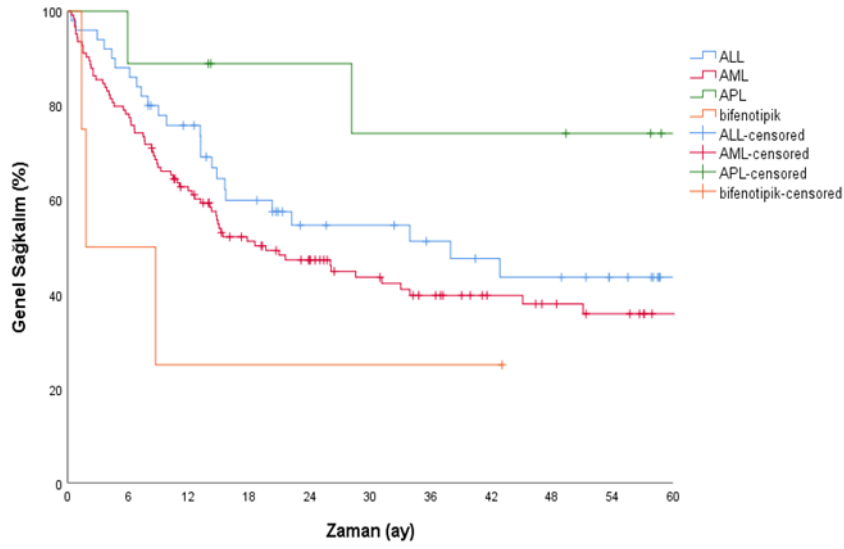


**Şekil 6.9.** Akut Lösemi tanılı hastalarda genel sağkalım eğrisi

Akut lösemi hastaları alttiplerine ayrıldığında,%95 güven aralığında ALL için ortalama sağkalım süresi 36,153 ay iken, ortanca sağkalım süresi 37,947 ay; AML için ortalama sağkalım süresi 33,099 ay iken, ortanca sağkalım süresi 19,647 ay; bifenotipik akut lösemi hastalarında ortalama sağkalım süresi 35,496 ay iken, ortanca sağkalım süresi 26,053 ay; AML M3 hastalarında ortalama sağkalım süresi 55,476 ay iken, ortanca sağkalım süresine henüz ulaşılmamıştır.(Tablo 6.44)

**Tablo 6.44.** Akut Lösemi tiplerine göre genel sağkalım analizleri

| Sağkalımda Ortalama ve Ortanca Değerleri |          |           |                   |           |         |           |                   |           |
|------------------------------------------|----------|-----------|-------------------|-----------|---------|-----------|-------------------|-----------|
| Tanı                                     | Ortalama |           |                   |           | Ortanca |           |                   |           |
|                                          | Tahmini  | Std. Hata | %95 Güven Aralığı |           | Tahmini | Std. Hata | %95 Güven Aralığı |           |
|                                          |          |           | Alt Sınır         | Üst Sınır |         |           | Alt Sınır         | Üst Sınır |
| ALL                                      | 36,153   | 3,788     | 28,728            | 43,578    | 37,947  | 13,003    | 12,461            | 63,432    |
| AML                                      | 33,099   | 2,726     | 27,757            | 38,442    | 19,647  | 4,785     | 10,267            | 29,026    |
| APL                                      | 55,476   | 7,978     | 39,839            | 71,113    | .       | .         | .                 | .         |
| Bifenotipik                              | 13,741   | 8,591     | ,000              | 30,579    | 1,807   | 3,663     | ,000              | 8,987     |
| Overall                                  | 35,496   | 2,236     | 31,114            | 39,878    | 26,053  | 6,199     | 13,903            | 38,204    |



**Şekil 6.10.** Akut Lösemi alt tiplerine göre genel sağkalım eğrileri

## 7. TARTIŞMA

İnvazif fungal infeksiyonlar hematolojik malignitelerde gittikçe artan sıklıklarda görülmekte olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İFİ teşhis ve tedavisi hastalarda uzayan hastane yatışları, artan tetkik yükü ve artmış maliyet ile ilişkilidir. Bu nedenle bu hastalarda mortaliteyi azaltmak ve maliyet etkin bir takip için yüksek İFİ riski taşıyan hastalara kılavuzlar ışığında antifungal profilaksi önerilmektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı yatan hasta servisinde yapmış olduğumuz bu çalışmada akut lösemi hastalarına kemoterapinin en yoğun uygulandığı, hastaların İFİ'ye en açık olacakları dönem olan indüksiyon döneminde verilen profilaktik antifungal tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi planladık. Bu amaçla

- İFİ tedavisi başlanan hastaları (ampirik+preemptif+hedefe yönelik) profilaktik antifungal alıp almama açısından,
- KM/K-İFİ tanısı konan hastalarda profilaktik antifungal alıp almama açısından
- İndüksiyon döneminde mortal seyredenleri sağ kalanlarla karşılaştırarak olası risk faktörleri açısından,
- Değişen çevre şartlarının İFİ ve mortaliteye etkisini incelemek için farklı servis şartlarını epidemiyolojik açıdan,
- Farklı profilaksi önerileri olan AML ve ALL hastalarını karşılaştırmalı olarak İFİ risk faktörleri açısından değerlendirmeyi planladık ve son olarak genel sağkalım analizlerini gerçekleştirdik.

Çalışmamıza dahil edilen 187 akut lösemi hastasının 124'ü (%66,3) AML tanılıdır. Hastanemizde yatarak izlenen 124 AML tanılı hastanın remisyon indüksiyon tedavisi almış olduğu dönemde 101'ine (%81,5) antifungal profilaksi verilmiştir. Profilaksi alan AML tanılı 101 hastanın 54'üne (%53,5) ampirik amaçlı ya da M-İFİ, KM-İFİ, K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi verilmiştir; 47'ine (%46,5) verilmemiştir. Antifungal profilaksi almayan 23(%18,5) AML tanılı hastanın 16'sına (%69,6) ampirik amaçlı ya da M-İFİ, KM-İFİ, K-İFİ nedeniyle antifungal tedavi verilmiş; 7'sine (%30,4) verilmemiştir. Profilaksi alan hastalarda antifungal tedavi sıklığı daha az saptanmasına karşın istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.(p=0,160) (Bkz.Tablo 6.8)

Özkocaman V. ve arkadaşları tarafından Bursa'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde indüksiyon tedavisi alan 118 yeni tanı ve refrakter AML tanılı hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada (43); profilaksi almayan 34 hastanın 34'ünde (%100), profilaksi alan 84 hastanın 9'unda (%11) M-İFİ, KM-İFİ ya da K-İFİ saptanmış olup antifungal profilaksi kullanımının İFİ sıklığında anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. (P<0,001) Yaptığımız çalışmanın

bu çalışma ve kılavuz önerileri ile farklı sonuçlar içermesinin bir çok nedeni olabilir. Bunlardan biri çalışmamızda profilaksi almayan hasta sayısının (n=23) profilaksi alan (n=101) hasta sayısına görece az olmasının p değerinin güvenilirliğini azaltmış olmasıdır. Hastalara %22,9 oranında ampirik olarak antifungal tedavisi başlanması diğer bir deyişle antifungal tedaviye başlamada erken davranılması da bir diğer neden olabilir. Son olarak tüm hastalarda posakonazolün emilimini etkileyebilecek proton pompa inhibitörü kullanılmış olması, iştahsızlık-bulantı-kusmanın sık görüldüğü hastalarımızda yağlı yiyeceklerle ve yemeklerle birlikte alınması önerilen posakonazolün ilaç düzeyine bakılmıyor olması gibi nedenlerden ötürü antifungal profilaksi etkin olarak kullanılmamış olması olabilir (44). Valerio M ve arkadaşları tarafından İspanya’da tek merkezli bir çalışmada 100 tane antifungal tedavi alan hasta değerlendirildiğinde hastaların %42’sinin bu tedaviyi ampirik olarak aldığını görmekteyiz (12). Ayrıca bu çalışmada hastalarda antifungal kullanımları tedavi başlama endikasyonları, uygun profilaksi tercihi, doğru dozda ve doğru şekilde uygulama gibi açılardan değerlendirildiğinde %78,6’e ulaşan oranlarda uygunsuz antifungal kullanımı olduğu saptanmıştır (12). Antifungal profilaksinin plazmada etkin doza ulaşp ulaşmadığının değerlendirilememesi ve antifungal tedaviye geçişte erken davranılması gibi nedenlerle çalışmamızda profilaksinin antifungal tedavi başlanması sıklığını anlamlı ölçüde etkilememiş olması da olasıdır.

Valentine JC ve arkadaşları tarafından Haziran 2005 ile Haziran 2016 tarihleri arasında hematoloji-onkoloji hastalarında saptanan İFİ tanılarını inceleyen bir çalışmada (45) -ICD kodu olarak İFİ tanısı girilen hastalar baz alınmıştır-, AML tanılı hastalarda İFİ’nin lösemi tanısından itibaren ortalama 3 ay (IQR:1-10) sonunda görüldüğü saptanmıştır. Bu değer tüm hematolojik maligniteler arasında en kısa süre olmasına rağmen; indüksiyon tedavisi döneminin İFİ değerlendirmesi için erken olabileceğini düşündürmektedir; dolayısı ile indüksiyon dönemi profilaktik tedavinin olumlu yönde etkisinin görülmesi için erken bir dönem olabilir, çalışmamıza dahil edilen AML tanılı hastalarının indüksiyon tedavisi için ortalama yatış süresi 29 gündür (IQR: 25-34, min-max:5-80).

Çalışmamızdaki 187 akut lösemi hastasının 50’si (%26,7) ALL tanılıdır. Bu 50 hastanın indüksiyon tedavisi için yatırılarak izlendiği dönemde 9’u (%18,0) antifungal profilaksi almıştır. Antifungal profilaksi alan 9 hastanın 1’ine(%11,1) ampirik ya da İFİ nedeniyle antifungal tedavi verilmiş olup; 8’ine (%88,9) verilmemiştir. ALL tanılı 41 hasta ise profilaksi almamıştır; profilaksi almayan 41 hastanın 23’üne (%56,1) ampirik ya da İFİ tanısı nedeniyle antifungal tedavi başlanmış olup; 18’ine (%43,9) tedavi başlanmamıştır. ALL tanılı hastalarda bu bulgularla yapılan analizde antifungal profilaksi kullanımının, İFİ tedavisi sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı saptandı (p=0,024).

Tan N. Doan ve arkadaşları tarafından 2008-2013 yılları arasında 4 merkezde 98 ALL tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada (46), hastaların 83'ü (%85) antifungal profilaksi almıştır. Aldıkları antifungal profilaksi en sık olandan başlayarak lipozomal amfoterisin, posakonazol, flukonazol ve kaspofungindi. İFİ tedavisi almayan 87 kişinin 76'sı (%87), İFİ tedavisi başlanan 11 kişinin 5'i (%45) primer antifungal almıştır. Bizim yaptığımız çalışma ile benzer şekilde profilaksinin İFİ tedavisi sıklığını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir ( $p=0,003$ ).

Kılavuzlarda ALL hastalarında rutin profilaksi verilememesinin nedeni ilaç ilaç etkileşimidir (örneğin küf-aktif azollerle vinka alkaloidlerinin etkileşimi nedeniyle nörotoksisiteye neden olması gibi). Çalışmamızda göstermiş olduğumuz ALL hastalarında antifungal profilaksinin antifungal tedavi sıklığını azaltma üzerine olumlu etkisi nedeniyle - kemoterapi rejimleri ile ortaya çıkabilecek toksisiteler göz önünde bulundurularak- profilaksi verilmesinde klinisyenlerde daha istemli bir tutuma neden olabilir. Çalışmamızda profilaksi alan 9 ALL tanılı hastanın 2'si (%22,2) posakonazol, 7'si (%77,8) ise flukonazol almıştır.

Akut lösemi hastalarında antifungal tedavi başlama nedenlerine bakıldığında büyük çoğunluğunun ampirik ya da muhtemel İFİ nedeniyle olduğunu görmekteyiz. Bu bilgi bize erken antifungal tedavinin etkinliği artırması nedeniyle klinisyenlerin İFİ tedavisine başlamada erken davrandığını ya da İFİ tedavisi başlanan hastalarda etyolojiye yönelik araştırmalara yeteri kadar devam edilmediğini düşündürmektedir. AML hastalarında İFİ tedavisi verilen 70 kişinin 16'sı (%22,9') ampirik, 41'i (%58,6) ise M-İFİ nedeniyle tedavi almıştır. ALL hastalarında ise İFİ tedavisi alan 24 kişinin 7'si (%29,2) ampirik, 10'u M-İFİ nedeniyle tedavi almıştır. (bkz.tablo 6.5) İFİ tedavisi alan hastaların büyük kısmına düşük kanıt düzeyi ile antifungal tedavi başlanmıştır, bu nedenle yüksek kanıt düzeyi ile tedavi başlanan hastalar (KM-İFİ ve K-İFİ) ayrıca değerlendirilecektir.

Çalışmamızdaki AML tanılı 124 hastanın 101'i (%81,5) antifungal tedavi almıştır. Antifungal profilaksi alan 101 kişinin 9'unda (%8,9), profilaksi almayan 23 kişinin 4'ünde (%17,4) KM/K-İFİ saptanmıştır. Her ne kadar profilaksi alan grupta KM/K-İFİ sıklığı daha düşük olsa da istatistiki olarak analiz edildiğinde  $p=0.259$  saptanmıştır.

ALL tanılı 50 hastanın 9'una (%18) profilaksi başlanmış olup bunların 1'inde (%11,1) KM-İFİ saptanmıştır. Profilaksi almayan 41 hastanın ise 6'sında (%14,6) KM/K-İFİ saptanmıştır. Bu veriler istatistiksel olarak analiz edildiğinde  $p=1,000$  olarak hesaplanmıştır. Yine Tan N. Doan ve arkadaşları tarafından yapılan daha önce de bahsettiğimiz çalışmada (46) İFİ saptanmayan 87 kişiden 76'sı (%87) KM/K-İFİ saptanan 5 kişiden 2'si (%40) primer antifungal profilaksi olmaı olup  $p$  değeri 0,024 olarak saptanmıştır.

AML ve ALL hastalarında KM/K-İFİ sıklığı ile profilaksi alma durumuyla ilgili yapılan bu değerlendirmelerde, profilaksi almış olmanın KM/K-İFİ sıklığını azaltmada etkisinin

olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, Cornely OA ve arkadaşları tarafından nötropenik olan; kemoterapi aldıkları dönemlerde nötropenik dönem bitene kadar olmak üzere, 304'ü posakonazol, toplamda 602 azol profilaksisi alan AML ve MDS hastasında yapılan ve antifungal profilaksinin KM/K-İFİ riskini anlamlı şekilde düşürdüğünü gösteren çalışmalarıyla (37) ve ALL hastalarında ise Tan N. Doan ve arkadaşları ile yapılan çalışmayla (46), Avrupa kılavuz önerileriyle (ECIL 7, IDSA) çalışmaktadır. Bunun bir nedeni profilaksi almayan gruptaki hasta sayısının görece az olmasıdır; diğer nedenler ise hastanemizde KM-İFİ tanısı için gereken mikolojik kriterlerde küfler için BAL, sinüs aspirasyonu gibi işlemlerin, diğer fungal enfeksiyonlar için gereken  $\beta$ -D-glukan testinin yapılmaması, T2Candida panelinin olmaması, P. jirovecii pnömonisi (PJP) şüphesinde solunum yolundan RT-PCR'ın beklenenden az yapılması gibi nedenlerden ötürü KM-İFİ'nin daha az saptanması olabilir.

Çalışmamızın bir diğer sonlanım noktası ölümdür; indüksiyon tedavisi süreci enfeksiyon sıklığının en fazla olduğu, antifungal profilaksi gibi oral tedavileri alma vb. konularda hasta uyumunun en problemli olduğu, en yoğun kemoterapi rejimlerinin uygulandığı, mortalite oranlarının sık olduğu bir dönemdir. Bu nedenle indüksiyon dönemi mortalite analizleri yapılmıştır.

AML tanılı 124 hastanın 10'u (%8,1) indüksiyon döneminde ex olmuştur, bu oran güncel literatür bilgisi ile uyumludur. Çalışmamızda değerlendirilen parametreler arasında AML hastalarında indüksiyon döneminde sağkalımı belirleyen en önemli parametre yaştır. İndüksiyon dönemi mortal seyreden hastalar hayatta kalanlarla yaş yönünden karşılaştırıldığında; indüksiyon dönemini sağ tamamlayan 114 hastada ortalama yaş 53,3 (IQR: 40,5-61,6), ex olan 10 hastada ise 67 (IQR: 57-70,6) olarak saptanmıştır; yaş arttıkça indüksiyon döneminde ölüm riski artmaktadır ( $p=0,004$ ) (47). Ex olan 10 hastanın 6'sı, hayatta kalan 114 hastanın 18'i geriatriktir; indüksiyonda ölüm riski geriatrik hasta grubunda 4,8 kat artmıştır. (OR=4,8 %95 GA: 1,53-15,06  $p=0,007$ )

ALL tanılı 50 hastada indüksiyon dönemi mortal seyreden hastaların sayısı 3 (%6), sağ kalanlar ise 47 (%94) kişidir. Bu iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede, indüksiyon döneminde mortalitede yaş dahil risk faktörü saptanmamıştır. Bunun bir nedeni indüksiyon dönemi kaybedilen ALL hastalarının sayısının az ( $n=3$ ) olması dolayısı ile  $p$  değerinin güvenilirliğinin azalması olabilir. ALL hastalarında indüksiyon döneminde ex olan 3 hastanın ortalama yaşı 63,7(IQR: 51,2-) iken hayatta kalanların ortalama yaşı 38,4 (IQR: 25,7-57,3) olup  $p$  değeri 0,052 olarak saptanmıştır.  $P$  değeri 0,05 ten büyük saptanmasına karşın, ortalama yaşlar arasındaki belirgin fark dikkat çekmektedir. ALL hastalarında indüksiyon ilişkili mortalite çalışmaları genellikle pediatrik grupta olduğundan karşılaştırma verisi verilememiştir.

Çalışmamızın bir diğer sonlanım noktası İFİ'nin yıllara ve çevre şartlarına göre (değişen servis şartlarına göre) değişimidir. Eski hematoloji servisi (A), göğüs hastalıkları servisi dönemi (B), yeni hematoloji servisi Covid-19 pandemisi tedbirleri öncesi (C1) ve Covid-19 pandemisi tedbirleri sonrası (C2) olarak hasta takiplerini temporal olarak 4 kısma ayırdığımızda; İFİ tedavisi başlanmasında, KM/K-İFİ sıklığında ve indüksiyon döneminde mortalitede istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bunun bir nedeni hastalar servislere ve İFİ tedavisi alıp almadıklarına- KM/K-İFİ saptanmasına- indüksiyonda mortaliteye göre sınıflandırıldığında; birkaç hasta grubunda 5'ten az sayıda hasta olması nedeniyle istatistiki değerlendirmenin güvenilirliğinin azalmasıdır (Bkz. Tablo 6.34). A,B, C1 ve C2 servislerinde genel sağkalım incelendiğinde Covid tedbirlerinin uygulandığı yenilenmiş hematoloji servisinde (C2) mortalite oranlarının istatistiksel olarak en düşük olduğu ( $p=0,001$ ) görülmektedir; bunun bir nedeni iyileştirilmiş servis şartları olmakla birlikte bir diğer nedeni kronolojik olarak incelenen en son servis olması nedeniyle takip süresi diğerlerine göre daha kısa olmasıdır.

Aynı hematoloji servisinde yenilenmiş şartlar ile eski servis şartları karşılaştırıldığında (A ile C1+C2) benzer nedenlerden ötürü; KM/K-İFİ sıklığı ve indüksiyon döneminde mortalite istatistiksel olarak farklı değilken; tüm nedenlere bağlı mortalite oranları C1+C2 servisinde anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,001$ ). İFİ tedavisi başlama sıklığının da yenilenmiş hematoloji servisinde anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır ( $p=0,017$ ). İFİ'ye neden olabilecek etyolojik ajanların (örneğin *Aspergillus fumigatus*) hava, su ve hastalardan izole edilmesi nedeniyle (48) IDSA tarafından da yüksek riskli hastalarda önerilen (49) HEPA FİLTRElerin C1-C2 servisinde yenilenmiş şekilde bulunması, C2 servisinde hasta refakatçisinin giriş-çıkışları konusunda oldukça hassas olunması, C1-C2 servislerinde çift kapı sistemine geçilmiş olması, A servisi ile C1+C2 arasındaki antifungal tedavi ihtiyacının farklı olmasını açıklayabilir.

İndüksiyon döneminde ağır myelosupresif tedaviler alan, servislerde benzer şartlarda izlenen, benzer girişimsel işlemlere maruz kalan AML ve ALL hastalarında profilaksi önerileri farklıdır. AML hastalarının tümüne profilaksi önerilirken ALL'de risk değerlendirmesi ile profilaksiye karar verilmektedir. Literatürde bu iki hasta grubunda İFİ riskini artıracak faktörler (50) de çalışmamızda karşılaştırmalı değerlendirildi.

Yapılan tek değişkenli analizlerde AML'de tanı anındaki yaş ortancası 54,6 (IQR: 41,1-63); ALL'de yaş ortancası 42,5 (IQR: 27-57,6) olarak saptanmış olup AML'de daha yüksektir ( $p=0,002$ ).

Literatürde uzamış nötropeni İFİ için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (50) Nötropeni süreleri incelendiğinde nötrofil sayısının  $200 \times 10^6 /L$ ,  $500 \times 10^6 /L$ ,  $1000 \times 10^6 /L$  ve  $1500 \times 10^6 /L$  altında seyrettiği gün sayısı AML grubunda anlamlı olarak daha uzun saptandı

(sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ). Nötropeni evrelendirilmesi yapıldığında ise bu farkın temel olarak 200'ün altında olan gün sayısından kaynaklandığı görüldü. Hastalık doğasının dışında bu farka etki eden faktörlerden biri de ALL' de daha sık kullanılan GCSF uygulamaları olabilir.

Nötropeni uzunluğunun İFİ riskini artırdığına dair çalışmalar genellikle İFİ tanısı alan olgular üzerinde yapılan çalışmalardır. Bu nedenle yalnızca indüksiyon dönemini inceleyen çalışmamız nötropeni süresini değerlendirmek için uygun bir dizayna sahip değildir. Kurumumuza başvuruda nötropenik olan hastaların ne kadar süredir nötropenik olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle kemoterapiden en az 10 gün önce hemogramı olan hastalarda nötropeni varlığı ( $<1000 \times 10^6 /L$ ) açısından AML-ALL karşılaştırılması yapıldı. 49 hastanın hemogram verisine ulaşıldı; bunlardan 12'si ALL olup 4'ü (%33,3) nötropenikti; 37'si AML olup bunların da 26'sı (% 70,3) nötropenikti. İstatistiksel analizde AML'li hastalarda tedavi öncesi en az 10 günlük nötropeni varlığının daha sık olduğu saptandı. ( $p=0,039$ )

Çalışmamızda değerlendirilen bazı İFİ risk faktörlerinin (yaş, nötropeni uzunluğu, nötropeni derinliği gibi) AML tanılı hastaların aleyhine olmasına rağmen; tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde (antifungal profilaksi kullanımı, GCSF desteği, yaş ve diğer faktörler dikkate alınmaksızın); KM/K-İFİ sıklığında, İFİ tedavisi başlama sıklığında, indüksiyon döneminde mortalitede ve genel sağkalımda istatistiksel fark saptanmamıştır.

Genel sağkalım analizlerine baktığımızda; yapılan çalışmalarda AML tanılı hastalarda FLT3-ITD pozitifliği bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiş olup 2017 ELN risk sınıflandırmasına da yüksek allellikle kötü risk grubunda girmiştir. Bizim çalışmamızda da FLT3-ITD pozitif (allel oranı bakılmaksızın) AML hastalarında ortanca sağkalım süresi FLT3 ITD negatiflere göre literatürle uyumlu şekilde anlamlı olarak kısa saptanmıştır. FLT3-ITD pozitif olan hastalarda %95 güven aralığında ortanca sağkalım süresi 11,1 ay (4,3-17,8) iken; negatif olanlarda 31,2 ay (6,5-55,8) olarak saptandı ( $p=0,032$ ).

NPM1 gen mutasyonu AML tanılı hastalarda genel olarak iyi prognostik faktör olarak kabul edilmekle birlikte (51-53) NPM1'in prognoz üzerinde etkisi ile ilgili farklı sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun bir nedeni de NPM1 pozitif hastalarda FLT3 ITD sıklığının daha fazla olması olabilir (54). Çalışmamızda NPM1 pozitifliği tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde genel sağkalım üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. ( $p=0,098$ )

Çalışmamızda ALL hastalarında BCR-ABL pozitifliğinin de genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kötü prognostik faktör olarak bilinen BCR-ABL'nin TKİ tedavilerinin yaygınlaşması sonrası prognozu iyileştirdiğine dair çeşitli yaş gruplarında çalışmalar mevcuttur (55). Hastanemizde indüksiyon tedavisini yatan hasta servisinde alan ve

BCR-ABL bilgisi mevcut olan 48 ALL hastası değerlendirildiğinde BCR-ABL pozitif hastalarda ortanca genel sağkalım süresine henüz ulaşılmamış olması, TKİ tedavilerinin etkin kullanıldığını düşündürmektedir.

Akut lösemi hastaları alt tiplerine ayrıldığında, ALL için ortalama sağkalım süresi 36,153 ay iken, ortanca sağkalım süresi 37,947 ay; AML için ortalama sağkalım süresi 33,099 ay iken, ortanca sağkalım süresi 19,647 ay; bifenotipik akut lösemi hastalarında ortalama sağkalım süresi 35,496 ay iken, ortanca sağkalım süresi 26,053 ay; AML M3 hastalarında ortalama sağkalım süresi 55,476 ay iken, ortanca sağkalım süresine henüz ulaşılmamıştır.(Bkz. Tablo 6.44) Bu verilere göz atıldığında bifenotipik akut lösemide ortanca ve ortalama sağkalımın belirgin olarak daha kısa olduğunu görmekteyiz. Çalışma verilerimize baktığımızda bu hasta grubundaki başvurudan tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin diğer akut lösemi hastalarına göre daha uzun olması, daha çok FEN atağı geçirmeleri, yatış sürelerinin daha uzun olması, daha çok antifungal tedavi ihtiyaçlarının olması, optimal bir tedavi protokollerinin olmaması ile ilişkilendirebiliriz. Çalışmamızda analiz edilen yalnızca 4 bifenotipik akut lösemi tanılı hasta mevcut olup sağkalım süresini artırmak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut lösemi hastalarında İFİ sıklığı, antifungallere olan direnç, midostaurin gibi posakonazol ile etkileşen ilaçların kullanımı, venetoklax gibi İFİ riskini artıran ilaçlar, girişimsel işlemler gün geçtikçe artmakta olup mortaliteyi azaltan, maliyet-etkin antifungal profilaksi kullanım önerileri elzemdir. Çalışmamız bu anlamda AML ve ALL hastalarında profilaksi etkinliğini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Retrospektif olması, İFİ tanısı için kullanılan 2020 EORTC/MSG kriterlerinin geriye yönelik uygulanması (Hastaların takip dönemleri 10/2015-12/2020 arasındadır.) çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

EORTC/MSG'nin 2020'de revize ettiği İFİ tanısı kriterlerinin genişletilmesi (özellikle pulmoner küf enfeksiyonlarının radyolojik bulguları vs.) antifungal tedavi başlamada preemtif tedavi sıklığının artmasına neden olduğunu gösteren bir çalışmadır.

İFİ'de etyolojiye yönelik tedavi için mikolojik kriterlere yönelik tetkiklerin (BAL, sinüs aspirasyonu gibi işlemler,  $\beta$ -D-glukan testi, T2Candida paneli, PJP şüphesinde RT-PCR) artırılması önerilmektedir.

Çalışmamızda profilaksinin literatürden farklı olarak İFİ sıklığını istatistiksel olarak azaltmamış olması, antifungal seçiminde, antifungal tedavi başlama endikasyonlarında ve uygulama şeklinde daha dikkatli olunması, bireysel bazda değerlendirme yaparak gerekirse profilaksi etkinliği açısından terapötik ilaç düzeyi monitörizasyonu yapmamızın faydalı olacağını düşündürmektedir. Flukonazolde çok nadir durumlarda terapötik ilaç monitörizasyonu gerekmektedir. Posakonazolde ise CYP3A4'ü inhibe etmesi nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimi sıkıtır; biyoyararlanımının asidik ortamdan etkilenmesi (yağlı yiyeceklerle emiliminin artması, yemekle birlikte alınması gerekliliği), oral yolla uygulanması nedeniyle hasta uyumunun takibi gerekmektedir. İlaç düzeyinin plazmada ancak 1 haftada doyum noktasına ulaştığı bilinmektedir bu nedenle vakitlice başlanmış olması İFİ önlenmesi açısından önemlidir fakat bu konularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Genel sağkalım analizlerine baktığımızda ALL'de BCR-ABL pozitif hastalarda TKİ kullanımının, FLT3 pozitif hastalarda midostaurinin, iyileştirilen servis şartlarının, nakil olanaklarının artmasının, Covid-19 pandemisi nedeniyle artırılan hijyen-izolasyon önlemlerinin hastalarda ortanca sağ kalım sürelerini uzattığını görmekteyiz; hastaların takip sürelerinin nispeten kısa olduğunu göz önünde bulundurarak (en uzun takip süresi yaklaşık 5,5 yıl) daha uzun bir takiple 5 yıllık sağkalım verileri de sağlanacaktır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. 1975-2018;based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
2. Chang HY, Rodriguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireich EJ. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine*. 1976;55(3):259-68.
3. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. CAUSES OF DEATH IN ACUTE LEUKEMIA: A TEN-YEAR STUDY OF 414 PATIENTS FROM 1954-1963. *Jama*. 1965;193:105-9.
4. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses*. 2013;56(6):638-45.
5. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood reviews*. 2017;31(2):17-29.
6. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2018;97(2):197-207.
7. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*. 2009;168(6):299-311.
8. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66 Suppl 1:i5-14.
9. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of cancer*. 2012;106(10):1626-37.

10. Valerio M, Vena A, Bouza E, Reiter N, Viale P, Hochreiter M, et al. How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management? *BMC infectious diseases*. 2015;15:80.
11. Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 2:14-25.
12. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(7):1993-9.
13. Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K. Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses*. 2018;61(7):464-71.
14. Song X, Peng Y, Wang X, Chen Y, Jin L, Yang T, et al. Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001-2013. *Acta haematologica*. 2018;139(2):115-27.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7-30.
16. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood reviews*. 2019;36:70-87.
17. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141(10):1342-93.
18. 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.
19. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. *Blood research*. 2020;55(S1):S1-s4.
20. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *British journal of haematology*. 2014;165(1):17-38.
21. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(11):1368-98.

22. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature genetics*. 2013;45(10):1226-31.
23. Qian M, Cao X, Devidas M, Yang W, Cheng C, Dai Y, et al. TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(6):591-9.
24. 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.
25. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, Brynes RK, Slovak ML, Murata-Collins JL, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases. *American journal of clinical pathology*. 1999;111(4):467-76.
26. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia 2021.
27. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(4):379-90.
28. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*. 2000;14(4):722-6.
29. Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood reviews*. 2003;17(2):71-97.
30. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Retinoic acid plus arsenic trioxide, the ultimate panacea for acute promyelocytic leukemia? *Blood*. 2013;122(12):2008-10.
31. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1295-305.
32. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the

- Randomized Italian-German APL0406 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(6):605-12.
33. Lo-Coco F, Orlando SM, Platzbecker U. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(15):1472.
  34. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer*. 2020;126(3):593-601.
  35. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(6):1367-76.
  36. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, Lamothe F, Righi E, Zuccaro V, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses*. 2019;62(4):310-9.
  37. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–59.
  38. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, Racil Z, Ribaud P, Slavin MA, Cornely OA, Peter Donnelly J, Cordonnier C; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Dec 1;73(12):3221-3230. doi: 10.1093/jac/dky286. PMID: 30085172.
  39. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068–75.
  40. Moriyama B, Henning SA, Leung J et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2012; 55: 290–7.

41. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
42. Böhme A, Atta J, Mousset S, Ehlken B, Schlaen M, Bug G, Serve H, Hoelzer D. Antifungal management and resource use in patients with acute myeloid leukaemia after chemotherapy--retrospective analysis of changes over 3 yr in a German hospital. *Eur J Haematol*. 2012 Jan;88(1):68-77. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01704.x. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21883484; PMCID: PMC3267047.
43. Özkocaman V, Özkalemkaş F, Seyhan S, Ener B, Ursavaş A, Ersal T, Kazak E, Demirdöğen E, Mistik R, Akalın H. The Outcome of Antifungal Prophylaxis with Posaconazole in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Study. *Turk J Haematol*. 2018 Nov 13;35(4):277-282. doi: 10.4274/tjh.2017.0430. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30047484; PMCID: PMC6256813.
44. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1162-76. doi: 10.1093/jac/dkt508. Epub 2013 Dec 29. PMID: 24379304; PMCID: PMC3977608.
45. Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, Liew D, Patil S, Peleg AY, Ananda-Rajah MR. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005 - 2016. *BMC Infect Dis*. 2019 Mar 21;19(1):274. doi: 10.1186/s12879-019-3901-y. PMID: 30898090; PMCID: PMC6429824.
46. Tan N, Doan, Carl M. J. Kirkpatrick, Patricia Walker, Monica A. Slavin, Michelle R. Ananda-Rajah, C. Orla Morrissey, Karen F. Urbancic, Andrew Grigg, Andrew Spencer, Jeffrey Szer, John F. Seymour, David C. M. Kong, Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Issue 2, February 2016, Pages 497–505, <https://doi.org/10.1093/jac/dkv343>
47. Kayal, S. et al. "Induction Related Mortality in Acute Myeloid Leukemia: Multivariate Model of Predictive Score from the Indian Acute Leukemia Research Database (INwARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC)." *Blood* 134 (2019): 2615-2615.
48. Warris A, Klaassen CHW, Meis J, et al. Molecular epidemiology of *Aspergillus fumigatus* isolates recovered from water, air, and patients shows two clusters of genetically distinct strains, *J Clin Microbiol*, 2003, vol. 41 9(pg. 4101-4106)

49. Centers for Disease Control Prevention, Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood, Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients [published correction appears in *MMWR Recomm Rep* **2004**; 53(19):396], *MMWR Recomm Rep*, 2000, vol. 49 RR-10(pg. 1-125) CE1-7
50. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, Caramatti C, Castagnola C, Cattaneo C, Fanci R, Chierichini A, Melillo L, Mitra ME, Picardi M, Potenza L, Salutari P, Vianelli N, Facchini L, Cesarini M, De Paolis MR, Di Blasi R, Farina F, Venditti A, Ferrari A, Garzia M, Gasbarrino C, Invernizzi R, Lessi F, Manna A, Martino B, Nadali G, Offidani M, Paris L, Pavone V, Rossi G, Spadea A, Specchia G, Trecarichi EM, Vacca A, Cesaro S, Perriello V, Aversa F, Tumbarello M, Pagano L; SEIFEM Group (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne). Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica*. 2015 Feb;100(2):284-92. doi: 10.3324/haematol.2014.113399. PMID: 25638805; PMCID: PMC4803126.
51. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209-2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192. PMID: 27276561; PMCID: PMC4979995.
52. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965.
53. Liu Y, He P, Liu F, Shi L, Zhu H, Zhao J, Wang Y, Cheng X, Zhang M. Prognostic significance of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2014 Mar;2(2):275-281. doi: 10.3892/mco.2013.222. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24649346; PMCID: PMC3917771.
54. Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, Tomita A, Yamaji S, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa

- K, Takeshita A, Ueda R, Kinoshita T, Emi N, Naoe T. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2854-61. doi: 10.1182/blood-2005-04-1733. Epub 2005 Jun 30. PMID: 15994285.
55. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, Fonatsch C, Heyll A, Voliotis D, Beck J, Lipp T, Munzert G, Maurer J, Hoelzer D, Thiel E; German Multicenter Trials of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1536-43. doi: 10.1182/blood.v99.5.1536. PMID: 11861265.

