



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA
KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

DUYGU ACAR BAHÇIVAN

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Doç. Dr. MEHMET FATİH ORHAN

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA
KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

DUYGU ACAR BAHÇIVAN

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Doç. Dr. MEHMET FATİH ORHAN

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : Dr. Duygu Acar Bahçıvan
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Akut miyeloid lösemi tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularının prognostik faktörlerle ilişkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Ret*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Ret kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././2025 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././2025

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 30.04.2024 tarihinde 71522473-050.04-356689-118 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:

..../..../25

Duygu ACAR BAHÇIVAN

İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini usta-çırak öğretisiyle aktaran, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Özellikle zorlu süreçlerden geçerken ve son sene uzmanlık öğrencisiyken beni tez asistanı olarak kabul edip desteğini ve ilgisini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Fatih Orhan'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Bu zorlu ve meşakkatli yola ilk başladığım fakülte yıllarından beri bana olan sonsuz inancını, sabrını ve şefkatini hissettiğim, her düştüğümde benimle birlikte olan sevgili annem Semiha Acar'a, bu mesleği seçmemin en büyük destekçisi, dağ gibi arkamda her daim hissettiğim, pes ettiğim anlarda beni yeniden ayağa kaldıran, haydi kızım sen başarısın diyen canım babam Durmuş Acar'a ve canımın bir parçası dert ortağım sevgili kardeşim Yusuf Acar'a sonsuz minnetlerimi sunarım.

Benim bu maceramın en orta yerinden girip, en zorlu ve sancılı günlerimde hep yanımda olan, sevincime benden çok sevinip benimle benden daha çok gurur duyan, desteğini tüm hayatım boyunca göreceğimden emin olduğum biricik eşim, Alican Bahçıvan'a ve asistanlığımın başlarında hayatımıza girmeye karar veren, belki de bu yolda en çok mağdur olan ve mahrum kalan biricik oğlum Yaman Bahçıvan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarım Merve Güder Şahin, Simge Horoz Biçer, Esra Yücel ve Merve Demir Yıldız'a, bu yorgunlukları ve zorlukları çekilebilir kıldıkları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Duygu Acar Bahçıvan

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etiyoloji	2
2.4. Patogenez.....	4
2.5. Tanı ve Sınıflandırma	4
2.6. Morfoloji	5
2.7. İmmünofenotiplendirme	5
2.8. Sınıflandırma	7
2.9. Sitogenetik ve Moleküler İnceleme	9
2.9.1. t(8;21) (q22;q22) (RUNX1/T1)	11
2.9.2. İnv (16)	11
2.9.3. t(15;17) (q24;21).....	11
2.10. AML Sınıflama Sistemleri.....	12

2.10.1. AML-BFM 2019 sınıflaması	12
2.10.2. Uluslararası konsensus sınıflaması (ICC).....	13
2.10.3. WHO 2022 sınıflaması	13
2.11. Klinik Bulgular	14
2.12. Laboratuvar ve Görüntüleme.....	15
2.12.1. Tam kan sayımı	15
2.12.2. Biyokimya.....	16
2.12.3. Koagülasyon testleri	16
2.12.4. Kemik iliği incelemesi	16
2.12.5. Lomber ponksiyon	17
2.12.6. Görüntüleme	17
2.13. Ayırıcı Tanı	17
2.14. Prognostik Faktörler	18
2.15. Tedavi	20
2.16. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN).....	22
2.17. Komplikasyonlar ve Destekleyici Bakım.....	22
2.18. Özel Durumlar	25
2.18.1. Down sendromu ve AML	25
2.18.2. Miyeloid sarkom	25
2.19. Relaps/ Refrakter AML	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Bilgileri.....	27
3.2. Tanı	28
3.3. Risk Gruplarının Belirlenmesi.....	28
3.3.1. Standart risk grubu	28

3.3.2. Orta risk grubu	29
3.3.3. Yüksek risk grubu	29
3.4. Terminoloji	29
3.4.1. Tam remisyon.....	29
3.4.2. Kısmi remisyon.....	29
3.4.3. Dirençli hastalık.....	29
3.4.4. İndüksiyonda ölüm	29
3.4.5. Olaysız sağ kalım- event free survival (EFS)	29
3.4.6. Genel sağ kalım- overall survival (OS)	30
3.4.7. Relaps free survival (RFS).....	30
3.5. Tedavi	30
3.5.1. AML-BFM 2013 protokolü	30
3.5.2. AML-BFM 2019 protokolü	31
3.5.2.1. İndüksiyon 1	34
3.5.2.1.1. ADxE2 bloğu	34
3.5.2.1.2. AIE bloğu	34
3.5.2.2. İndüksiyon 2: HAM bloğu	36
3.5.2.3. AI bloğu.....	37
3.5.2.4. Konsolidasyon tedavisi: haM bloğu.....	38
3.5.2.5. Rekonsolidasyon tedavisi: HAE bloğu	38
3.5.2.6. İdame tedavisi	39
3.5.3. Relaps AML veya dirençli hastalık tedavisi	40
3.5.3.1. Re-indüksiyon tedavisi.....	40
3.5.3.1.1. L-DNR-FLA	40
3.5.3.1.2. İdarubisin-FLA	41

3.5.3.2. Reindüksiyon 2 FLA	41
3.5.3.3. Yüksek yoğunlukta konsolidasyon tedavisi: AE	42
3.5.3.4. Düşük yoğunluklu konsolidasyon tedavisi: TC	42
3.5.4. Akut promiyelositik lösemi (APL, AML M3) tedavisi	43
3.5.4.1. Standart risk grubu tedavi protokolü	45
3.5.4.2. Yüksek risk grubu tedavi protokolü: ADx bloğu	46
3.5.5. Down sendromu ilişkili AML (ML-DS) tedavisi	46
3.5.5.1. İndüksiyon: AIE bloğu	46
3.5.5.2. Kür 2: AI bloğu	47
3.5.5.3. Kür 3: haM	47
3.5.5.4. Kür 4: HA	47
3.6. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	69
6. KAYNAKLAR	82
7. EKLER	92
7.1. EK-1: Etik kurul kararı	92
ÖZGEÇMİŞ	93

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:	Akut Miyeloblastik Lösemi
AML-BFM:	Berlin Frankfurt Münster
APL:	Akut Promiyelositik Lösemi
ATO:	Arsenik Trioksit
ATRA:	All-Trans-Retinoik Asit
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CBF:	Core Binding Factor
CD:	Cluster of Differentiation
CR:	Remisyon Durumundaki (Complete Remission)
DSÖ (WHO):	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
DİK:	Dissemine İntervasküler Koagülasyon (Yaygın damar içi pıhtılaşma)
EFS:	Olaysız Sağ Kalım (Event Free Survival)
EKO:	Ekokardiyografi
ELN:	European Leukemia Network
EORTC:	Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü
ES:	Eritrosit Süspansiyonu
FAB:	French- American- British
FISH:	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLT3:	Fms Like Tirozinkinaz 3
GA:	Güven Aralığı
GVHD:	Graft-Versus-Host Disease
HAR:	High Allelic Ratio (Yüksek Alellik Oranı)
HD-Sitarabin:	Yüksek Doz Sitarabin
HKHN:	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HR :	Yüksek Risk
ICC:	Uluslararası Konsensus Sınıflaması (International Consensus Classification)
ITD:	Internal Tandem Duplikasyon

JMML: Juvenil Miyelomonositik Lösemi
KML: Kronik Miyeloid Lösemi
KİA: Kemik İliği Aspirasyonu
LAME: Leusemie Aique Myeloide Enfant
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LP: Lomber Ponksiyon
MDS: Miyelodisplastik Sendrom
ML-DS: Down Sendromunun Miyeloid Lösemisi
MPO: Miyeloperoksidaz
MRC: Tıbbi Araştırma Konseyi
MRD: Ölçülebilir Rezidü Hastalık (Mesurable Residual Disease)
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Miyeloid Sarkom
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NR: Tedaviye Cevapsız (No Response)
NSE: Nonspesifik Esteraz
OS: Genel Sağ Kalım (Overall Survival)
PAS: Periyodik Asit-Schiff
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PY: Periferik Yayma
RARA: Retinoik Asit Reseptörü Alfa
RFS: Relaps Free Survival
SB: Sudan Black
SCF: Stem Cell Factor
SR: Standart Risk
TAM: Geçici Anormal Miyelopoez (Transient Abnormal Myelopoezis)
TDP: Taze Donmuş Plazma
TS: Trombosit Süspansiyonu
WBC: White Blood Cell
WT1: Wilms Tümörü 1
İT: İntratekal

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Prefaz tedavi algoritması.....	32
Şekil 3.2. AML-BFM 2019 tedavi protokolü akış şeması.....	33
Şekil 4.1. Başvuru şikayetleri.....	50
Şekil 4.2. Yığılımlı sağkalım olasılığı.....	68



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 AML’de FAB Sınıflamasına Göre İmmünofenotipleme.....	6
Tablo 2.2. FAB kriterlerine göre AML sınıflaması.....	7
Tablo 2.3. AML’nin immünolojik fenotipe göre sınıflandırılması.....	8
Tablo 2.4. AML risk sınıflaması.....	10
Tablo 2.5. AML-BFM 2019 risk sınıflaması	12
Tablo 2.6. ICC AML sınıflaması.....	13
Tablo 2.7. WHO AML sınıflandırması 5. Baskısı.....	14
Tablo 2.8. AML ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar.....	18
Tablo 2.9. AML hastalarının prognostik değerlendirmesi.....	20
Tablo 3.1. Yaşa göre HD-sitarabin doz azaltma oranları.....	35
Tablo 3.2. Yaşa göre intratekal tedavi dozları	36
Tablo 3.3. İntratekal Sitarabin yaşa göre doz hesaplaması	37
Tablo 3.4. WBC değerine göre thioguanin doz hesaplaması	40
Tablo 4.1. Hastaların ilk tanı laboratuvar bulguları ve sağkalım süresi ile ilişkileri.....	52
Tablo 4.2. Sağkalım sürelerinin hastaların ilk tanı laboratuvar bulgularına göre dağılımı.....	53
Tablo 4.3. FAB Sınıflamasına göre alt tiplerin dağılımı.....	54
Tablo 4.4. İmmünofenotipik belirteçlerin dağılımı.....	55
Tablo 4.5. Hastaların sağkalım sürelerinin immünofenotipe göre değerlendirilmesi...56	
Tablo 4.6. Hastaların sağkalım durumuna göre immünofenotipin değerlendirilmesi..57	
Tablo 4.7. AML risk grubuna göre sağkalım sürelerinin istatistiksel analizi.....58	
Tablo 4.8. İlk tanı ve tedavi ortası ekokardiyografi sonuçlarının istatistiksel analizi.58	
Tablo 4.9. BOS glukoz ve protein değerleri ile sağkalım süresi ilişkisi.....59	
Tablo 4.10. Kan ürünü transfüzyonları ile sağkalım süresinin karşılaştırılması	60
Tablo 4.11. AML-BFM 2013 ve 2019 protokollerinin sağkalım süresi ile ilişkisi ...60	
Tablo 4.12. Hastaların 1. indüksiyon tedavisi sonrası remisyon durumu ve blast oranları ile sağkalım durumuna göre dağılımı.....	61
Tablo 4.13. Hastaların blok sonları kemik iliği blast oranları ve sağkalım süresi ile ilişkilerinin dağılımı.....	62
Tablo 4.14. Hastaların HKHN ile sağkalım durumuna göre dağılımı.....	63

Tablo 4.15. Sağkalım sürelerinin hastaların tedaviye bağlı komplikasyonlarına göre dağılımı.....	63
Tablo 4.16. Hastaların relaps sonrası laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....	64
Tablo 4.17. Hastaların relaps sonrası laboratuvar sonuçlarının sağkalım durumuna göre dağılımı.....	65
Tablo 4.18. Sağkalım sürelerinin ölen ve yaşayan hastalara göre dağılımı.....	66
Tablo 4.19. Hastaların ölüm türlerinin sağkalım durumuna göre dağılımı.....	66
Tablo 4.20. Hastaların sağkalım analizi sonuçları.....	67
Tablo 4.21. AML hastalarına ilişkin Cox regresyon analizi sonuçları.....	68



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çocukluk dönemi akut miyeloid lösemilerin tedavi başarısı son yıllarda artsa da, akut lenfoblastik lösemilerin tedavi başarısına ulaşamamıştır. Bu çalışmada, hastaların geriye dönük verileri incelenerek, sağkalım üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemizde 2016-2023 yılları arasında, akut miyeloid lösemi (AML) tanısı konulan 0-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine hastane bilgi kayıt sistemi, hasta dosyaları üzerinden erişilmiştir. Hastaların başvuru semptomları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, tedavi protokolleri, tedavi komplikasyonları ve ölüm nedenleri incelenmiştir.

BULGULAR: AML tanısı alan 12 erkek ve 12 kız çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı $7,69 \pm 5,53$ yıl, ortanca tanı yaşı 6,6 yıldır. Hastaların 2'sine (%8,3) İnfant AML tanısı konmuştur. Hastalardan 2'sinde (%8,3) Down Sendromu, 1'inde Osteosarkom (%4,2) vardı. Tedavi protokolü olarak 4 hastada (%21,1) AML-BFM 2013, 15 hastada (%78,9) AML-BFM 2019 protokolü uygulanmıştır. Kemik iliği blast oranı, birinci indüksiyon tedavisi sonrası $<5\%$ altında olan 15 hasta, $\geq 5\%$ üzerinde olan 1 hasta mevcuttur. Hastalardan 8'i HKHN için dış merkeze yönlendirilmiş, bu hastalardan 1 tanesi relaps öncesi ve sonrası HKHN için dış merkeze yönlendirilmiştir. Hastaların 5'inde tedavi komplikasyonu olarak tifilit izlenmiştir. Hastaların 4'ünde relaps izlenmiştir. Hastalardan 21'inin sağkalım durumuna ait verilerine ulaşılabilmüş olup 5 (%20,8) hasta ölmüştür. Bu hastalardan 1'i indüksiyon ölümü, 4 hasta enfeksiyon ölümü olarak değerlendirilmiştir. Hastaların laboratuvar bulguları ile sağkalım durumu ve süresi arasındaki ilişki incelenmiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda hastaların genel sağkalım süresi, ülkemiz ve dünyada yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. İnfant AML hastaların ölüm olasılığı diğer AML hastalarına göre 21,57 kat fazla bulunmuştur. GGT, d-dimer değerlerinin ve CD 117, CD64 immünofenotip markerlarının sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı negatif etkileri mevcuttur. Bu bilgilerle tedavi ve takip açısından yeni bakış açıları oluşturulabilir. Tek merkezli bir çalışma olması ve AML tanılı hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Sağ kalım üzerine etki eden faktörlerin daha geniş vaka serilerinde araştırılması sonrası bunlarla daha spesifik mücadele AML'de yaşam oranlarını arttırması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Akut Miyeloid Lösemi, Çocuk, Prognoz, Retrospektif, Sağkalım Analizi

ABSTRACT

The relationship between clinical and laboratory findings and prognostic factors in pediatric patients diagnosed with acute myeloid leukemia

AIM: Despite recent improvements, the treatment outcomes of childhood acute myeloid leukemia (AML) remain inferior to those of acute lymphoblastic leukemia. This study aimed to identify factors influencing survival through a retrospective analysis.

METHODS: This study included patients aged 0–18 years diagnosed with AML at our hospital from 2016 to 2023. Data were retrieved from hospital records, including clinical presentation, laboratory and imaging findings, treatment protocols, complications, and mortality causes.

RESULTS: The cohort comprised 12 boys and 12 girls, with a mean diagnosis age of 7.69 years (± 5.53) and a median age of 6.6 years. Two patients (8.3%) had infant AML, 2 (8.3%) had Down syndrome, and 1 (4.2%) had osteosarcoma. The AML-BFM 2013 protocol was used for 4 patients (21.1%) and AML-BFM 2019 for 15 patients (78.9%). Following the first induction, 15 patients had bone marrow blast ratios below 5%, while one exceeded 5%. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed in 8 patients, with one undergoing HSCT both before and after relapse. Treatment-related typhlitis was observed in 5 patients, and relapse occurred in 4. Among 21 patients with survival data, 5 (20.8%) died, including one induction-related death and four infection-related deaths.

CONCLUSION: We discovered that the probability of death in infant AML patients is 21.57 times higher than in patients with other conditions. Additionally, markers such as GGT, d-dimer values, and immunophenotype markers CD117 and CD64 have shown statistically significant adverse effects on survival time. However, it's important to note that this is a single-center study, and the number of patients diagnosed with AML is relatively small, limiting our research. By investigating and identifying the factors affecting survival in more extensive case series, we can develop more targeted approaches to improve survival rates in AML patients.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Child, Prognosis, Retrospective, Survival Analysis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler çocukluk döneminde en sık görülen malignitelerdir ve tüm pediatrik kanserlerin yaklaşık üçte birini oluştururlar. Bu lösemiler iki ana alt tipe ayrılır: akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML). ALL, çocukluk çağı akut lösemilerinin %80'ini oluştururken, kalan %15-20'si AML vakalarıdır. AML tanısı, kemik iliğindeki blast yüzdesi %20'yi aştığında veya tekrarlayan sitogenetik anormallikler belirlendiğinde yapılır. AML, kemik iliğinin morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. AML'li hastalar, belirli organ ve dokuların tutulumuna bağlı olarak çeşitli klinik belirti ve semptomlar gösterebilir. AML'de prognoz, cinsiyet, yaş, ırk ve tanı anındaki belirli klinik bulgular gibi faktörlerden etkilenir. Ancak en kritik prognostik faktörler, blastların moleküler ve sitogenetik değişiklikleri ve hastanın inflamasyona verdiği yanıtıdır.

1960'larda AML için 5 yıllık genel sağ kalım oranı %10'un altındaydı. Ancak tedavi rejimlerinin yoğunlaştırılması, risk sınıflandırmasına dayalı terapilerin farklılaştırılması ve destekleyici bakımdaki ilerlemelerle bu oran küresel olarak yaklaşık %65'e yükseldi. Tam remisyon oranları da %90'a ulaştı. Bu gelişmelere rağmen, çocuklarda lösemi ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %30'u, öncelikle refrakter hastalık veya tedavi toksisitesiyle ilişkili komplikasyonlar nedeniyle AML'ye atfedilmektedir. AML tedavisindeki birincil amaç, minimum toksisite ile tam remisyona ulaşmak ve bu remisyonu zaman içinde sürdürmektir. Doğru risk sınıflandırmasının sağlanması, uygun tedavi protokollerinin uygulanması ve destekleyici bakımın iyileştirilmesi kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmada amacımız; AML hastalarının geriye dönük tüm laboratuvar ve klinik bulgularını inceleyerek, hastalığın prognozunda iyileştirilebilir nedenleri bulmak ve sağkalım oranlarını arttırmaya yönelik katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut miyeloid lösemi (AML), myeloid prekürsör hücrelerin olgunlaşma ve farklılaşmasının durması, kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve kemik iliği ile diğer organlarda birikmesi sonucu ortaya çıkan bir malignitedir (Redner ve Kessel, 2022).

2.2. Epidemiyoloji

Akut lösemi, çocukluk döneminde en sık görülen kanser türüdür ve çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %35'ini oluşturur. Akut lösemiler, ALL ve AML olmak üzere iki gruba ayrılır. Çocukluk döneminde lösemilerin %80'i ALL iken, AML %15-20'sini oluşturur (De Rooij et al., 2015). AML, erkek ve kız çocuklarında eşit görülürken, en çok sarı ırkta, ardından siyah ve beyaz ırklarda ortaya çıkar (Anak ve Uysalol, 2012).

2.3. Etiyoloji

Akut lösemilerin etiyolojisi net bilinmemekle birlikte, çoğu AML denovo olarak meydana gelmektedir. Aynı zamanda AML etiyolojisinde birçok risk faktörü rol oynamaktadır (Rubnitz ve ark., 2010). Kostmann sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, diskeratozis konjenita, konjenital amegakaryositik trombositopeni, Diamond-Blackfan anemisi ve ailesel trombosit bozukluğu (FDP/AML) gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarının yanı sıra Li-Fraumeni sendromu, Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve ataksi telenjektazi gibi DNA onarım mekanizmasındaki bozukluklar, AML gelişimine katkıda bulunabilen kalıtsal hastalıklar arasında yer alır (Babushok ve Bessler, 2015; Berman ve Look, 2015). Nörofibromatozis tip 1'de, 17. kromozomda yer alan nörofibrin tümör baskılayıcı genindeki mutasyon ve Noonan sendromunda PTPN11 genindeki mutasyonun juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ile alakalı olduğu bulunmuştur. Bu durumda AML gelişme riski artmaktadır ve daha ölümcül seyretmektedir (Berman ve Look, 2015; Niemeyer ve Flotho, 2019). Down sendromlu çocuklarda miyeloid lösemi gelişme riski 150 kat fazladır. Down sendromlu çocuklar, Down sendromunun miyeloid

l semisini (ML-DS) geliştirmeye yatkındır. Bu bozukluğun öncesinde geçici neonatal prel semik sendrom, geçici anormal miyelopoez (TAM) gelişir. TAM ve ML-DS, fetal hematopoezi bozan trizomi 21 ile önemli hematopoetik transkripsiyon faktörü geni GATA1'deki edinilmiş mutasyonlar arasındaki iř birliğinden kaynaklanır. Bu mutasyonlar Down sendromlu yenidoğanların neredeyse üçte birinde bulunur ve sıklıkla klinik ve hematolojik olarak sessizdir. TAM vakalarının çoğunluğu spontan remisyona uğrarken, yaklaşık %10'u ek onkogenlerde dönüştürücü mutasyonlar kazanarak ML-DS' ye ilerleyecektir (Bhatnagar ve ark., 2016). Klinefelter sendromu (47, XXY) olanlarda AML dahil hematolojik kanserlere yatkınlık fazladır (Hasle ve ark., 1995). Edinilmiş risk faktörleri arasında benzen, iyonize radyasyon, petrol ürünleri, pestisitler ( zellikle organofosfatlar) ve herbisitler gibi çevresel etkenlerin AML gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (Puumala ve ark., 2013; Rubnitz ve ark., 2008). Radyoterapi, alkilleyici ajanlar ( rneğin, klorambusil, melfalan, azot hardalı, ifosfamid, siklofosfamid) veya topoizomeraz 2 inhibitörü (etoposid, doksorubisin, epirubisin) içeren kemoterapötiklere bağlı olarak gelişen sekonder AML, genellikle MLL geninin yeniden düzenlenmesi (11q23) ile 5. ve 7. kromozomlarda yapısal değişiklikler ile ilişkilidir (De Rooij ve ark., 2015; Pedersen-Bjergaard, 1992). Aplastik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, miyelodisplastik sendrom ve juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) gibi edinsel hastalıklar da AML'nin oluşumunda rol oynayan etiyolojik faktörler arasında yer alabilir (Puumala ve ark., 2013; Rubnitz ve ark., 2008). Miyelodisplastik sendrom (MDS), etkisiz hematopoez, periferik kan sitopenileri ve AML dönüşme potansiyeli ile tanımlanan bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Bu nedenle MDS sıklıkla lösemi öncesi bir hastalık olarak kabul edilir. MDS, klonal evrimin hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini tetiklediği dinamik bir hastalıktır (Dostalova Merkerova ve ark., 2020). AML'nin etiyolojisinde genetik yatkınlıkla ilgili sınırlı sayıda destekleyici veri bulunmakla birlikte, ailesel vakalar da tanımlanmıştır. TP53, RUNX1, GATA2 ve CEBPA gibi genlerdeki mutasyonlar, MDS'ye ve bu zemininde AML gelişimine yatkınlık geliştirebilir. Ailesel MDS/AML vakaları, sporadik vakalarla karşılaştırıldığında daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve genellikle aile öyküsü ile alakalıdır (Owen ve ark., 2008).

2.4. Patogenez

AML; megakaryositik, eritroid ve monositik hücre öncüllerinin kromozomal yeniden düzenlenmeler ve çeşitli gen mutasyonları sonucunda klonal dönüşüm geçirmesiyle ortaya çıkan, hematopoetik dönüşümün bozulması, düzensiz proliferasyon ve yaşamını sürdürme yetisi kazanmasıyla karakterize heterojen bir hastalıktır (Lagunas-Rangel ve ark., 2017). Miyelodisplazi zemininde veya Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında yer alan miyeloproliferatif neoplazilerden (primer miyelofibroz, polisitemia vera, esansiyel trombositoz) kaynaklanan blastik transformasyon sonucunda gelişebilir (J. D. Khoury ve ark., 2022). AML oluşumunda tek bir genetik değişiklik genellikle yeterli değildir. Çift vuruş modeli denilen mekanizmada, birbirini tamamlayan en az iki genetik değişiklik, lösemik dönüşümün gerçekleşmesine katkıda bulunur (Berman ve Look, 2015). Sınıf 1 mutasyonlar, tirozin kinaz reseptörleri aracılığıyla diferansiyasyonu etkilemeden hücre proliferasyonunu ve/veya sağkalımını artırır. FLT3, TEL/PDGFβR, c-Kit, PTPN11, N-ras ve K-ras mutasyonları Sınıf 1 mutasyonlara örnek olarak verilebilir. Sınıf 2 mutasyonlar ve füzyonlar ise diferansiyasyonu ve apoptozu bozmakla birlikte, tek başına proliferasyonu desteklemek için yeterli değildir. Bu gruba PML/RARα ve AML/ETO füzyonları, CEBPA, CBF, BP/P300, TIF1, HOX mutasyonları ile MLL yeniden düzenlemeleri dahildir. Ayrıca, bu iki sınıfa dahil edilemeyen, hem proliferasyon hem de diferansiyasyon süreçlerini etkileyebilen WT1, IDH1 ve IDH2 mutasyonları gibi düzenleyici epigenetik mutasyonlar mevcuttur (Berman ve Look, 2015; Lagunas-Rangel ve ark., 2017).

2.5. Tanı ve Sınıflandırma

Açıklanamayan sitopenileri ya da ilişkili semptomları, organomegalisi veya periferik kanda blastları olan çocuklarda AML düşünülmelidir. AML tanısı, kan incelemesi ve/veya ekstramedüller tutulum bölgelerinin görüntülenmesi olsun ya da olmasın, kemik iliği değerlendirmesiyle konur. Kan ve kemik iliği yaymaları, genellikle May-Grünwald-Giemsa veya Wright-Giemsa boyaları kullanılarak morfolojik olarak değerlendirilir. Periferik kan yaymasında en az 200 lökositin, kemik iliği yaymasında ise 500 çekirdekli hücrenin sayılması önerilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu ve

biyopsisinden elde edilen örnekler, immünohistokimya, karyotip analizi, FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon), sitokimya ve özellikle moleküler genetik analizler gibi tanısal testler için kullanılır. AML tanısı, kan veya kemik iliğinde blast oranının %10 veya üzerinde olması ile konulmaktadır. Ancak bazı mutasyonlar ve özel durumlarda bu oran değişkenlik gösterebilir. Çocuk hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu durumunda özellikle tedavi gerektiği için, tanı sırasında beyin omurilik sıvısının (BOS) lomber ponksiyon (LP) yoluyla alınarak incelenmesi önemlidir. BOS da $>5 \times 10^6$ lökosit saptanması santral sinir sisteminin lösemik tutulumu açısından anlamlıdır (Creutzig ve ark., 2012).

2.6. Morfoloji

AML’de morfolojik değerlendirme miyeloid, megakaryositik, eritroid ve monositik hücre öncüllerini belirlemek için yapılır. Sitokimyasal boyamada, Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyanması eritroblastik kökene, nonspesifik esterase (NSE) boyanması monoblastik kökene, miyeloperoksidaz (MPO) ve Sudan Black (SB) boyanması ise miyeloblastik kökeni gösterir (Creutzig et al., 2012) . Auer çubukları, sitoplazmada iğne şeklinde azurofilik inklüzyon cisimcikleri olarak bulunur ve miyeloperoksidaz (MPO) ile Sudan Black (SB) boya ile pozitif boyanır. Bu yapılar, genellikle akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyelomonositik lösemi ve t(8;21) translokasyonu görülen AML olgularında yaygındır. Ayrıca, genellikle iyi bir prognozun göstergesi olarak kabul edilir (Berman ve Look, 2015; Creutzig ve ark., 2012).

2.7. İmmünohistokimya

Fluoresan aktif hücre sortimitri hücrenin hangi hücre prekürsöründen kaynaklandığını tespit etmek amacıyla kullanılan yöntemdir. Bir akış kanalından hücreler sıra halinde geçirilirken, üzerlerine yansıtılan floresan veya ışık saçılımına göre hücrenin büyüklüğü, yüzey molekülleri, eksprese ettiği protein yapılar, granüler yapı gibi özelliklerine göre hücrelerin immünohistotipi belirlenirken, ortamda kullanılan antikorlar sayesinde hücrelerin DNA içeriği, membran potansiyeli, enzim aktiviteleri ve canlılık durumları gibi birçok özellik hakkında bilgi edinilebilir. Lenfosit yüzeyinde bulunan Cluster of Differentiation (CD) antijenleri, hücrelerin olgunlaşma sürecini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır (Galera ve ark., 2019). AML’de tespit edilen CD117, CD13, CD34,

CD33, CD15, CD14, CD61 ve CD41, miyeloid antijenler arasında yer almaktadır. Miyeloid kökenli blast hücreleri genellikle CD34, HLA-DR ve CD33 ekspresyonu göstermektedir. Monositik hücreler ise olgunlaşmanın her aşamasında HLA-DR taşıırken, CD14 özellikle monositik kökenli hücrelerde sıkça bulunur. CD33 ve CD13, nötrofil ve monosit öncüllerine spesifiktir. Trombositler ve megakaryositik hücreler, CD42, CD61 ve CD41 antijenlerini bulundurur.

İmmüfenotiplendirme, özellikle MLL gen yeniden düzenlemesi pozitif olan lösemilerde ALL ve AML ayrımını yapmak için ve farklılaşmamış AML (FAB M0) ile akut megakaryoblastik lösemi (FAB M7) tanısında önem taşır. Farklılaşmamış AML'de sitokimya ile MPO boyanması görülmeyebilir; ancak immüfenotiplendirme, miyeloid belirteçler (MPO proenzim, CD13, CD33, CD117) açısından çok daha yüksek bir duyarlılık sunar. Akut megakaryoblastik lösemide ise megakaryoblastlar genellikle trombosit glikoproteinleri olan CD41, CD42 ve CD61 ekspresyonu gösterir (Berman ve Look, 2015; Creutzig ve ark., 2012).

Tablo 2.1. AML’de FAB Sınıflamasına Göre İmmüfenotipleme (Berman ve Look, 2015 ‘den değiştirilerek alınmıştır)

	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61
M0	+/-	+/-	+	+	-	+	-	-
M1-2	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M3	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M4	+	+/-	+	+	+	+	-	-
M5	-	+/-	+	+	+	+	-	-
M6	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M7	+/-	+/-	+	+	-	-	+	+

2.8. Sınıflandırma

1976 yılında French-American-British (FAB) grubu, lösemik hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanarak bir sınıflama geliştirmiştir. FAB sınıflaması, AML M0, M1, M2, M3, M4, M4Eo, M5, M5a, M6 ve M7 gibi alt gruplara ayırmış ve yaklaşık 30 yıl boyunca AML sınıflandırmasında yaygın olarak kullanılmıştır (Vardiman ve ark., 2002). Sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin AML sağkalımında öneminin anlaşılmasıyla birlikte, 1985 yılında bu sınıflama yeniden gözden geçirilmiş ve AML, M0'dan M7'ye kadar toplam 8 ana grup olarak tanımlanmıştır. FAB kriterlerine dayanan AML sınıflaması, Tablo 2.2'de detaylı bir şekilde sunulmuştur (Render ve Kessel, 2022).

Tablo 2.2. FAB kriterlerine göre AML sınıflaması (Render ve Kessel, 2022'den kullanılmıştır)

AML M0	Akut farklılaşmamış miyeloid lösemi
AML M1	Akut olgunlaşma göstermeyen miyeloid lösemi
AML M2	Akut farklılaşma gösteren miyeloid lösemi
AML M3	Akut promiyelositik lösemi
AML M4	Akut miyelomonositik lösemi
AML M5a	Akut monoblastik lösemi
AML M5b	Akut monositik lösemi
AML M6	Akut eritroid lösemi
AML M7	Akut megakaryoblastik lösemi

AML, morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özellikler temelinde sınıflandırılabilir. FAB ve sonrasında yayınlanan sınıflandırma sistemleri, sınırlı sitogenetik ve moleküler özelliklere sahip olup, lösemik hücrelerin klinik ve morfolojik özelliklerine daha fazla dayanmaktadır. AML'nin monoklonal antikorlar

kullanılarak immün fenotipik varyantları tanımlanabilir. AML'nin morfolojik fenotipleri, AML tipini tanımlamada yardımcı olabilir. Bunlar tablo 2.3'te belirtilmiştir (Liesveld ve Lichtman, 2021).

Tablo 2.3. AML'nin immünolojik fenotipe göre sınıflandırılması (Liesveld ve Lichtman, 2021'den alınmıştır)

Fenotip	Pozitif markerlar
Miyeloblastik	CD 11b, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
Miyelomonositik	CD11b, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Eritroid	Glikoforin, spektrin, ABH antijenleri, karbonik anhidraz 1, HLA-DR, CD71
Promiyelositik	CD13, CD33
Monositik	CD11b, 11c, CD13, CD14, CD33, CD65, HLA-DR
Megakaryoblastik	CD34, CD41, CD42, CD61, anti-WVF
Bazofilik	CD11b, CD13, CD33, CD123, CD203c
Mast hücreli	CD13, CD33, CD117

İmmüfenotipleme ile AML alt tipleri belirlenebilse de çoğu zaman sitogenetik ve moleküler özelliklerle birlikte değerlendirmek, tanı ve tedavi açısından oldukça değerlidir. AML prognozu üzerine yapılan çalışmalarla 2022 yılında WHO (World Health Organization) 5. Baskı Miyeloid ve Histiyositik/ Dendritik Neoplazmlar ve Miyeloid Neoplazmlar ile Akut Löseminin Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC) olarak 2 farklı sınıflama sistemi yayınlanmıştır (Arber ve ark., 2022; J. D. Khoury ve ark., 2022). AML sınıflamasında ICC veya WHO 5 kullanılmaktadır. Bu modeller, önceki baskıları da dahil olmak üzere daha önceki sistemlerin yerini almaktadır. Hem ICC hem de WHO 5, AML, miyelodisplastik sendromları ve myeloproliferatif neoplazileri kategorize etmek için morfolojiyi (sitoloji, histoloji, doku mimarisi), klinik özellikleri (örneğin, akut ve kronik, sitopeniler/sitozlar), soyu (immüfenotipe dayalı) ve sitogenetik ve moleküler özellikleri birleştirir. ICC ve WHO 5, AML kategorilerini düzenlemek için benzer ancak farklı sistemlere sahiptir ve alt türlere yönelik belirli tanı kriterleri ve etiketler açısından farklılık gösterirler. Her iki sistem de genetik anormallikleri tanımlayan birçok AML türü için $\geq 20\%$ blast oranı

gerektirmez ve her ikisi de miyelodisplaziye bağlı değişikliklerle AML'yi ve somatik RUNX1 mutasyonu ile AML'yi sınıflandırmadan kaldırmıştır (J. D. Khoury ve ark., 2022).

2.9. Sitogenetik ve Moleküler İnceleme

AML tanısında kullanılan sitogenetik incelemeler, prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu incelemeler, yapısal ve sayısal sitogenetik anormallikleri hastaların %70-80'inde tespit edebilir. Belirli füzyon genleri, kriptik translokasyonlardan kaynaklanan ürünler veya kromozom kaybı, en güvenilir şekilde floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle tespit edilebilir. Çocuklar ve yetişkinlerde sitogenetik inceleme süreçleri büyük ölçüde benzerlik gösterse de tanı kriterleri ve hastalık yönetiminde yaşa bağlı farklılıklar bulunmaktadır (Creutzig ve ark., 2012). Çocukluk çağı AML'lerinde en sık görülen genetik farklılıklar arasında CBF (core binding factor) mutasyonları olarak bilinen t(15;17), t(8;21), inv(16) ve 11q23/MLL yeniden düzenlemeleri yer alır. Bu mutasyonlar çocukluk çağı AML olgularının yaklaşık %50'sinde görülmekte olup, yetişkin hastalara göre daha sık rastlanmaktadır. Benzer şekilde, t(1;22) ve genellikle normal karyotipli AML'lerde tespit edilen t(7;12) translokasyonları da çocuklarda erişkinlere kıyasla daha yaygındır. MLL yeniden düzenlemeleri, 1 yaş altındaki çocukların yaklaşık %50'sinde pozitifdir, t(8;21) ve inv(16) gibi CBF mutasyonları ise daha çok büyük çocuklarda görülmektedir (Creutzig ve ark., 2012; Quessada ve ark., 2021). Monozomi 5, 5q delesyonu, monozomi 7 ve 12p anomalileri, tüm AML alt tiplerinde görülebilirken çocukluk çağı AML'lerinde %3-5 oranında düşük olasılıkla ortaya çıkar. Çocukluk çağı AML vakalarında tanı sırasında mutlaka incelenmesi önerilen kromozomal değişiklikler arasında inv(16), t(15;17), t(8;21) ve MLL gen yeniden düzenlemeleri bulunmaktadır. Bu incelemeler için en güvenilir yöntem FISH olarak kabul edilir. FISH analizi ile tespit edilemeyen nokta mutasyonlarının belirlenmesi için moleküler genetik analizler gereklidir (Creutzig ve ark., 2012). Wilms tümörü 1 (WT1) geni, farklı maligniteler arasında yaygın olarak mutasyona uğrar ve miyeloid hücrelerin farklılaşmasını da düzenler. WT1'deki mutasyonlar çocukluk çağı AML'lerinin yaklaşık %10-15'inde meydana gelir ve yetişkinlere göre klonal olma olasılıkları daha yüksektir. WT1 mutasyonu olan çocukların yarısında her iki alel de mutasyondan ya

da delesyondan etkilenir. Ek olarak, WT1 mutasyonları sıklıkla FLT3 -ITD ve NUP98 füzyonları gibi anormalliklerle birlikte ortaya çıkar. NPM1 ve CEBPA'daki mutasyonlar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde daha iyi prognoz ile ilişkilidir. CEBPA, çocukluk çağı AML'lerinin yaklaşık %4'ünde görülüp, miyeloid seriye özgü genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlar. NPM1, p53 fonksiyonunun ve diğer hücre içi olayların düzenlenmesinde rol alan temel olarak nükleolar bir proteindir. NPM1 mutasyonları yaş ilerledikçe daha sık görülür ancak yetişkinlerin %30'una kıyasla çocukların yaklaşık %5-10'unda görülür (Conneely ve Stevens, 2021). Fms benzeri tirozin kinaz 3(FLT3), bir reseptör tirozin kinazdır ve FLT3'teki mutasyonlar, çocukluk çağı AML hastalarının %10-15'inde görülür. Alellik oranı yüksek FLT3 internal tandem duplikasyon (ITD) mutant AML'si olan çocuklar, yaklaşık %25-%30 hayatta kalma oranıyla daha kötü sonuçlara sahiptir (Pollard ve ark., 2022). European Leukemia Network (ELN) 2022'de yeni bir risk sınıflaması yayınlamıştır. Bu risk sınıflaması tablo 2.4' te gösterilmiştir (Shimony ve ark., 2023).

Tablo 2.4. AML risk sınıflaması (Shimony ve ark., 2023 'den alınmıştır)

Standart risk grubu	inv(16) (p13.1;q22) veya t(16;16) (p13.1;q22)/CBFB: MYH11 t(8;21) (q22;q22.1)/RUNX1:RUNX1T1 bZIP CEBPA (çift mutasyonu) NPM1 mutasyonu (FLT-3 ITD mutasyonu olmadan)
Orta risk grubu	FLT-ITD (alel oranından bağımsız veya NPM1 mutasyonu) t(9;11) (p21.3;q23.3)/MLLT3:KMT2A Standart ya da yüksek risk grubunda sınıflandırılmayan mutasyonlar
Yüksek risk grubu	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK:NUP214 t(v;11q23.3)/ KMT2A yeniden düzenlemesi t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR:ABL1 (8;16) (p11;p13)/KAT6A:CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-yeniden düzenlemesi 5 veya del(5q); 7; 17/abn(17p) Kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali) ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 mutasyonları TP53mutasyonu (varyant alel frekansı≥10%)

2.9.1. t(8;21) (q22;q22) (RUNX1/T1)

AML'li çocuklarda %12-15 ile en çok görülen sitogenetik anormalliktir ve vakaların %80'inde FAB sınıflandırması AML M2 alt tipi ile ilişkilidir (Quessada ve ark., 2021). Yetişkinlerde prognoz daha iyi seyrederken, t(8;21)'li çocuklarda, özellikle del(9q) veya kromozom 4 kazanımı gibi ilave sitogenetik anormalliklerin eşlik ettiği durumlarda kötü sonuçlar elde edilmiştir (Klein ve ark., 2015). CD34, HLA-DR, MPO, CD13 ve CD56 eksprese eden ancak CD33'ü zayıf eksprese eden blastlardan oluşan bir alt popülasyon bulunur (Khoury ve ark., 2004). Vakaların üçte ikisinden fazlası, cinsiyet kromozomu veya del(9q) kaybı gibi ilave sitogenetik anormallikler göstermektedir (Klein ve ark., 2015).

2.9.2. İnv (16)

Kromozom 16 anormalliklerine sahip AML ayırt edicidir çünkü monositik ve granülositik özelliklere sahip miyeloblastlara ek olarak kemik iliğinde veya kanda karakteristik olarak anormal eozinofillere sahiptirler. Pediatrik AML'nin %7-11'ini oluştururlar ve tipik olarak anormal eozinofiller (M4 Eo) FAB alt tipine sahip AML M4 ile ilişkilidirler. Bu AML kategorilerinin prognozu genellikle olumludur. İnv(16) (p13.1q22) veya t (16;16) (p13.1; q22)'nin varlığı, blast sayısından bağımsız olarak AML teşhisi konmasını sağlar (Quessada ve ark., 2021).

2.9.3. t(15;17) (q24;21)

t(15;17) mutasyonu, APL vakalarının %90'ında tespit edilir ve varlığı, blast sayısına bakılmaksızın APL tanısı koymak için yeterlidir. Bu translokasyon sonucunda, kromozom 17 üzerindeki retinoik asit reseptörü alfa (RARA) geni ile kromozom 15 üzerindeki promiyelositik lösemi (PML) geni füzyona uğrar ve PML-RARA füzyon proteini oluşur. PML, bir tümör baskılayıcı gen, RARA ise normal hematopoez için gerekli bir gendir (de Thé ve ark., 2017). APL, yüksek oranda yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DİK) neden olan agresif bir lösemidir; bu nedenle APL, düşük WBC sayımlarında bile tanı sırasında acil bir durum oluşturur (Breen ve ark., 2012). Tüm agresif karakterine rağmen, all-trans retinoik asit tedavisine benzersiz bir şekilde yanıt

verir ve zamanında uygulanan etkili hedefe yönelik tedavi ile, iyi prognozlu standart risk AML sınıfına dahil olur (Quessada ve ark., 2021).

2.10. AML Sınıflama Sistemleri

2.10.1. AML-BFM 2019 sınıflaması

Risk gruplarının sınıflandırılması, 1983-2004 yılları arasında yürütülen AML-BFM (Berlin Frankfurt Münster) çalışmaları ile dünya çapındaki klinik araştırmalardan (MRC, NOPHO, COG ve Japonya) elde edilen verilere dayanmaktadır. Hastaların sitogenetik ve moleküler özelliklerine bakılarak standart, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Eksik veri varlığında hasta orta risk grubunda değerlendirilir. Ayrıca 28. ve 56. Günlerde indüksiyon tedavisinden sonra morfolojik ve sitogenetik olarak hastalara tekrar risk sınıflaması yapılır (Render ve Kessel, 2022).

Tablo 2.5. AML-BFM 2019 risk sınıflaması

Standart risk grubu	Inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13;q22) t(8;21)(q22;q22) t(1;11)(q21;q23) Normal karyotip ve NPM1-mutasyonu Normal karyotip ve CEBPA (çift mutasyonu)
Orta risk grubu	Standart ya da yüksek risk grubunda sınıflandırılmayan mutasyonlar
Yüksek risk grubu	Kromozom 12p/ t(2;12) anomalileri Monozomi 5/5q- WT1 ve FLT3-ITD mutasyonu Monozomi 7 (MLL mutasyonları hariç) t(4;11)(q21;q23); MLL/AF4 t(5;11)(q35.3;p15); NUP98/NSD1 t(6;11)(q27;q23); MLL/AF6 t(10;11)(p12;q23); MLL/AF10 t(6;9)(p23;q34) t(7;12)(q36;p13) t(9;22)(q34;q11) Kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali) inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG Inv(16)(p13.3q24.3) CBFA2T3-GLIS2

2.10.2. Uluslararası konsensus sınıflaması (ICC)

ICC sınıflamasına göre, AML tanısı kanda veya kemik iliğinde $\geq 20\%$ blast oranı yerine $\geq 10\%$ blast oranıyla konmaktadır. Aralarında bazı istisnalar mevcuttur. Bunlar; BCR-ABL1 füzyonlu AML ve AML-NOS tanısında $\geq 20\%$ blast oranı gerekirken, mutasyona uğramış TP53'lü AML'de ve miyelodisplazi ilişkili gen mutasyonları olan AML'de 10% ile 19% blast oranı gerekmektedir. Sadece miyeloid sarkomu bulunan hastalarda ise ek bulgu aranmadan AML tanısı konmaktadır (Arber ve ark., 2022).

Tablo 2.6. ICC AML sınıflaması

Genetik ve Moleküler Anomalilerle Birlikte AML
t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 APL ile t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA TP53 mutasyonu içeren AML t(9;22)(q34.1;q11.2)/ BCR: ABL1 inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3 t(6;9)(p22.3;q34.1); DEK-NUP214 inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 BCR-ABL1 FLT3 mutasyonu, NPM1 mutasyonu CEBPA mutasyonları
Miyelodisplastik Özellikler Gösteren AML
TP 53 mutasyonu içeren MDS/AML Miyelodisplazi ilişkili gen mutasyonları (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2) MDS/AML
Tedaviye Bağlı AML
Kemoterapi veya radyoterapi gibi önceki tedaviler sonucu ortaya çıkan AML. Bu form, genellikle ikincil AML olarak adlandırılır
Diğer Genetik ve Moleküler Özelliklere Dayalı Sınıflandırmalar
AML-NOS Miyeloid sarkom Down sendromu ilişkili miyeloid neoplazmlar Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazmı

2.10.3. WHO 2022 sınıflaması

WHO5 sınıflamasına göre AML tanısı konması için $\geq 10\%$ blast oranı gerekmektedir. CEBPA mutasyonlu AML'yi CEPBA mutasyonlu MDS'den ayırmak için ve BCR-ABL1'li AML'yi hastalığın ileri evresinde ortaya çıkan kronik miyeloid lösemiden (KML) ayırmak için $\geq 20\%$ 'lik blast oranı gerekmektedir. Tanımlayıcı bir genetik anormalliğe sahip olmayan AML sınıfında akut eritroid lösemi hariç, $\geq 20\%$ blast oranı

gerekmektedir. WHO5, tanımlayıcı bir genetik anormalliği olmayan ancak %10 ile 19 blast oranı olan vakaları MDS-IB2 olarak adlandırır. Bu durum, ICC sınıflamasında farklıdır. WHO5, AML-NOS tanımını ortadan kaldırmıştır ve bunun yerini tanımlayıcı genetik anomalisi olmayan AML sınıflandırması almıştır (Khoury ve ark., 2022).

Tablo 2.7. WHO AML sınıflandırması 5. Baskısı

Genetik ve Moleküler Anomalilerle Birlikte AML
PML: RARA füzyonu
RUNX1:RUNX1T1 füzyonu
CBFB: MYH11 füzyonu
t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 füzyonu
inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM yeniden düzenlenmesi
t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MRTFA füzyonu
BCR-ABL1 füzyonu
KMT2A yeniden düzenlenmesi
NUP98 yeniden düzenlenmesi
NPM1 mutasyonu
CEBPA mutasyonu
Miyelodisplazi ile ilişkili AML(MDS-IB2)
Farklılaşma ile tanımlanan AML (Tanımlayıcı genetik anomalisi olmayan)
Minimal farklılaşma ile AML
Olgunlaşmamış AML
Olgunlaşmış AML
Akut bazofilik lösemi
Akut miyelomonositik lösemi
Akut monositik lösemi
Akut eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Tedaviye Bağlı AML (t-AML)
Diğer Kategoriler
Down sendromu ile ilişkili AML
Alışılmadık genetik ve fenotipik özelliklere sahip AML

2.11. Klinik Bulgular

AML; çocuklarda ateş, anemi, nötropeni veya trombositopeniden yaşamı tehdit eden koagülopatiyeye veya organ fonksiyon bozukluğuna neden olan ekstramedüller hastalıktan kaynaklanan komplikasyonlara kadar geniş bir yelpazede belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir (Redner ve Kessel, 2022). Hastalar, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı halsizlik, solukluk, kanama, ateş, kemik ağrıları ve enfeksiyonlar gibi spesifik olmayan bulgularla başvurabilir. Anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çarpıntı ve efor dispnesi görülebilirken trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, menoraji, mukozal kanamalar ve intrakraniyal kanamalar görülebilir (Berman ve Look, 2015). Ekstramedüller hastalık, kemik iliği dışındaki miyeloblastlardan veya

olgunlaşmamış miyeloid hücrelerden oluşur. AML'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Önceden kloroma olarak isimlendirilen miyeloid sarkom veya BOS'da lösemik hücrelerin saptanmasıyla ortaya çıkabilir (Redner ve Kessel, 2022). En sık görülen belirtiler diş eti hipertrofisi, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve AML'nin cilt tutulumu olan blueberry muffin diye de adlandırılan lösemi kutistir. Miyeloid sarkom en sık ciltte, ikinci en sık da orbital alanların tutulumu ile görülür. FAB M4, M5 alt tipinde en sık görülen semptom diş eti hipertrofisi iken, lösemi kutis en sık M5 alt tipinde infantlarda görülür (Berman ve Look, 2015). Ekstramedüller hastalık genellikle AML ile eşzamanlı olarak ortaya çıkmakla birlikte, bazı durumlarda kemik iliği tutulumundan önce ilk belirti olarak da görülebilir. Kemik iliği tutulumu olmasa dahi, ekstramedüller hastalık AML tedavi protokolü kullanılarak yönetilmelidir. Bu hastalık, t(8;21), inv(16) ve 11q23 KMT2A (MLL) yeniden düzenlemeleri ile ilişkilendirilmiştir. MSS tutulumu ise genellikle yüksek WBC seviyeleri ile bağlantılıdır ve daha sık M4 ve M5 AML alt tiplerinde görülür (Redner ve Kessel, 2022). Lökosit metabolizmasındaki artış, hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemi ile tümör lizis sendromuna (TLS) neden olabilir. AML M4 ve M5 alt tiplerinde renal tübüler fonksiyon kaybına bağlı olarak hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi gelişebilir (Cooper ve ark., 2011). En sık DİK görülen alt tip ise FAB M3'tür (Redner ve Kessel, 2022).

2.12. Laboratuvar ve Görüntüleme

2.12.1. Tam kan sayımı

AML tanısı alan hastaların yaklaşık %20'sinde tanı sırasında hiperlökositoz ($WBC > 100000/mm^3$) tespit edilir. Bu durum özellikle AML'nin M1, M4 ve M5 alt tiplerinde görülmekte olup, inv (16) ile birlikteliğine sıkça rastlanır. Medyan WBC sayısı $20000/mm^3$ olarak belirlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda tanı anında hemoglobin değeri 9 g/dL'nin altındadır ve bu değer 3 g/dL'ye kadar düşebilir. Ayrıca, hastaların %75'inde trombosit sayısı $100000/mm^3$ 'ün altında bulunur (Berman ve Look, 2015; Redner ve Kessel, 2022; Sung ve ark., 2012).

2.12.2. Biyokimya

AML hastalarında tanı anında ve tedavi sürecinde böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Lösemik hücrelerde artan pürin metabolizması hiperürisemiye yol açabilir ve bu durum, ürik asit nefropatisi ile böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Ayrıca, artan hücre yıkımı nedeniyle hiperpotasemi, LDH yüksekliği, hiperfosfatem ve hipokalseminin eşlik ettiği TLS görülebilir (Redner ve Kessel, 2022).

2.12.3. Koagülasyon testleri

Koagülasyon testleri değerlendirilmeli, özellikle promiyelositik lösemide DİK açısından hastalar tetkik edilmelidir.

2.12.4. Kemik iliği incelemesi

Periferik kanda her zaman blastik hücreler görülmeyebilir. Şüphe durumunda mutlaka kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır çünkü tanı için altın standart olarak kabul edilir. Kemik iliği örneğinde blast oranının %5'ten fazla olması lösemi şüphesini doğurur. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile alınan örnekler, akım sitometri, sitogenetik ve moleküler incelemeler için kullanılır. Kemik iliği biyopsisi ise özellikle kemik iliğinin tamamen lösemik hücrelerle infiltre olduğu veya fibrozis görüldüğü durumlarda tercih edilir. DSÖ'nün AML sınıflandırmasına göre, AML tanısı için kemik iliğinde %20'den fazla blast bulunması gereklidir. Ancak, sitogenetik anomaliler taşıyan hastalar için bu kural esnektir. Özellikle t(8;21) (q22;q22), inv(16) (p13;q22), t(16;16) (p13;q22) ve t(15;17) (q22;q12) gibi klonal sitogenetik anormallikler tespit edilen hastalar, blast yüzdesine bakılmaksızın AML tanısı alır (Redner ve Kessel, 2022). AML ile ALL'yi ayırt etmek için blastların morfolojik ve sitokimyasal özellikleri değerlendirilse de kesin tanı; akım sitometri ile immünofenotipleme ve genetik analizlerle konur. AML hastalarının miyeloblastları; büyük çekirdekli, belirgin nükleoluslu ve soluk mavi sitoplazmalı olgunlaşmamış hücrelerdir. Genellikle MPO ile boyanırlar ve B ile T hücre antijenleri ile TdT için negatifler (de Haas ve ark., 2019).

2.12.5. Lomber ponksiyon

AML şüphesi olan tüm çocuklara tanıdan hemen sonra BOS incelenmesi için LP yapılmalıdır. BOS; hücre sayımı, protein, glukoz ve sitoloji ile analiz edilmelidir. MSS'nin lösemik tutulumu genellikle BOS'ta lökosit sayısının $>5 \times 10^6$ lökosit/L olduğunda anlamlıdır. Travmatik LP durumunda, BOS'taki lökosit/eritrosit oranıyla tam kandaki lökosit/eritrosit oranı karşılaştırılarak, BOS'ta bu oran daha fazlaysa MSS tutulumu lehine değerlendirilebilir.

2.12.6. Görüntüleme

Akciğer grafisi mediastinal kitle veya lenfadenopati şüphesi olan hastalarda çekilmelidir. Kemik tutulumu şüphesinin olduğu durumlarda ekstremiteler röntgenleri, karın ağrısı veya batında kitle, hepatosplenomegali şüphesi olan hastalarda batın ultrasonu ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Ayrıca ekstrapnömonyal bölgelerin lösemik tutulumunu değerlendirmek için görüntüleme yapılır. Açıklanamayan nörolojik anormallikleri olan çocuklarda, hastayı kitle lezyonları veya meningeal tutulum açısından değerlendirmek amacıyla BT ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. AML'nin diğer ekstrapnömonyal alanlarda şüpheli tutulumu varsa; BT, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve/veya MRG ile değerlendirilmelidir. Kemoterapi toksisitesine bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu izleminde ekokardiyografi ile değerlendirme önerilir.

Ayrıca tanı anında, viral markerlar olan hepatit A, hepatit B, hepatit C, HIV, EBV, CMV, toxoplazma gondii, parvovirus B19, rubella ve HSV serolojisi ve immünglobulin değerlerinin incelemelerinin yapılması gerekmektedir (Pui ve ark., 2004).

2.13. Ayırıcı Tanı

AML ayırıcı tanısında hematolojik, metabolik, romatolojik hastalıklar, enfeksiyöz nedenler ve maligniteler gibi pek çok hastalık vardır. AML'nin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar aşağıdaki Tablo 2.8. 'de verilmiştir (Berman ve Look, 2015).

Tablo 2.8. AML ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar

- Viral pansitopeni	-TAM
- İlaça bağlı pansitopeni	- Miyeloproliferatif sendrom
- Viral enfeksiyonlar	- Rabdomiyosarkom
- SLE	- Miyelofibroz
- Juvenil romatoid artrit	- Juvenil miyelomonositik lösemi
- Gaucher hastalığı	- Lenfoproliferatif hastalıklar
- Megaloblastik anemi	- Miyeloid Lökemoid reaksiyon
- Histiyositoz (HLH, MAS)	- Metastatik nöroblastom
- Aplastik anemi	- Retinoblastom
- Edinsel nötropeni	- Non-Hodgkin lenfoma
- Otoimmün sitopeni	- Kronik miyeloid lösemi
- ALL	- Miyelodisplastik sendrom

2.14. Prognostik Faktörler

AML, yüksek tekrarlama oranı ve düşük olaysız sağ kalım ve 5 yıllık olaysız sağkalım oranlarına sahip oldukça heterojen bir malignitedir. Son yıllarda moleküler biyolojinin gelişmesiyle birlikte, giderek daha fazla sayıda prognoz ile ilişkili sitogenetik faktörler, moleküler biyolojik faktörler ve erken tedavi yanıt faktörleri (remisyon indüksiyonu sonrası kemik iliği sitolojisi değerlendirmesi ve minimal rezidüel hastalık değerlendirmesi dahil) tanınmış ve risk sınıflamasına uygulanmıştır. Bu sınıflandırmaya dayalı olarak gerçekleştirilen tedavi, çocukların prognozunu iyileştirmiştir (Xin ve ark., 2021).

Sitogenetik özelliklere göre; olumlu sitogenetik özelliklere sahip hastalar pediatrik AML'lerin %20-30' unu oluşturur. İyi prognoz gösteren sitogenetik özellikler; t(8;21), inv(16)'dir. Yalnızca kemoterapi ile yaklaşık %80 olaysız sağ kalım ve %70 nüksüz sağkalım mevcuttur (Klein ve ark., 2015). Olumsuz sitogenetik özelliklere sahip hastalar pediatrik AML'lerin %15'ini oluşturur. Kötü prognoz gösteren sitogenetik özellikler; monozomi 7, monozomi 5 veya del(5q), inv(3) ve t(3;3), t(6;9), kompleks karyotip (≥ 3 sitogenetik anormallik)'tir. Olumsuz sitogenetik özelliklere sahip AML hastalarında olaysız sağ kalım %20-50'dir (Gibson ve ark., 2011; Tarlock ve ark., 2018).

Moleküler özelliklere göre; düşük risk gösteren mutasyonlar CEPBA ve NPM1 mutasyonlarıdır. CEPBA'yı içeren mutasyonlar pediatrik AML'nin yaklaşık yüzde 5'inde görülür. bZip alanını etkileyen CEPBA mutasyonları olan çocuklar, yalnızca

kemoterapi tedavisini takiben yaklaşık %70 olaysız sağ kalım ile daha olumlu bir prognoza sahiptir (Ho ve ark., 2009; Tarlock ve ark., 2018). NPM1'i içeren mutasyonlar pediatrik AML'nin yaklaşık %8 ile 10'unda mevcuttur. Yalnızca FLT3-ITD ile ilişkili olmayan mutasyona uğramış NPM1'li AML vakaları olumlu bir prognozla ilişkilidir ve uzun süreli sağkalım sadece kemoterapiyle yaklaşık %70'tir (Brown ve ark., 2007). Yüksek risk gösteren mutasyonlar; FLT3, KMT2A yeniden düzenlemeleri ve CBFA2T3A mutasyonlarıdır. FLT3 genindeki aktive edici mutasyonlar, AML'de en yaygın tekrarlayan somatik mutasyonlar arasındadır. Bunlardan FLT3 -ITD en yaygın olanıdır ve pediatrik AML'nin yüzde 10 ile 15'inde görülür. FLT3 -ITD'nin prevalansı yaşla birlikte artar ve ergenlerin ve genç yetişkinlerin %15 ile 25'inde görülür (Meshinchi ve ark., 2001). Yüksek alellik oranına (HAR) sahip FLT3-ITD mutasyonlarında, indüksiyon kemoterapisine dirençli olma ihtimali ve nüksetme riski daha yüksektir. HAR'a sahip FLT3 -ITD mutasyonları olan çocuklar, yalnızca çağdaş kemoterapi rejimleriyle %20 ile 30'luk olaysız sağ kalıma sahiptir, ancak FLT3 inhibitörleri ve/veya allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HCT) kullanıldığında olaysız sağ kalım %50 ile 60'tır (Meshinchi ve ark., 2006). 11q23 lokusunda KMT2A'yı (eski adıyla MLL) içeren translokasyonlar, pediatrik AML vakalarının %15 ile 20'sinde mevcuttur. İki yaş altındaki çocuklarda en sık görülen düzenlemeler, KMT2A'yı içeren yeniden düzenlemelerdir (Creutzig ve ark., 2008). KMT2A'nın birçok füzyon partneri vardır ve prognoz füzyon partnerine göre değişiklik gösterebilir. Kötü prognoz ile ilişkilendirilen translokasyonlar; t(10;11), t(6;11), t(11;19) olarak bulunmuştur. Pediatrik AML'de KMT2A'yı içeren en yaygın yeniden düzenleme, KMT2A anormallikleri olan vakaların yarısını oluşturan t(9;11)'tür, ancak olumsuz sonuçlarla ilişkili değildir. Diğer KMT2A füzyonlarına göre t(1;11) yeniden düzenlemesi, daha olumlu bir sonuçla ilişkilendirilmiştir (Balgobind ve ark., 2011). t(6;9) genellikle FLT3-ITD mutasyonları ile ortaya çıkan NUP98 füzyonları, çocuklarda ve yetişkinlerde kötü prognoz ile ilişkilidir (Conneely ve Rau, 2020; Niktoreh, Walter, ve ark., 2019).

Prognostik olarak anlamlı sitogenetik veya moleküler anormallikler barındırmayan AML'li çocuklar orta risk olarak sınıflandırılır. Bu hastalar için en önemli prognostik faktör, ölçülebilir rezidüel hastalığın (MRD) değerlendirilmesi de dahil olmak üzere

indüksiyon tedavisine verilen yanıttır (Buldini ve ark., 2017; Loken ve ark., 2012). MRD negatif olan orta riskli AML'li çocuklarda yaklaşık %65 nüksüz sağkalım vardır. MRD pozitifliği indüksiyon tedavisini takiben saptanabilir. MRD'li çocukların prognozu daha kötüdür. Bir çalışmada 3 yıllık nüks oranı, ilk indüksiyonun sonunda tespit edilen MRD'li çocuklarda %60 iken, MRD negatif hastalarda %29 bulunmuştur (Loken ve ark., 2012).

Tablo 2.9. AML hastalarının prognostik değerlendirmesi (Conneely ve Rau, 2020'den alınmıştır)

İyi prognostik özellikler	Kötü prognostik özellikler
<4 yaş	>10 yaş
MRD negatif	MRD pozitif
t(15;17)	Monozomi 5, monozomi 7
t(8;21)	del (5q)
inv(16)	inv(3)
t(1;11)	t(6;9), t(7;12)
Trizomi 21	t(4;11), t(6;11)
CEPBA gen mutasyonu	t(5;11), t(10;11)
NMP1 gen mutasyonu	FLT3-ITD mutasyonu

2.15. Tedavi

1960'lı yıllarda AML'de 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altında seyrederken, kemoterapi protokollerinin güçlendirilmesi, risk gruplarına göre farklılaştırılmış tedavi stratejileri ve destek tedavilerindeki gelişmeler sayesinde bu oran dünya genelinde %65'e kadar yükselmiştir. Ancak, kür oranlarında AML, tedavi başarısızlığına bağlı nüksler ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle ALL'nin gerisinde kalmaktadır (Yöntem ve Bayram, 2018). AML tedavisinin temel amacı, hastayı minimum toksisiteye maruz bırakarak tam remisyon sağlamak ve bu remisyonun devamlılığını korumaktır. Tedavinin temelinde sitarabin ve antrasiklinler bulunur. Bunun yanı sıra, etoposid, amsakrin, deksametazon, 6-thioguanin, siklofosamid ve mitoksantron gibi ilaçlar da AML tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde, çeşitli merkezlerde farklı kemoterapi rejimleri uygulanmakla birlikte, en yaygın kullanılan

ilaçlar sitarabin, antrasiklin, etoposid ve 6-thioguanin olarak öne çıkmaktadır (Anak ve Uysalol, 2012). AML tedavisinde kemoterapi aşamaları; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, MSS profilaksisi ve post indüksiyon tedavisi şeklindedir. İndüksiyon tedavisinin temel amacı, kemik iliğindeki blast oranını %5'in altına düşürerek tam remisyon sağlamaktır. Standart indüksiyon kemoterapisi, bir antrasiklin (örneğin, daunorubisin, idarubisin) veya mitoksantronun yanı sıra sitarabini içerir. Bu genellikle iki kür indüksiyon kemoterapisi şeklinde verilir. Bazı protokollerde indüksiyon tedavisine üçüncü bir ilaç olarak; etoposid, 6-tiyoguanin, gemtuzumab, ozogamisin veya bir kinaz inhibitörü eklenir (Shimony ve ark., 2023). Pediatrik AML'nin indüksiyon tedavisinde daunorubisin, idarubisin ve mitoksantron kullanılmış olup; BFM, Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC), Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve LAME (Leusemie Aique Myeloide Enfant) tarafından yapılan çalışmalarda bu ajanların açıkça üstün olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. İndüksiyon tedavisi ile tam remisyon elde edilemeyen hastalar, dirençli/nüks AML olarak değerlendirilir (Creutzig ve ark., 2013; Zwaan ve ark., 2015). AML tanılı tüm pediatrik hastalarda, tanı amacıyla LP yapılarak, profilaksi veya MSS tutulumu kanıtı mevcutsa tedavi amaçlı intratekal (İT) kemoterapi uygulaması yapılır. MSS tutulumu BOS hücrelerinin sitolojik incelenmesi, görüntüleme ile tespit edilebilen kitle ya da tutulum veya MSS tutulumunun klinik belirtileri ile değerlendirilir. MSS tutulumu olmayan hastalarda profilaktik olarak İT sitarabin ya da üçlü İT tedavi (sitarabin, metotreksat, hidrokortizon) verilir (Zwaan ve ark., 2015). Profilaksi, MSS nüks riskini azaltır. MSS tutulumu varlığında yüksek doz sitarabin (HİDAC) ile sık İT tedavi yapılmaktadır (Abbott ve ark., 2003; Johnston ve ark., 2012). Geç yan etkilerden korunmak için kraniyal radyoterapi rutin olarak önerilmemektedir (Chow ve ark., 2013). Tanı anında AML'li çocukların %5 ile 10'unda MSS tutulumu bulunur. MSS tutulumu risk faktörleri; 2 yaş altında olmak, tanı anında WBC sayısının yüksek olması, hepatosplenomegali ve t(8;21), inv(16) veya t(16;16) mutasyonlarıdır. Tanı anında MSS tutulumu olması olumsuz prognoz göstermez ve MSS yönelik tedavi verildiğinde kötü olaysız sağ kalımla ilişkisi yoktur (Abbott ve ark., 2003). Konsolidasyon tedavisi HİDAC ya da HCT içerir. Hangisinin tercih edileceği konusunda fikir birliği olmamakla beraber risk faktörlerine göre tedavi düzenlenir (Hasle, 2014). APL indüksiyon tedavisinde antrasiklin ve sitarabin kombinasyonuna

all-trans-retinoik asit (ATRA) eklenmektedir. Yapılan karşılaştırmalarda, yalnızca kemoterapi uygulanan hastalara kıyasla ATRA ile tedavi edilen hastalarda nüks oranının azaldığı ve sağkalım oranının arttığı görülmüştür (Redner ve Kessel, 2022).

2.16. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN)

Gelişen teknoloji ve imkanlar ile AML tedavisinde en başarılı yaklaşımlardan biri HKHN'dir. Yüksek riskli hastalarda, ilk remisyon döneminde tam uyumlu bir kardeş veya akrabadan nakil yapılması tercih edilir. Uygun bir verici bulunamadığında ise tedavi kemoterapi ile devam ettirilir. Relaps veya refrakter hastalık durumlarında ya da tedaviye bağlı olarak gelişen ikincil AML olgularında, remisyon sağlandıktan sonra akraba dışı bir vericiden nakil yapılması önerilir (Ganapule ve ark., 2017).

2.17. Komplikasyonlar ve Destekleyici Bakım

AML tanılı hastalar, altta yatan AML ve tedavi komplikasyonları açısından risk altındadır. Bulantı ve kusmanın etkili yönetimi hastanın konforunu artırır, oral hidrasyonu ve beslenme durumunu iyileştirir, gastrointestinal kanama veya şiddetli kusma nedeniyle Mallory-Weiss yırtılması riskini azaltabilir. Tedavide 5HT3 antagonistleri (ondansetron) ve nörokinin 1 (NK1) antagonistleri (aprepitant) kullanılır. Kusma insidansını artıran faktörler arasında küçük yaş, kadın cinsiyet, ajanın emetojenitesi (sisplatin) ve daha yüksek uygulama hızı yer alır. 5-HT3 antagonistleri genellikle akut fazda (ilk 24 saat) etkilidir, NK1 antagonistleri ise gecikmiş fazda (>24 saat) daha etkilidir.

İndüksiyon kemoterapisi gastrointestinal epitele zarar vererek ağrılı oral mukozit ve ishale neden olabilir. Ağrı ağızdan sıvı alma ve beslenme yeteneğini kısıtlayarak, sıvı dengesizliklerini şiddetlendirip beslenme bozukluğuna neden olabilir. Mukozal bariyerin bozulması, viral, bakteriyel ve fungal süper enfeksiyona zemin hazırlar. Oral glutamin tedavisinin yapılan çalışmalarda, kemoterapiye ve radyasyona bağlı mukozit, stomatit, farenjit, özofajit ve enteriti azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (Anderson ve Lalla, 2020). Rutin ağız bakımı, ağız bakım solüsyonları, sükralfatlı solüsyonların kullanılması önerilen diğer destekleyici tedavilerdir.

Sitopeniler yoğun indüksiyon ve remisyon döneminde görülebilir. Ateşli hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonlarını, alloimmünizasyonu ve diğer komplikasyonları azaltmak için tüm hastalara filtrelenmiş kan ürünleri verilmelidir. Transfüzyon ilişkili graft-versus-host hastalığını (GVHD) önlemek için HKHN aday olabilecek kişiler için ışınlanmış kan ürünleri verilmelidir. HKHN aday olan CMV negatif hastalara filtrelenmiş kan ürünleri kullanılmalı ve CMV negatif donörlerden alınmalıdır. Hastada anemiyle ilişkili semptomlar olduğunda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılır ve hemoglobini ≥ 7 g/dL olması hedeflenir. Trombosit sayısı $<10000/\text{mikroL}$ olan veya trombosit seviyesi daha yüksek olsa da belirgin kanaması, purpurik döküntüleri olan hastalara profilaktik olarak trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılır.

Bakteriyemi, kemoterapi alan hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi AML hastaları için kritik öneme sahiptir. Bulaş riski, mukozal bariyerlerdeki değişikliklere ve nötropeniye bağlıdır. Ergenler ve genç yetişkinler, küçük çocuklara kıyasla tedaviye bağlı toksisite açısından daha yüksek risk altındadır (Canner ve ark., 2013). Nötropenik bir çocukta ateş veya diğer enfeksiyöz bulgular, derhal değerlendirmeyi ve ampirik, geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerin uygulanmasını gerektirir. Antibiyotik seçimi, olası etkene ve kurumsal ilaç direnci modellerine göre uyarlanmalıdır. *Pneumocytis jirovecii* enfeksiyonundan korumak için yeni tanı AML hastalarına trimetoprim-sülfometoksazol profilaksisi başlanmalıdır. Nötropeni ortamında yeni veya uzamış ateşler fungal enfeksiyon şüphesini uyandırmalı ve varsayılan veya belgelenmiş fungal enfeksiyonlar için ampirik antifungal tedavi derhal uygulanmalıdır ve tanısal incelemenin tamamlanması için tedavi geciktirilmemelidir. Antifungal profilaksi, invazif mantar enfeksiyonlarını azaltmada etkilidir ve AML tedavisi alan çocuk ve ergenlerin yönetimine dahil edilmelidir (Fisher ve ark., 2014). Profilaksi için kullanılan antifungaller; *Candida* türlerine karşı etkili flukonazol ve hem *Candida* türlerine hem de *Aspergillus* spp gibi küflere karşı etkili vorikonazol, posakonazol ve itraconazoldür (Cornely ve ark., 2007; Mehta ve Langston, 2009). Rejimin seçimi en olası patojene bağlıdır ve profilaksi rejimleri merkezler arasında farklılık gösterir.

Hiperlökositoz, blast infiltrasyonu ve lökostaz nedeniyle doku hasarına yol açarak hemorajik ve tromboembolik olaylara neden olur. Lökostaz onkolojik bir acil durumdur ve özellikle pulmoner ve nörolojik komplikasyonlar olmak üzere hayatı tehdit edici bir durumdur. Lökostazın kliniği; akciğer tutulumunda dispne, hipoksemi veya solunum yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilirken, nörolojik tutulum somnolans, koma veya fokal nörolojik defisitler şeklinde ortaya çıkabilir. WBC sayısını azaltmanın en etkili yolu hızlı tanı ve kemoterapinin başlatılmasıdır (Christakopoulos ve ark., 2023; Ganzel ve ark., 2012). Lökoferez veya kan değişimi, WBC sayısını geçici olarak düşürebilir, ancak bu prosedürler önemli risk oluşturur ve trombositopeni ile DİK riskini şiddetlendirebilir (Porcu ve ark., 2002).

Destekleyici tedavi, TLS riskini azaltmak için hidrasyon içermelidir. Kemoterapi sonrası hızlı lösemik hücre lizisi, ürik asidin aşırı üretimine ve aşırı atılımına neden olur. Böbrek tübüllerinde ürik asidin çökmesi oligürik veya anürik böbrek yetmezliğine yol açar. TLS komplikasyonlarını önlemek için profilaktik ilaçların (allopurinol, rasburikaz) uygulanması ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekmektedir (Montesinos ve ark., 2008).

DİK en sık APL ile başvuran hastalarda ortaya çıkar, ancak monoblastik farklılaşma veya AML'nin diğer alt tiplerinde de ortaya çıkabilir. APL'den şüpheleniliyorsa ATRA tedavisi hemen başlatılmalıdır (Kongstad ve ark., 2020).

AML tedavisinde sağkalım süresinin uzamasıyla birlikte tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonlarında artış görülmüştür. Obezite, primer hipotiroidizm, büyüme geriliği, infertilite, osteopeni, bağışıklık yetersizliği ve ikincil maligniteler, AML tedavisi almış hastalarda uzun vadede dikkatle takip edilmesi gereken sorunlar arasında bulunmaktadır (Berman ve Look, 2015).

Kardiyotoksisite, hem tedavi sürecinde hem de tedavi sonrasında görülebilir. Antrasiklinler, doz bağımlı kardiyotoksisite riski taşır. Lipozomal daunorubisinin, idarubisine kıyasla kardiyotoksisite açısından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (Creutzig ve ark., 2013).

2.18. Özel Durumlar

2.18.1. Down sendromu ve AML

Down sendromlu çocukların, diğer çocuklara göre AML geliştirme riski 10 ile 20 kat daha fazladır. Down sendromlu çocukların ayrıca AML'den ayırt edilmesi gereken TAM olarak adlandırılan, hastaların yüzde 10'unda, periferik lökositöz ve megakaryoblast benzeri hücrelerin görülmesiyle seyreden bir miyeloid hücre bozukluğudur. Etkilenen hastaların çoğunda, herhangi bir tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden düzelir. TAM'lı bebeklerin yaklaşık dörtte biri, solunum yetmezliğini, karaciğer fonksiyon bozukluğunu veya hiperlökositözla ilişkili hiperviskoziteyi iyileştirmek için kemoterapiye ihtiyaç duyar (Klusmann ve ark., 2008; Verma ve ark., 2023). ML-DS iyi bir prognoza sahiptir. ML-DS'li hastaların prognozu, down sendromu olmayan AML hastalarından daha iyidir. ML-DS, sitarabin ve daunorubisine son derece duyarlıdır ve DS-AML'li çocuklar, diğer çocuklarda pediatrik AML'yi iyileştirmek için kullanılan yoğun terapi olmadan mükemmel sonuçlar elde edebilirler (Verma ve ark., 2023).

2.18.2. Miyeloid sarkom

Miyeloid sarkom (MS), çoğunlukla 15 yaş altı çocuklarda AML ile birlikte ortaya çıkabilen nadir bir ekstramedüller neoplazmdır. Bu benzersiz ekstramedüller malignite, çeşitli farklı organ sistemlerini kapsayabilir ve AML'yi takiben, öncesinde, eşzamanlı olarak veya onunla ortaya çıkabilir. Ekstramedüller tutulumun en sık olduğu bölgeler cilt, orbita, periost, gastrointestinal sistem, lenf nodları ve MSS'dir. Pediatrik AML'de MS insidansı yaklaşık yüzde 10'dur ve tanı anında yüksek WBC sayısı, t(8;21) mutasyonu, miyelomonositik morfoloji olan hastalarda insidansı artmıştır (Samborska ve ark., 2016). AML hastalarında orbital ve MSS tutulumu olan MS tanılı hastaların genel sağ kalımı ve nüks oranı, ekstramedüller tutulumu olmayan AML hastalarından daha iyidir. Cilt dışı ekstramedüller tutulum iyi prognostik faktör sayılmaktadır (Dusenbery ve ark., 2003; Samborska ve ark., 2016).

2.19. Relaps/ Refrakter AML

AML’li çocuk hastaların %25’ inde nüks görülmektedir ve agresif kemoterapi ve HKHN rağmen bu hastaların yalnızca %40’ı uzun süreli hayatta kalabilmektedir (Zarnegar-Lumley ve ark., 2022). Relapsa kadar geçen süre, önemli bir prognostik faktördür. İlk tam remisyondan sonraki bir yıl içinde nükseden hastalarda sağkalım <yüzde 20’dir (Sander ve ark., 2010). HİDAC ile fludarabin, klofarabin ve antrasiklinlerle birlikte tedavi düzenlenebilmektedir. Gemtuzumab ve ozogamisin CD33 pozitif AML’de kullanılabilirken, bcl-2 inhibitörü olan venetoklaks, sitarabin ile kombine edilerek tedavide kullanılan ajanlardır (Niktoreh ve ark., 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Bilgileri

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı poliklinik ve servisinde 2016 Mayıs ile 2023 Nisan tarihleri arasında AML tanısı konulan 0 ile 18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine hastane bilgi kayıt sistemi olan Karmed uygulaması, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümüne ait hasta dosyaları üzerinden erişilmiş olup, bazı ulaşılamayan bilgiler için de e-nabız üzerinden ve hastalar iletişim numaralarından aranarak gerekli bilgiler toplanmıştır.

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hastaneye yatış sırasında tüm hastaların yasal vasilerine tedavi içerikleri ayrıntılı olarak anlatılmış ve kişisel bilgilerinin bilimsel çalışmalarda kullanılmasına ilişkin onam alınmıştır.

AML hastalarının dosyaları ve epikrizleri geriye dönük incelendi. Başvuru sırasında hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları; tanı anındaki hemogram, biyokimya, koagülasyon testleri, periferik yayma sonuçları; ekstramedüller tutulum durumu, görüntüleme sonuçları, kemik iliği aspirasyonu ve immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik tetkikler detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Ayrıca uygulanan kemoterapi protokolü, risk grubu, 28. ve 56. gün kemik iliği bulguları, tedaviye yanıt, nüks durumu, ölüm nedeni, olaysız sağkalım ve genel sağkalım parametreleri incelenmiştir. Tarafımızca 2016-2023 yılları arasında AML-BFM 2013 ve AML-BFM 2019 tedavi protokolleri uygulanmıştır.

Hastalar, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Servisi'nde, içinde kişisel lavabo ve tuvalet bulunan iki kişilik odalarda genellikle tek kişi, zorunlu durumlarda ise iki kişi yatırılarak takip edilmiştir. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi öğretim üyeleri, uzmanları, ana dal uzmanlık öğrencileri ve hemşireleri ile günlük sabah ve akşam vizitleri yapılmıştır. Hafta sonları da hastalar aynı ekip tarafından izlenmeye devam etmiştir. Kemoterapileri tam otomatik olarak hazırlanmış ve uygulanmıştır. Girişimler

sedo-analjezi altında yapılmış olup hematopoetik kök hücre nakli gerektirenler ailelere sunulan 3 seçenekten birine yönlendirilmiştir. HKHN, en yakın üniversite hastanesi, eğitim ve araştırma hastanesi ile yurt dışı tarama yapabilme yetkisine sahip özel bir merkezde uygulanmıştır.

3.2. Tanı

Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu yaymaları, May-Grünwald-Giemsa boyaları ile boyanarak morfolojik değerlendirme yapılmış ve FAB kriterlerine uygun olarak AML tanısı konulmuştur. Akım sitometri ile immünofenotiplendirme yapıp %20 ve üzerinde çıkan değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Sitogenetik inceleme yapılmış olup, FISH ve PCR ile translokasyon t(15;17), t(8;21), t(9;22) ve inv(16) varlığı araştırılmıştır. AML BFM-2019 protokolünün gerektirdiği ek genetik testlerin büyük kısmı hizmet alınan özel bir genetik merkezde yapılmıştır. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak ekstramedüller tutulum (orbita, böbrek, cilt, mediasten, testis gibi bölgeler) açısından değerlendirme yapılmıştır. Travmatik olmayan lomber ponksiyonla elde edilen beyin omurilik sıvısında thoma lamı ile yapılan mikroskopik incelemede >5 lenfoblast/mm³ olması veya yeni başlayan nörolojik bulgular varlığında MSS tutulumu olarak kabul edilmiştir. Travmatik beyin omurilik sıvısı varlığında santrifüj edildiğinde eritrosit/lökosit oranı $<100:1$ ya da kandaki eritrosit/lökosit oranından daha yüksek oranda lökosit içeriyorsa MSS tutulumu olarak kabul edilmiştir.

3.3. Risk Gruplarının Belirlenmesi

Tedavi şekli ve yoğunluğunu belirlemek için, 1. Kür sonrası kemik iliği blast oranı ve genetik sonuçlara göre risk grupları belirlendi.

3.3.1. Standart risk grubu

İndüksiyon 1 (ADxE veya ADE) sonrası kemik iliği blast oranından bağımsız iyi karyotipik anormalliği (inv16, t(16;16), t(8;21), t(1;11), normal karyotip ile CEBPA çift mutasyonu, normal karyotiple NPM-1 mutasyonu) olan hastalar dahil edilmiştir.

3.3.2. Orta risk grubu

İndüksiyon 1 (ADxE veya ADE) sonrası kemik iliğindeki blast oranı $\geq$ %20 olan, standart veya yüksek risk grubuna dahil olmayan ancak genetik anormallik taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.3. Yüksek risk grubu

İndüksiyon 1 (ADxE veya ADE) sonrası kemik iliğindeki blast oranı $\geq$ %20 olan ve Tablo 2.5’ de yüksek risk grubunda belirtilen genetik anormalliği olan hastalar dahil edilmiştir.

3.4. Terminoloji

Kemik iliğinde blast oranı $\geq$ %20 olması AML olarak tanımlanmıştır.

3.4.1. Tam remisyon

Kemik iliği, normal kök hücreleri tekrar üretebilir ve blast oranı %5’in altındadır. Mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$, Trombosit $>100000/\text{mm}^3$, transfüzyon ihtiyacı olmaz.

3.4.2. Kısmi remisyon

Kemik iliği, normal kan hücrelerini yeniden oluşturur ve blast oranı %5 ile %20 arasında değişir.

3.4.3. Dirençli hastalık

Kemik iliğindeki blast oranı %20’nin üzerindedir.

3.4.4. İndüksiyonda ölüm

Tedavi başlangıcından sonra ilk 42 gün içinde gerçekleşen ölümdür.

3.4.5. Olaysız sağ kalım- event free survival (EFS)

Tanı anından, ilk olay gününe ya da son kontrol gününe kadar geçen süredir. Relaps, sebep olmadan ölüm veya tedaviyi yarıda bırakma, olay (event) olarak kabul edilir.

3.4.6. Genel sağ kalım- overall survival (OS)

Tedavi başlangıcından itibaren ölüm tarihine ya da son kontrol gününe kadar geçen süre olarak tanımlanır.

3.4.7. Relaps free survival (RFS)

Tanı tarihinden relaps tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanır.

Tedavinin 28. ve 56. gününde yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesinde, rejeneratif hematopoez ile %5'in altında blast varlığı M1, tam olmayan rejenerasyon ile %5-25 arasında blast varlığı M2, %25 ve üzerinde blast varlığı ise M3 kemik iliği olarak değerlendirilmiştir.

3.5. Tedavi

Kliniğimizde AML-BFM 2013 ve AML-BFM 2019 protokolleri uygulanmış olup tedavi protokolleri benzer özellikler içermektedir.

3.5.1. AML-BFM 2013 protokolü

Protokol, AML-BFM 2019 protokolüyle benzerlikler içermektedir. Farklı olduğu kısımlar; 8. Gün kemik iliği aspirasyonu (KİA) yapılır indüksiyon tedavisinin cevabına bakılır, yüksek ve orta risk grubundaki hastalarda 15. Gün KİA yapılarak kontrol sağlanır ve opsiyoneldir. AML-BFM 2019 protokolünde 0. ve 28. Günlerde KİA yapılır.

AML-BFM 2019 protokolünde tüm bloklara başlama koşulu nötrofil sayısı>500/ μ l ve kliniğin stabil, sistemik enfeksiyon bulgusu olmamasıdır.

AML-BFM 2013 protokolünde HAM bloğu öncesi WBC>1000/mm³ olmalı ve klinik stabil olmalı, sistemik enfeksiyon bulgusu olmamalı, 21. Gün blastı olup WBC<1000/mm³ olsa bile HAM bloğu verilmesi gerektiği koşulu vardır.

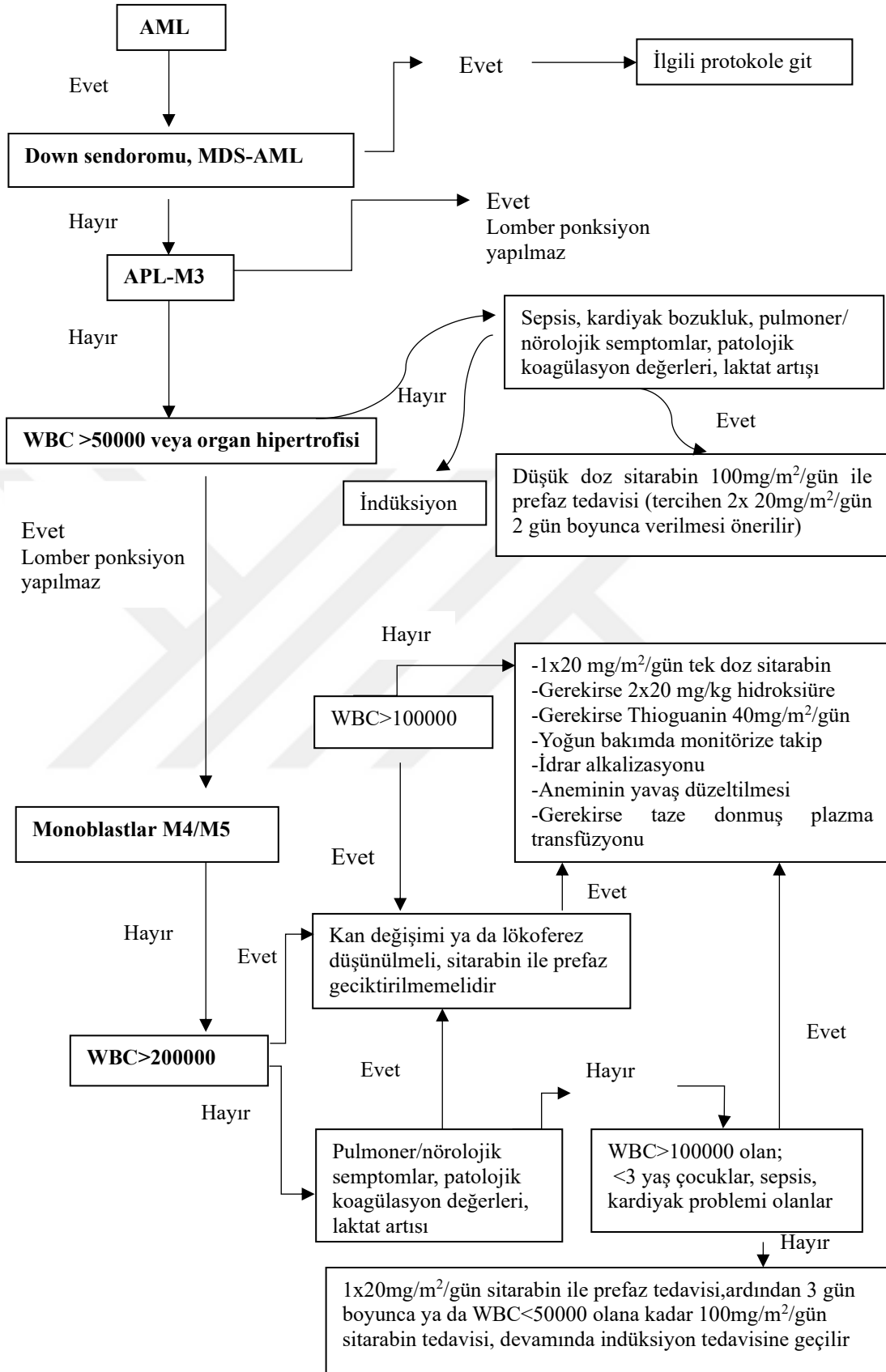
AML-BFM 2013 protokolünde diğer bloklar öncesi bloğa başlama koşulu trombosit sayısı> 80000/mm³ ve nötrofil sayısı >1000/ μ l olmalıdır.

Tüm ilaç dozları ve her bir kemoterapi bloğunun veriliş şekli AML-BFM 2019 ile aynıdır.

3.5.2. AML-BFM 2019 protokolü

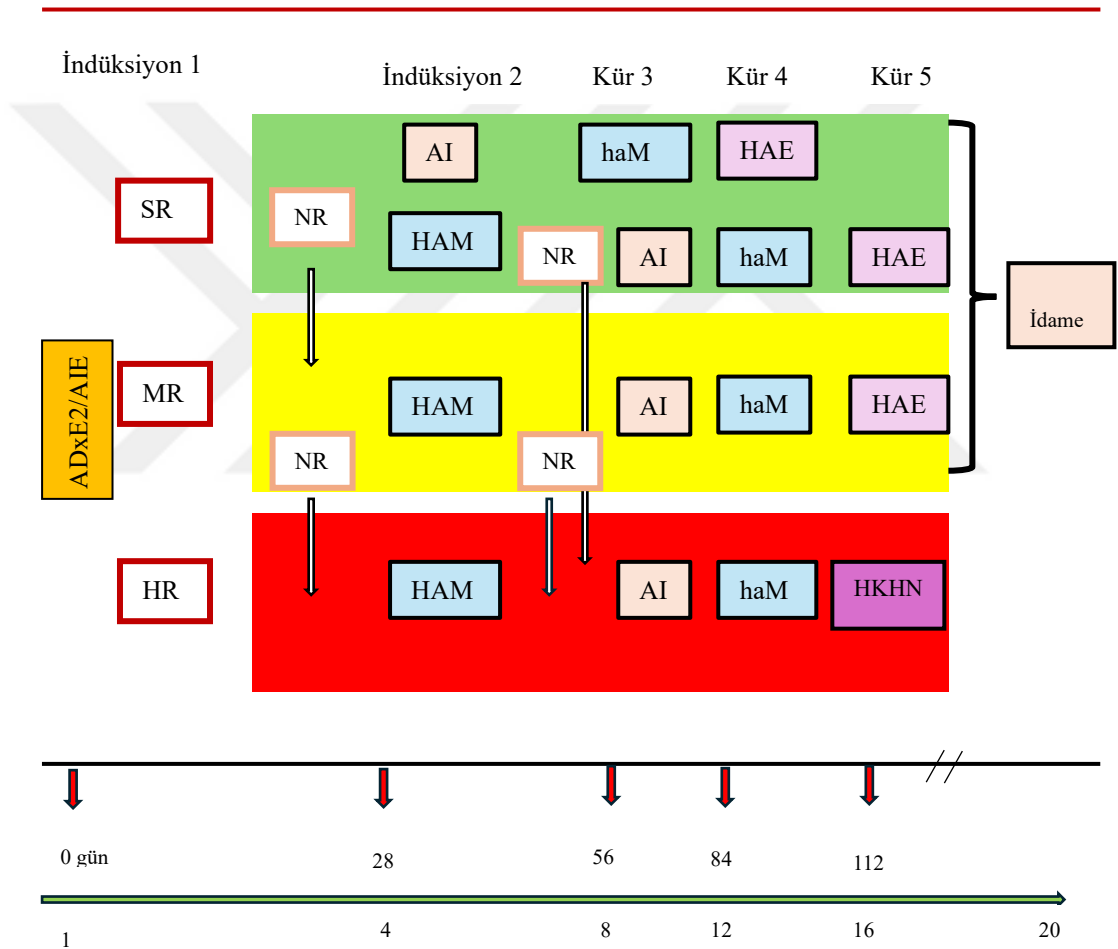
Tedavi; indüksiyon, reindüksiyon, konsolidasyon ve rekonsolidasyon bloklarından oluşur. Birinci indüksiyon tedavisi sonrası yapılan kemik iliği incelemesindeki blast oranı ve genetik sonuçlara göre risk grubu belirlenir ve bu doğrultuda hastanın alacağı kemoterapi rejimi planlanır. Eğer $WBC > 50000/mm^3$ ise hastaya indüksiyon öncesinde sitarabin ile prefaz tedavisi uygulanır. Şekil 3.1’de prefaz tedavisinin ayrıntıları sunulmuştur.





Şekil 3.1. Prefaz tedavi algoritması

AML-BFM 2019 tedavi protokolünde risk grubuna göre hastanın alacağı kür içeriği değişmekte, MSS tutulumu varlığına göre intratekal kemoterapi uygulaması profilaktik veya tedavi dozunda yapılmaktadır. İndüksiyon tedavisine başladıktan sonra 28. ve 56. günlerde kemik iliği biyopsisi yapılarak blast oranı >%20 ise tedavi cevabı yok (no-response (NR)) olarak ele alınıp bir üst risk grubuna geçerek tedavi devamlılığının sağlanması amaçlanır. Şekil 3.2’de AML-BFM 2019 tedavi protokolü ana hatlarıyla gösterilmiştir.



Şekil 3.2. AML-BFM 2019 tedavi protokolü akış şeması

3.5.2.1. İndüksiyon 1

ADxE2 veya AIE bloğu ile indüksiyon tedavisi yapılır.

Tedaviye başlangıç 0. gün olarak kabul edilir ve öncesinde KİA, PY yapılır. Her iki protokolde de 0. gün lomber ponksiyon ile intratekal tedavi sitarabin, metotreksat ve prednizolon ile yapılır ve bloğun 1. günü olarak adlandırılır. İndüksiyon tedavisinde eğer lipozomal daunorubisin temin edilemezse ADxE2 bloğu yerine, AIE bloğu uygulanır.

3.5.2.1.1. ADxE2 bloğu

Sitarabin infüzyonu; 1. gün sabahtan 3. gün sabaha kadar 48 saat boyunca 100mg/m²/gün dozunda iv uygulanır.

Sitarabin; 3. gün sabahtan 8. gün geceye kadar 30 dakikalık infüzyon şeklinde günde iki defa sabah ve akşam olarak toplam 12 doz iv 100mg/m²/doz uygulanır.

Lipozomal daunorubisin; 3. 5. ve 7. günlerde sitarabin tedavisi öncesi, 80 mg/m²/doz 120 dakikalık infüzyon şeklinde günde tek doz uygulanır.

Etoposid; 6. 7. ve 8. günlerde, 8. 10. ve 12. doz sitarabin infüzyonundan 6 saat önce başlanacak şekilde 150 mg/m²/gün dozunda 60 dakikalık infüzyon şeklinde günde tek doz uygulanır.

3.5.2.1.2. AIE bloğu

ADxE2 bloğundan farklı olarak 3. 5. ve 7. günlerde lipozomal daunorubisin yerine idarubisin uygulanır. İdarubisin, 12 mg/m²/gün dozunda 4 saat iv infüzyon şeklinde sitarabin öncesinde uygulanır.

Her iki blokta da sitarabin dozları m² cinsinden verilmiş olsa da <12 ay ya da <10 kg olan hastalar için, hastanın kilosu üzerinden hesaplama yapılmalıdır. Hesaplamak için 100mg/m²/gün değeri kilo ile çarpılıp, sabit değer olan 30'a bölünerek günlük toplam alması gereken sitarabin dozu hesaplanmış olur. Yüksek doz sitarabin (HD-sitarabin) tedavisi verilmesi gereken durumlarda hastanın yüzey alanına göre hesaplama yapıp,

24 ay altındaki hastalar için doz azaltma yapılarak verilmesi önerilir. Çünkü 24 ay altındaki çocuklarda deaminaz düzeyleri daha düşük ve nörotoksisite olasılığı daha yüksektir. Tablo 12’ de verilen doz oranı hastanın yüzey alanı (m^2 cinsinden) ile çarpılarak hastaya verilmesi gereken Sitarabin dozu belirlenir. Tablo 3.1’ de yaşa göre doz azaltma oranları verilmiştir.

Tablo 3.1. Yaşa göre HD-sitarabin doz azaltma oranları

Yaş(ay)	%doz/ m^2
<3 ay	20
4-5	30
6-7	40
8-10	50
11-13	60
14-16	70
17-19	80
20-24	90
>24	100

Her iki blokta da MSS tutulumu yoksa 1. ve 8. günde LP ile intratekal tedavi uygulanır. İntratekal tedavi sitarabin, metotreksat ve prednizolon ile uygulanır. MSS tutulumu olan hastalarda ilk kürde her hafta olmak üzere en az 3 defa 1. 8. ve 15. günde intratekal yoldan sitarabin, metotreksat ve prednizolon uygulanır. Üçüncü doz sonrası ek bir doz daha verilir. Eğer hastada koagülasyon bozukluğu ya da platelet sayısı $<30000 \text{ mm}^3/\text{L}$ ise trombosit süspansiyonu ya da taze donmuş plazma replasmanı ile düzeltme sonrası intratekal tedavi uygulanır. İntratekal tedavi dozları yaşa göre düzenlenmiş olup tablo 3.2’ de ayrıntılı şekilde anlatılmıştır.

Tablo 3.2. Yaşıa göre intratekal tedavi dozları

	<1 yaşı	1-2 yaşı	2-3 yaşı	>3 yaşı
Sitarabin	16 mg	20 mg	26 mg	30 mg
Metotreksat	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
Prednizolon	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg

İndüksiyon tedavisine yanıtın değeriendirilmesi için 28. günde kemik iliğı aspirasyonu önerilir. İkinci kemoterapi bloğunun başlaması 28 günden 6 gün fazla süre gecikirse, ikinci indüksiyon bloğuna başlamadan önce ek bir kemik iliğı aspirasyonu önerilir. Yapılan KİA' da tedaviye cevapsız (NR) kemik iliğı varsa bir üst risk grubuna geçilerek uygun kemoterapi bloğı uygulanır.

3.5.2.2. İndüksiyon 2: HAM bloğı

HAM bloğı ile indüksiyon tedavisinin devamı yapılır. Sadece standart risk grubunda AI bloğı ya da HAM bloğı seçilebilir.

İlk indüksiyon tedavisi sonrası 28. günden sonra, hastanın genel durumu iyi, sistemik enfeksiyon bulgusu yok ve nötrofil sayısı > 500/μl ise, EKG ve Ekokardiyografi (EKO) yapıp, kardiyak toksisite varlığı açısından ve göz enfeksiyonları açısından değeriendirilerek 2. İndüksiyon tedavisi olan HAM bloğı başlanır. Standart risk grubunda olan hastalar için, tercihen AI bloğı da uygulanabilir. Aşığıda AI bloğı da ayrıntılı anlatılmaktadır. Blok başlangıcı için gerekli kurallar HAM bloğı ile aynıdır.

HD-sitarabin; 1. günden 3. güne kadar 3g/m² dozunda 12 saatte bir 3 saatlik infüzyon şeklinde toplam 6 doz uygulanır.

Mitoksantron; 3. ve 4. gün 10 mg/m²/gün dozunda 30 dakikalık infüzyon şeklinde günde tek doz uygulanır. Üçüncü gün ilk mitoksantron dozu, HD-sitarabin tedavisinden önce başlanır.

İntratekal sitarabin tedavisi HAM bloğunun 1. günü yaşa göre doz hesaplaması yapılarak uygulanır. İntratekal sitarabin' in yaşa göre doz hesaplaması tablo 3.3' te anlatılmıştır.

Tablo 3.3. İntratekal Sitarabin yaşa göre doz hesaplaması

Yaş	<1 yaş	1-2 yaş	2-3 yaş	>3 yaş
Sitarabin	20 mg	26 mg	34 mg	40 mg

3.5.2.3. AI bloğu

AI bloğu standart risk grubunda indüksiyon 2 tedavisi sırasında HAM bloğu yerine tercih edilebilirken, 3. Kür sırasında tüm risk gruplarında da kullanılır.

AI bloğu bir önceki blok başlangıcından itibaren 28 gün sonra başlanmalıdır. Tedavi öncesi EKG ve EKO ile hasta değerlendirilmeli, kardiyak toksisite açısından incelenmelidir. Göz muayenesi yapıp olası göz enfeksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Hastanın fiziki durumu stabil, genel durumu iyi ve sepsis bulgusu yoksa, nötrofil sayısı >500 / μ l ise KİA yapılarak tedavi başlanır.

Sitarabin; 1. gün sabahtan, 5. gün sabaha kadar 96 saat boyunca $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 24 saatlik infüzyon olarak uygulanır. Sitarabin dozu <12 ay ya da <10 kg altındaki hastalarda m^2 hesabı yapılmaz. Hesaplamak için $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ değeri kilo ile çarpılıp, sabit değer olan 30' a bölünerek günlük toplam alması gereken sitarabin dozu hesaplanmış olur.

İdarubisin; 3. ve 5. günler 240 dakikalık infüzyon şeklinde $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda uygulanır. Sitarabinde olduğu gibi, <12 ay veya <10 kg olan hastalar için m^2 hesabı yapılmaksızın, kilogram üzerinden hesaplama yapılır.

Sitarabin, metotreksat ve prednizolon; 1. gün KİA sırasında intratekal tedavi olarak yaşa göre doz hesabı yapılarak uygulanır. Yaşa göre doz hesabı tablo 3.2' de gösterilmiştir.

3.5.2.4. Konsolidasyon tedavisi: haM bloğu

haM bloğu standart risk grubunda 3. kür tedavisi sırasında AI bloğu yerine kullanılabileceği gibi, 4. kürde tüm risk gruplarında kullanılabilir.

haM bloğuna başlamadan önce hasta EKG ve EKO ile kardiyak toksisite açısından incelenmelidir. Göz muayenesi yapıp olası göz enfeksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Hastanın fiziki durumu stabil, genel durumu iyi ve sepsis bulgusu yoksa, nötrofil sayısı >500 / μ l ise KİA yapılarak tedavi başlanır.

HD-sitarabin; 1. ve 3. günler arasında, 12 saatte bir, 3 saatlik infüzyon şeklinde $1\text{g}/\text{m}^2$, 6 doz şeklinde uygulanır. HD-sitarabin dozu yaşa göre azaltma oranları <24 ay hastalar için tablo 3.1’ de verilmiştir.

Mitoksantron; 3. ve 4. günler 30 dakikalık infüzyon şeklinde, $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda, 3. Gün uygulanan HD-sitarabinden önce uygulanmalıdır. Sitarabin ve idarubisinde olduğu gibi <12 ay veya <10 kg olan hastalar için m^2 hesabı yapılmaksızın, kilogram üzerinden hesaplama yapılır.

İntratekal sitarabin; haM bloğunun 1. günü yaşa göre doz hesaplaması yapılarak uygulanır. İntratekal sitarabin’in yaşa göre doz hesaplaması tablo 3.3’ te anlatılmıştır.

3.5.2.5. Rekonsolidasyon tedavisi: HAE bloğu

HAE bloğu standart riskte 4. kür sırasında haM yerine uygulanabileceği gibi, standart ve orta risk grubunda 5. kürde uygulanmaktadır.

HAE bloğuna başlamadan önce hasta EKG ve EKO ile kardiyak toksisite açısından incelenmelidir. Göz muayenesi yapıp olası göz enfeksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Hastanın fiziki durumu stabil, genel durumu iyi ve sepsis bulgusu yoksa, nötrofil sayısı >500 / μ l ise KİA yapılarak tedavi başlanır.

HD-sitarabin; 1. ve 3. günler arasında her 12 saatte bir, 3 saatlik infüzyon şeklinde, $3\text{g}/\text{m}^2$ dozunda tedavisi 6 doz şeklinde uygulanır. HD-sitarabin dozu yaşa göre azaltma oranları <24 ay hastalar için tablo 3.1’ de verilmiştir.

Etoposid fosfat; 2. 3. 4. ve 5. günlerde 60 dakikalık infüzyon şeklinde 125mg/m²/gün dozunda, 3. ve 5. HD-sitarabin dozundan 6 saat önce uygulanmalıdır.

İntratekal sitarabin tedavisi HAE bloğunun 1. günü yaşa göre doz hesaplaması yapılarak uygulanır. İntratekal sitarabin'in yaşa göre doz hesaplaması tablo 3.3' te anlatılmıştır.

3.5.2.6. İdame tedavisi

İdame tedavisinin başlanabilmesi için, son kemoterapi kürünün başlangıcından itibaren 28 gün sonra, hastanın fiziksel durumu iyi ise, enfeksiyon mevcut değilse, WBC $\geq 2000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $\geq 100000/\text{mm}^3$ ve nötrofil sayısı $\geq 1000/\mu\text{l}$ olmalıdır.

İdame başlangıcından itibaren 1 yıl boyunca 40mg/m²/gün dozunda, akşam yemeğinden 2 saat sonra oral yoldan thioguanin tedavisi kullanılmalıdır.

İdame tedavisinin başlangıcından sonra 1 yıl boyunca, 4 haftada bir, 4 gün süresince 40 mg/m²/gün dozunda subkutan sitarabin tedavisi uygulanmalıdır.

İdame tedavisinin başlangıcından sonra, 15 günde bir, 8 hafta süresince toplam 4 doz intratekal sitarabin, metotreksat ve prednizolon tedavisi uygulanmalıdır. İntratekal tedavi dozları yaşa göre düzenlenmiş olup tablo 3.2' de ayrıntılı şekilde anlatılmıştır.

MSS ışın tedavisi yalnızca primer MSS tutulumuna sahip hastalar için öngörülmüş olup, rekonsolidasyon tedavisinin tamamlanmasından 4 hafta sonra yapılır. Işın tedavisi sırasında yalnızca yaşa bağlı dozlarda sitarabin intratekal uygulanır. Spinal kord için ışın tedavisi önerilmemektedir.

Tedavi amacı WBC değerini 2000-3000/mm³ aralığında tutmaktır.

Her 4 haftada bir böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile MRD değerlendirilmelidir.

WBC değerlerine göre thioguanin doz artırılması, aynı dozda kalma ve doz azaltılması planlanır. Eğer kan değerleri yeterli seviyede değilse thioguanin tedavisine 1 hafta ara

verilip tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Tablo 3.4'te WBC değerine göre thioguanin doz hesaplaması anlatılmıştır.

Tablo 3.4. WBC değerine göre thioguanin doz hesaplaması

WBC	Thioguanin dozu
3000/mm ³	%150 doz veya daha fazla
2000/mm ³ ve ≤3000/mm ³	%100 doz
≥1000/mm ³ ve ≤2000/mm ³	%50 doz
<1000/mm ³	%0 doz

Subkutan sitarabin tedavisine başlamadan önce hedef kan değerleri WBC >2000/mm³, trombosit sayısı >80000/mm³ olmalıdır. Sitarabin bloğu başlandıktan sonra WBC sayısı ve trombosit sayısından bağımsız olarak tedavi devam etmelidir. Eğer tedaviye bağlı ateş gibi komplikasyonlar geliştiyse tedavi kesilmelidir.

3.5.3. Relaps AML veya dirençli hastalık tedavisi

Yoğun kemoterapi sonrası HKHN sonrasında nüks eden AML hastaları veya primer tedavi sonrası dirençli AML hastaları için, hastanın fiziki durumu stabil ise kurtarma tedavisi planlanır. Reindüksiyon krleri ile düşük ve yüksek yoğunlukta konsolidasyon tedavisi aşamalarından oluşur.

3.5.3.1. Re-indüksiyon tedavisi

3.5.3.1.1. L-DNR-FLA

Tanı konuğunda veya sitoredüktif n aşamadan hemen sonra (eğer WBC>50000/mm³ ise gün 0/1'de) indüksiyon kemoterapisine başlanmalıdır. Eğer hiperlökositoz varsa, ilk LP'de yeterli blast azaltımı sağlanana kadar (WBC <10000/mm³) ertelenmelidir. Eğer lipozomal daunorubisin mevcutsa, ilk reindüksiyon L-DNR FLA olarak uygulanır. Mevcut değilse, idarubisin-FLA ilk reindüksiyon olarak önerilir.

Lipozomal Daunorubisin 1. 3. 5. günlerde, 120 dakikalık infüzyon şeklinde 60 mg/m²/gün dozunda, fludarabin tedavisi verildikten sonra uygulanmalıdır.

Fludarabin; 1. ve 5. günler arası, 30 dakikalık infüzyon şeklinde, 30 mg/m²/gün toplam 5 doz şeklinde uygulanmalıdır.

Sitarabin; 1. ve 5. günler arası, 3 saatlik infüzyon şeklinde, 2000mg/m²/gün, fludarabin başlandıktan 4 saat sonra toplam 5 doz şeklinde uygulanmalıdır.

Sitarabin, metotreksat, prednizolon; 1. gün intratekal olarak yaşa göre belirtilen dozda tablo 3.2’de verildiği dozlarda uygulanmalıdır.

3.5.3.1.2. İdarubisin-FLA

Eğer lipozomal daunorubisin temin edilemezse, aynı blokta L-DNR yerine idarubisin kullanılarak blok tamamlanır.

İdarubisin; 1. 3. ve 5. günlerde, 2 saatlik infüzyon şeklinde, 12 mg/m²/gün dozunda, fludarabin tedavisi başlandıktan sonra uygulanmalıdır.

Fludarabin; 1. ve 5. günler arasında, 30 dakikalık infüzyon şeklinde, 30 mg/m²/gün dozunda toplam 5 doz şeklinde uygulanmalıdır.

Sitarabin; 1. ve 5. günler arasında, 3 saatlik infüzyon şeklinde, 2000 mg/m²/gün dozunda, fludarabin başlandıktan 4 saat sonra toplam 5 doz şeklinde uygulanmalıdır.

Sitarabin, metotreksat, prednizolon; 1. gün intratekal olarak yaşa göre belirtilen dozda tablo 3.2’de verildiği dozlarda uygulanmalıdır.

3.5.3.2. Reindüksiyon 2 FLA

İkinci reindüksiyon kürüne, ilk reindüksiyon kürünün başlangıcından sonra en erken 28 gün, en geç 42 gün sonra başlanmalıdır. Bu tedavi bloğuna başlamak için hastanın nötrofil sayısının >500/μl ve trombosit sayısının >50000/mm³ (transfüzyonsuz) olması ve klinik durumunun iyi olması gerekmektedir. Birinci gününde kemik iliği (MRD, morfoloji ve immünofenotip) ve lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Fludarabin; 1. ve 5. günler arasında, 30 dakikalık infüzyon şeklinde, 30 mg/m²/gün, toplam 5 doz şeklinde uygulanmalıdır.

Sitarabin; 1. ve 5. günler arası, 3 saatlik infüzyon şeklinde, 2000 mg/m²/gün, fludarabin başlandıktan 4 saat sonra toplam 5 doz şeklinde uygulanmalıdır.

Sitarabin, metotreksat, prednizolon; 1. gün intratekal olarak yaşa göre belirtilen dozda tablo 3.2’de verildiği dozlarda uygulanmalıdır.

3.5.3.3. Yüksek yoğunlukta konsolidasyon tedavisi: AE

HKHN hemen yapılamıyorsa, bu tedavi, yalnızca nakil öncesinde 3. bir yoğun kemoterapi kürünü tolere edebilen hastalara konsolidasyon olarak verilmelidir. Önce KİA ve LP yapılmalıdır. İkinci reindüksiyon küründen sonra KİA, ikinci reindüksiyonun başlangıcından sonra en erken 28 gün sonra yapılmalıdır, ancak gecikme durumunda en geç 42. gün ve yalnızca klinik durumu iyi olan hastalara uygulanmalıdır. Hastaların nötrofil sayısının>1000/μl ve trombosit sayısının>50000/mm³ (transfüzyonsuz) olması gerekmektedir.

Sitarabin; 1. ve 4. günler arası, 96 saatlik infüzyon şeklinde, 500 mg/m²/gün dozunda uygulanmalıdır. <12 ay veya <10 kg olan hastalar için, hastanın kilosu üzerinden hesaplama yapılmalıdır. Hesaplamak için 500mg/m²/gün değeri kilo ile çarpılıp, sabit değer olan 30’ a bölünerek günlük toplam alması gereken sitarabin dozu hesaplanmış olur.

Etoposid; 1. ve 5. günler arası, 3 saatlik infüzyon olarak, 100 mg/m²/gün dozunda toplam 5 dozda uygulanır.

Sitarabin, metotreksat, prednizolon; 1. gün intratekal olarak yaşa göre belirtilen dozda tablo 3.2’de verildiği dozlarda uygulanmalıdır.

3.5.3.4. Düşük yoğunluklu konsolidasyon tedavisi: TC

HKHN hemen yapılamıyorsa ve bir konsolidasyon kürünü tolere edemeyen tüm hastalara konsolidasyon olarak verilmelidir. Önce KİA ve LP yapılmalıdır. İkinci reindüksiyon küründen sonra KİA, ikinci reindüksiyon tedavisinin başlangıcından

sonra en erken 28 gün sonra yapılmalıdır, ancak gecikme durumunda en geç 42. gün ve yalnızca trombosit sayısı $>50000/\text{mm}^3$ (transfüzyonsuz) ve nötrofil sayısı $>1000/\mu\text{l}$ olan klinik durumu iyi hastalara uygulanmalıdır.

Thioguanin; 1. günden itibaren 4 hafta boyunca gece oral yoldan, $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda uygulanmalıdır.

Sitarabin; 1-4 günler arası ve 15-18 günler arası 4'er gün boyunca günde tek doz, $75 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda subkutan olarak uygulanmalıdır.

Sitarabin, metotreksat, prednizolon; 1. gün tedavisi intratekal olarak yaşa göre belirtilen dozda tablo 3.2'de verildiği dozlarda uygulanmalıdır.

Relaps AML ya da dirençli AML hastaları için HKHN denenmelidir. Tercih edilen seçenekler uyumlu kardeş donörü ve uyumlu akraba dışı donördür. Eğer bunlar mümkün değilse, haploidentik donör, uyumsuz akraba dışı donör veya kordon kanı değerlendirilebilir. Eğer önceki HKHN son 6 ay içinde yapılmışsa, beklenen toksisite yüksek olabilir ve dikkatli bir değerlendirme gereklidir. HKHN sırasında persistan blast bulunan AML hastalarının prognozu son derece kötüdür; bu nedenle, bu prosedür önerilemez. Bu durumda tedavi her zaman hastanın klinik durumu ile uyumlu olmalı ve daha az yan etkisi olan bir tedavi (bakım tedavisi) önerilmelidir.

3.5.4.Akut promiyelositik lösemi(APL, AML M3) tedavisi

APL'nin klinik tablosu, genellikle belirgin koagülasyon bozuklukları ve trombositopeni nedeniyle hızla artan kanama riskleri ile karakterizedir. Çocuklar ve ergenlerde APL'yi ATRA ve ATO (Arsenik trioksit) kombinasyonu ile tedavi etmek önerilmektedir. Yüksek riskli APL hastalarında ($\geq 10000/\text{mm}^3$ olarak tanımlanır), sitoredüksiyon ek olarak indüksiyon kemoterapisi ile yapılır. APL hastalarının tanı anında yüksek kanama komplikasyonları riski vardır. Tanı anında lomber ponksiyon yapılmamalıdır.

APL' de risk grupları lökosit sayısına göre belirlenir;

- Standart risk (SR): Başlangıç lökosit sayısı $<10000/\text{mm}^3$

- Yüksek risk (HR): Başlangıç lökosit sayısı $\geq 10000/\text{mm}^3$

APL tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı ve hgb değeri kontrol altında tutulmalıdır. Trombosit sayısını ilk 10 gün boyunca $>50000/\text{mm}^3$ seviyesinde tutmak için trombosit süspansiyonu verilmelidir. Sonrasında, trombosit süspansiyonu yalnızca trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ olduğunda veya kanama belirtileri görüldüğünde verilmelidir. Tedavi başlangıcında, hgb değerini $>8 \text{ g/dl}$ seviyesinde tutmak için eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

Tedavide kullanılan ATRA ve ATO lökositöz ve diferansiyasyon sendromuna neden olabilir. Proflaktik olarak, 1. gününden itibaren 15. güne kadar prednizon/prednizolon ($0,5 \text{ mg/kg/gün}$) ile tedavi önerilir. Diferansiyasyon sendromu ateş, kilo artışı, dispne, hipotansiyon, pulmoner infiltratlar, plevral veya perikardiyal efüzyon ve hatta renal yetmezlik ile karakterizedir. Bu durum, ATRA ve ATO'nun promiyelositleri olgunlaştırması sonucu aşırı bir inflamatuvar reaksiyon ve sitokin salınımı nedeniyle ortaya çıkar. Sendromun başlangıcı genellikle tedavinin 2 ila 10. günleri arasında gözlemlenir; semptomlar daha sonra da ortaya çıkabilir. Durum, en az 3 gün süreyle deksametazon tedavisi ile tersine çevrilebilir. ATRA veya ATO tedavisine genellikle bu tedaviden sonra devam edilebilir.

ATRA'nın doğrudan bir yan etkisi olarak, hastalar tedavinin erken evrelerinde baş ağrıları (psödötümör serebri) yaşayabilirler. Bu komplikasyon, ATRA'nın kısa bir süreliğine kesilmesi ve $10\text{-}15 \text{ mg/m}^2$ deksametazon eklenmesi ile tedavi edilecektir.

ATRA/ATO tedavisi, belirgin lökositöze ($\text{WBC} > 10000\text{-}100000/\text{mm}^3$) yol açabilir. $\text{WBC} > 10000/\text{mm}^3$ olduğunda, sitarabin ($40 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) ve/veya hidroksiüre ($2 \times 40 \text{ mg/kg/gün}$) ile antiproliferatif tedavi gereklidir. Şu anda, hidroksiüre $\text{WBC} > 5000/\text{mm}^3$ olduğunda önerilmektedir. Lökositöz, diferansiyasyon sendromu belirtileri olmadan da meydana gelebilir.

APL hastaları AML protokolü dışında tedavi edilmektedir. Her iki risk grubu da tam remisyondan sonra 7 kür ATRA ve 4 kür ATO alır. Genel olarak, hastalar tanıdan tedavi bitimine kadar 9 kür ATRA ve 5 kür ATO alacaktır. Yüksek riskli (HR) hastalar için ek olarak başlangıç kemoterapisi bloğu önerilmektedir. ATRA ve ATO,

promiyelositlerin farklılaşmasını sağlar ancak hücre ölümüne neden olmaz. Bu da koagülasyon parametrelerinde erken bir iyileşmeye yol açar. ATRA, kemoterapi olmadan yüksek remisyondan oranlarıyla ilişkilidir, ancak tek başına FAB M3'ü tedavi edemez.

3.5.4.1. Standart risk grubu tedavi protokolü

APL tanısı konur konmaz, ATRA ağız yoluyla 25 mg/m²/gün dozunda, ikiye bölünmüş olarak yemeklerle birlikte verilmelidir. Farmakokinetik ve tolerans gelişimi üzerine yapılan çalışmalarda, aralıklı tedavi faydalı görünmektedir. Remisyon sağlanana kadar 14 gün tedavi uygulanıp 7 gün ara verilir ve sonrasında 21 gün tedavi yapılır. Morfolojik tam remisyondan sağlandıktan sonra, aralıklı tedavi döngüsü 14 gün ATRA, ardından 14 gün ara olarak değiştirilir. Toplamda, hastalar 7 kür ATRA almalıdır.

ATO ile ek tedavi, tanı sonrası 2 ile 6 gün arasında başlanmalıdır. ATO 0,15 mg/kg/gün, 1-2 saat intravenöz infüzyon şeklinde verilmelidir ve bu işlem 42. güne kadar devam etmelidir. Morfolojik remisyondan gün 28-56. günler arasında beklenir. İki hafta ara sonrasında 56. günde 2. Kür ATO bloğu 4 hafta devam eder. Seksen dördüncü gün 4 hafta ara verilerek 112. gün 4 hafta 3. ATO bloğu uygulanır

Hiperlökositoz nedeniyle 1-15.gün arasında prednizon/prednizolon (0,5 mg/kg) ile profilaktik tedavi önerilir.

Eğer diferansiyasyon sendromu gözlemlenirse, ATRA ve ATO tedavisi kesilmeli ve sitarabin veya hidroksiüre ile tedavi yapılmalıdır. Ayrıca, en az 3 gün süreyle 10–15 mg/m²/gün dozunda deksametazon tedavisi önerilmektedir.

MSS tutulumu olsun ya da olmasın, toplamda, yaşa bağlı dozlarda 7 kür sitarabin intratekal olarak önerilmektedir. Tedavinin başlangıcında, intratekal tedavi 10. ve 28. günde yapılmalı ve ardından 112. güne kadar 4 haftalık aralıklarla (toplam 5 kez) uygulanmalıdır. Son iki intratekal tedavi, 112. günden sonra, sırasıyla kemik iliği aspirasyonları yapılırken yapılır (4. ve 5. ATO bloğundan önce ve sonra). Sitarabinin yaşa göre dozları tablo 3.3' te anlatılmıştır.

3.5.4.2. Yüksek risk grubu tedavi protokolü: ADx bloğu

SR hastalarına yönelik ATRA ve ATO tedavisi önerilerine ek olarak, HR kriterlerine sahip hastalar ilk döngüde indüksiyon kemoterapisi alır. İndüksiyon kemoterapisi olarak ADx bloğu önerilir.

Sitarabin; 1. gün sabahtan 3. gün sabaha kadar 48 saat boyunca 100mg/m²/gün dozunda iv infüzyon olarak uygulanır.

Sitarabin; 3. gün sabahtan 8. gün geceye kadar 30 dakikalık infüzyon şeklinde günde iki defa, sabah ve akşam olarak toplam 12 doz iv 100mg/m²/doz uygulanır.

Lipozomal daunorubisin; 3. 5. ve 7. günlerde sitarabin tedavisi öncesi, 80mg/m²/gün dozunda 120 dakikalık infüzyon şeklinde günde tek doz uygulanır. Lipozomal daunorubisin temin edilemezse, idarubisin tercih edilir. İdarubisin, 12 mg/m²/gün dozunda 4 saat iv infüzyon şeklinde sitarabin öncesinde uygulanır.

ATRA, ATO ve intratekal sitarabin tedavisi SR' de olduğu şekliyle uygulanır.

3.5.5. Down sendromu ilişkili AML(ML-DS) tedavisi

ML-DS tanısı olan hastalarda tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları diğer AML tanılı hastalardan daha iyidir. Tedavi yoğunluğu diğer AML tedavilerinden daha hafif olmakla beraber 1 indüksiyon kemoterapisi ve ardından 3 kür kemoterapi ile tedavi tamamlanmaktadır. MSS tutulumu açısından, intratekal tedavi önerilmektedir.

ML-DS tedavisi, indüksiyon tedavisi olan AIE bloğu ile başlar. AIE bloğunun 1. günü tedavi başlangıcı olarak ele alınır. Her blok bir önceki bloğun başlangıcından 28 gün sonra başlar.

3.5.5.1. İndüksiyon: AIE bloğu

Sitarabin; 1. gün sabahtan 3. gün sabaha kadar 48 saat boyunca 100 mg/m²/gün dozunda iv infüzyon olarak uygulanır.

Sitarabin; 3. gün sabahtan 8. gün geceye kadar 30 dakikalık infüzyon şeklinde günde iki defa, sabah ve akşam olarak toplam 12 doz iv 100 mg/m²/doz uygulanır.

İdarubisin; 3. 5. ve 7. günlerde 8 mg/m²/gün dozunda 4 saat iv infüzyon şeklinde, Sitarabin öncesinde uygulanır.

Etoposid; 6. 7. ve 8. günlerde, 150 mg/m²/gün dozunda 60 dakikalık infüzyon şeklinde günde tek doz uygulanır.

3.5.5.2. Kür 2: AI bloğu

Sitarabin; 1. gün sabahtan, 5. gün sabaha kadar 96 saat boyunca 500 mg/m²/gün, 24 saat infüzyon şeklinde uygulanır.

İdarubisin; 3. ve 5. günler 240 dakikalık infüzyon şeklinde 5 mg/m²/gün dozunda uygulanır.

3.5.5.3. Kür 3: haM

HD-sitarabin; 1. ve 3. günler arasında 3 saatlik infüzyon şeklinde her 12 saatte bir, 1 g/m² dozunda toplam 6 doz uygulanır.

Mitoksantron; 3. ve 4. günler 30 dakikalık infüzyon şeklinde, 7 mg/m²/gün dozunda uygulanır.

3.5.5.4. Kür 4: HA

HD-sitarabin; 1. ve 3. günler arasında 3 saatlik infüzyon şeklinde 12 saatte bir, 3 g/m²/doz toplam 6 doz uygulanır.

Her bloğun 1. Gününde intratekal sitarabin tedavisi tablo 3.3' te verilen dozlarda uygulanır.

3.6. İstatistiksel analiz

Çalışmada kullanılan sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Buna göre, iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım süresi ile diğer sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analizi ile

incelendi. Sayısal değişkenler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ve minimum-maksimum değerler şeklinde sunuldu.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson, Yates veya Fisher ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler, sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi.

AML hastalarının sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Ortalama sağkalım süreleri ile 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları hesaplandı. Sağkalım üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için Cox regresyon analizi uygulandı.

Çalışmada tip I hata oranı 0,05 olarak kabul edildi ve p değerleri 0,05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler, hazır istatistik yazılımı (IBM SPSS Statistics, Version 23.0, Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde 2016-2023 yılları arasında AML tanısı alan 12 erkek ve 12 kız olarak toplam 24 hasta (n:24) çalışmaya dahil edilmiştir. 2 yaşından küçük hasta sayısı 6(%25), 2-10 yaş 8 (%33,3), 10 yaş üstü 10 (%41,7) hasta bulunmaktadır. En küçük tanı yaşı 3 ay 21 günlük olup en büyük tanı yaşı 15 yaş 7 aydır. Ortalama tanı yaşı $7,69 \pm 5,53$ yıl olup, ortalama tanı yaşı 6,6 (1,63-13,45) yıldır. Hastaların 2'sine (%8,3) İnfant AML tanısı konmuştur.

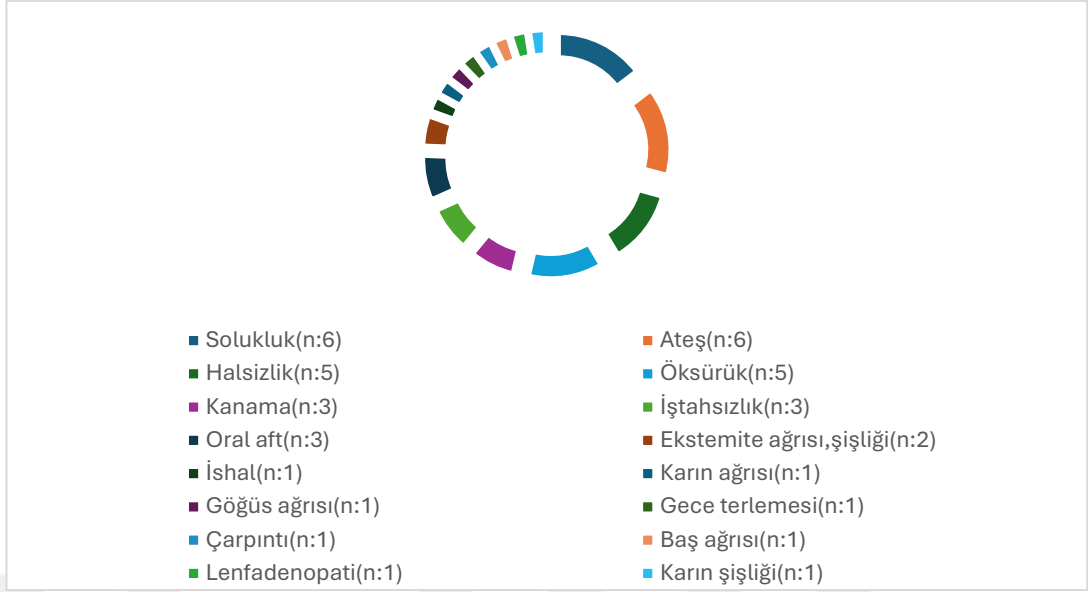
Hastaların kilo persentil ortalaması $42,65 \pm 32,13$ olup, ortalama boy persentili $55,6 \pm 38,32$ dir.

Hastaların yakınma süresi ortalama $15,57 \pm 15,07$ gün olup, yakınma süresi ortalama değeri 10 (7-15) gündür. En kısa yakınma süresi 3 gün iken, en uzun yakınma süresi 60 gündür.

Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre sağkalım süresi ve sağkalım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hastalardan 2'sinde (%8,3) Down Sendromu tanısı mevcuttu. Hastaların 1'inde akciğer metastazlı Osteosarkom (%4,2) tanısı mevcuttu.

Başvuru sırasında en sık şikâyet solukluk (n:6, %30) ve ateş (n:6, %30) idi. Diğer şikayetler; öksürük (n:5, %25), halsizlik (n:5, %25), kanama (n:3, %15), iştahsızlık (n:3, %15), oral aft (n:3, %15) idi. Diğer şikayetler Şekil 4.1'de belirtilmiştir.



Şekil 4.1. Başvuru şikayetleri

Hastalarda tanı anında en çok görülen fizik muayene bulgusu solukluktu (n:14, %66,7). Bunlardan bazı fizik muayene bulguları birliktelik gösterirken 3 hastada fizik muayenede bulgu saptanmadı. 7 hastada (%33,3) peteşi-purpura, 6 hastada (%28,6) ateş, 5 hastada (%23,8) hepatomegali, 5 hastada (%23,8) splenomegali, 5 hastada (%23,8) lenfadenopati, 3 hastada (%14,3) taşikardi, 1 hastada (%4,8) takipne, 1 hastada (%4,8) ekstremiteler santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu. Fizik muayene bulgularından sağkalım üzerinde etkisi anlamlı bulunan tek bulgu hepatomegali idi (p:0,037).

Hastaların tanı anındaki lökosit sayıları $410/\text{mm}^3$ ile $314000/\text{mm}^3$ arasında idi. Ortalama $\pm$ SD $31756\pm64673/\text{mm}^3$ olup ortanca değer $12700/\text{mm}^3$ olarak hesaplandı. Tanı anında lökosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan 2 hasta (%8,7); $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan 1 hasta (%4,3) vardı. Hemoglobin düzeyleri 3,4 g/dL ile 11,6g/dL arasında değişiyordu. Ortalama $\pm$ SD $7,59\pm2,22\text{g/dL}$ olup ortanca değer 7,58 g/dL idi. Hemoglobini 7 g/dL'nin altında olan 11 hasta (%47,8) mevcuttu. Hastaların trombosit sayıları ise $9570/\text{mm}^3$ ile $437000/\text{mm}^3$ aralığındaydı. Ortalama $\pm$ SD $94507\pm115158/\text{mm}^3$ olup ortanca trombosit sayısı $60200/\text{mm}^3$ saptandı. Tanı sırasında trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan 8 hasta (%34,8) mevcuttu.

Serum ürik asit değeri ortalaması $4,26 \pm 2$ mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) değeri ortalaması 699 ± 510 IU/L bulundu. Ürik asit değeri 5 mg/dL'nin üzerinde ölçülen 7 hasta (%31,8) mevcuttu. LDH değeri üst sınırı 500 IU/L olarak kabul edildiğinde bu değer üzerinde 12 hasta (%57,1) mevcuttu. Sedimentasyon değeri ortalaması 61 ± 44 mm/sa olup 50 mm/sa'in üzerinde saptanmış 11 hasta (%52,4) vardı.

AST, ALT, GGT düzeyleri ortalaması sırasıyla $42,60 \pm 36,51$ U/L, $31,26 \pm 52,50$ U/L ve $69,08 \pm 162,11$ U/L olarak ölçülmüştür. Ortanca değerler ise sırasıyla 11,5 U/L, 9 U/L ve 15 U/L'dir.

D-dimer düzeyleri ortalama 6740 ± 10766 µg/L iken ortanca değer 1230 µg/L'dir. Fibrinojen düzeyleri ise ortalama 362 ± 154 mg/dL ve ortanca 344 mg/dL olarak bulunmuştur.

Tanı anındaki ortalama kemik iliği blast oranı $\%66 \pm 33$ olarak tespit edilmiştir. Blast oranı en düşük %0, en yüksek %100, ortanca ise %80 olarak belirlenmiştir. İlk tanı anında kemik iliğindeki blast oranı %0 olan hastaya başlangıçta TAM tanısı konmuş, ancak sonrasında periferik kan değerlendirmesiyle AML M7 tanısı almıştır. Bu hastada GATA-1 mutasyonu çalışılamamıştır. Hastaların ilk tanı laboratuvar bulguları ile sağkalım süresi arasındaki ilişki Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların ilk tanı laboratuvar bulguları ve sağkalım süresi ile ilişkileri

	n	Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	Sağkalım Süresi(ay)	
					r	p
İlk Tanı WBC (/mm ³)	23	31757±64673	12700 [4290-30530]	410-314000	0,062	0,788
İlk Tanı Hgb (gr/dl)	23	7,59±2,22	7,58 [6-9,3]	3,4-11,6	-0,218	0,342
İlk Tanı Plt (/mm ³)	23	94508±115158	60200 [12000-125000]	9570-437000	-0,081	0,726
İlk Tanı Sedim	21	61±44	54 [21-101]	3-145	0,367	0,123
İlk Tanı LDH	21	699±511	586 [340-736]	190-2211	-0,026	0,915
İlk Tanı Ürik Asit	22	4,26±2	3,8 [3-5,48]	1,3-8,6	-0,099	0,678
CRP	20	26,7±36,5	11,5 [3,2-33,8]	0,7-150	0,287	0,234
Prokalsitonin	10	0,26±0,21	0,2 [0,14-0,37]	0,1-0,7	-0,229	0,317
AST	23	42±78	21 [10-40]	7-388	-0,346	0,328
ALT	23	23±23	15 [8-18]	4-89	-0,149	0,519
GGT	20	26±20	18 [13-32]	10-88	-0,472	0,048
D-dimer	20	6741±10768	1725 [950-8503]	429-46865	0,301	0,225
Fibrinojen	20	271±186	219 [180-313]	34-843	0,201	0,425
INR	22	1,28±0,24	1,25 [1,1-1,37]	0,95-2	-0,110	0,646
APTT	22	28,01±5,94	26,9 [23,95-31,9]	19,4-44	0,058	0,808
İlk Tanı PY Blast (%)	23	46±37	40 [10-80]	0-100	-0,023	0,920
İlk Tanı Kİ Blast (%)	23	66±33	80 [30-90]	0-100	0,227	0,322

Hastaların ilk tanı laboratuvar parametreleriyle sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, GGT değeri ile sağkalım süresi arasında ters yönde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p:0,048).

Çalışma grubundaki hastaların ilk tanı laboratuvar bulguları ve ilk tanı laboratuvar bulgularına göre sağkalım süreleri Tablo 4.2’de sunulmuş olup d-dimer değerleri düşük ve yüksek olan hastalara göre sağkalım süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p:0,01). Diğer ilk tanı laboratuvar bulgularına göre sağkalım süreleri yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır.

Tablo 4.2. Sağkalım sürelerinin hastaların ilk tanı laboratuvar bulgularına göre dağılımı

		n (%)	Sağkalım Süresi (Ay)			p- değeri
			Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min- Max	
İlk Tanı WBC (/mm³)	<100000	22 (95,7)	29,7±22,51	24,5 [9,5-45]	4-83	-
	≥100000	1 (4,3)	10			
İlk Tanı WBC (/mm³)	<50000	21 (91,3)	29,42±23,09	24 [9-53]	4-83	-
	≥50000	2 (8,7)	22,5±17,68	22,5 [10-35]	10-35	
İlk Tanı Hgb (gr/dL)	>7	12 (52,2)	23,64±16,16	25 [7-35]	4-54	0,387
	≤7	11 (47,8)	34,4±27,45	23 [10-53]	9-83	
İlk Tanı Plt (/mm³)	>20000	15 (65,2)	28,23±20,31	25 [10-37]	4-68	0,697
	≤20000	8 (34,8)	29,63±26,84	23 [7,5-43,5]	6-83	
İlk Tanı Sedim	<50	10 (47,6)	22,8±16,67	22 [7-35]	4-53	0,133
	≥50	11 (52,4)	38,22±27,25	30 [12-54]	9-83	
İlk Tanı LDH	<500	9 (42,9)	32,25±23,66	29,5 [9,5-53]	6-68	0,600
	≥500	12 (57,1)	25,82±21,95	22 [10-35]	4-83	
İlk Tanı Ürik Asit	<5	15 (68,2)	29,71±21	27,5 [10-53]	4-68	0,904
	≥5	7 (31,8)	30±27,62	22 [12-34]	7-83	
CRP	<5	7 (35)	26,14±16,79	25 [10-37]	4-53	0,967
	≥5	13 (65)	29,58±25,82	23 [8,5-44]	6-83	
Prokalsitonin	<0,5	8 (80)	17,38±10,56	16 [8,5-24,5]	6-35	-
	≥0,5	2 (20)	19±15,56	19 [8-30]	8-30	
AST	<100	22 (95,7)	29,7±22,51	24,5 [9,5-45]	4-83	-
	≥100	1 (4,3)	10			
ALT	<100	23(100)	28,76±22,36	24 [10-37]	4-83	-
GGT	<100	20(100)	28,67±23,05	24,5 [9-37]	4-83	-
D-dimer	<1000	5 (25)	6,67±3,06	6 [4-10]	4-10	0,010
	≥1000	15(75)	31,53±18,81	30 [12-53]	7-68	
Fibrinojen	≥200	13(65)	26,25±22,1	18 [8,5-45]	4-68	0,616
	<200	7 (35)	29,67±14,83	29,5 [22-35]	9-53	
INR	<1,4	17(77,3)	32,6±24,93	30 [10-53]	4-83	0,445
	≥1,4	5 (22,7)	21,4±9,69	22 [20-24]	7-34	
APTT	<35	18 (81,8)	31,31±24,34	23,5 [10-53]	4-83	0,750
	≥35	4 (18,2)	23,75±12,66	27 [15-32,5]	6-35	
İlk Tanı Auer rod	Hayır	18 (78,3)	29,81±23,84	24,5 [9,5-45]	4-83	0,892
	Evet	5 (21,7)	28,75±19,82	28 [14-43,5]	6-53	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Hastalar FAB sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, 2 hastanın FAB sınıfı değerlendirilemedi. Değerlendirilen 22 hastadan, en sık alt grup 14 hasta (%63,8) ile sınıflandırılmayan tipti (Tablo 4.3). Auer rod içeren hasta sayısı 5 (%21,7) idi. Bunların 2'si M3 FAB alt tipindeyken, 1 hasta M2 alt tipi, 2'si sınıflandırılmayan tipte idi.

Tablo 4.3. FAB Sınıflamasına göre alt tiplerin dağılımı

FAB tipi	n(%)
M2	1 (4,5)
M3 granüler	1 (4,5)
M3 hipogranüler	1 (4,5)
M4	2 (9,1)
M5	1 (4,5)
M7	2 (9,1)
Sınıflandırılmayan	14 (63,6)

Akım sitometride blastlarda en sık tespit edilen yüzey antijenleri CD33, CD13 ve HLA-DR olarak belirlenmiştir (Tablo 4.4). CD 117 pozitif olan 9 hastanın (%42,9) ortalama sağkalım süresi $44,25 \pm 14,85$ ay iken, CD117 negatif 12 hastanın (%57,1) ortalama sağkalım süresi $14,45 \pm 9,55$ ay idi. Ortalama sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında CD117 pozitif olan hastaların sağkalım süresi daha uzun tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 4.5). CD117 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım durumu açısından değerlendirildiğinde, pozitif hastaların tümünün yaşadığı görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p: 0,045$) (Tablo 4.6). CD64 pozitif olan 8 hastada (%38,1) sağkalım süresi ortalama $15 \pm 13,47$ ayken, CD64 negatif olan 13 hastada (%61,9) ortalama sağkalım süresi $34 \pm 18,79$ aydır. Ortalama sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında, CD64 pozitif olan hastaların sağkalım süresi daha kısa bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p: 0,017$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. İmmünofenotipik belirteçlerin dağılımı

CD	n(%)
CD33	20 (95,2)
CD13	13 (61,9)
HLA-DR	12 (57,1)
CD34	9 (42,9)
CD117	9 (42,9)
MPO	9 (42,9)
CD64	8 (38,1)
CD56	8 (38,1)
CD15	8 (38,1)
CD7	7 (33,3)
CD19	3 (14,3)
CD71	2 (9,5)
CD14	2 (9,5)
CD116	1 (4,8)

Tablo 4.5. Hastaların sağkalım sürelerinin immünofenotipe göre değerlendirilmesi

İmmünfenotip	n (%)	Sağkalım Süresi(ay)			p-değeri	
		Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max		
CD13	Yok	8 (38,1)	31,83±18	27 [20-53]	10-54	0,416
	Var	13 (61,9)	24,77±19,88	22 [9-35]	4-68	
CD14	Yok	19 (90,5)	27,76±19,45	24 [10-37]	4-68	-
	Var	2 (9,5)	20,5±20,51	20,5 [6-35]	6-35	
CD15	Yok	13 (61,9)	27,36±19,95	24 [10-37]	4-68	0,968
	Var	8 (38,1)	26,5±19,22	22,5 [9,5-44]	6-54	
CD19	Yok	18 (85,7)	28,65±19,42	25 [10-37]	4-68	0,234
	Var	3 (14,3)	13±9,9	13 [6-20]	6-20	
CD33	Yok	1 (4,8)	37			-
	Var	20 (95,2)	26,44±19,5	23 [10-35]	4-68	
CD71	Yok	19 (90,5)	26,24±20,08	22 [10-35]	4-68	-
	Var	2 (9,5)	33,5±4,95	33,5 [30-37]	30-37	
CD56	Yok	13 (61,9)	30,82±19,94	25 [12-53]	7-68	0,310
	Var	8 (38,1)	21,75±17,77	17 [7,5-33,5]	4-54	
CD34	Yok	12 (57,1)	27±18,92	22 [10-53]	6-54	0,968
	Var	9 (42,9)	27±20,67	27 [9,5-35,5]	4-68	
CD117	Yok	12 (57,1)	14,45±9,55	10 [7-22]	4-35	<0,001
	Var	9 (42,9)	44,25±14,85	45 [32-53,5]	25-68	
CD7	Yok	14 (66,7)	27,58±19,03	24,5 [11-36]	6-68	0,773
	Var	7 (33,3)	26±20,71	22 [9-53]	4-54	
HLA-DR	Yok	9 (42,9)	32,5±15,59	32 [23-45]	7-53	0,238
	Var	12 (57,1)	23±21,09	12 [9-35]	4-68	
MPO	Yok	12 (57,1)	29,58±16,96	27,5 [15-44]	7-54	0,299
	Var	9 (42,9)	22,57±23,05	12 [6-37]	4-68	
CD116	Yok	20 (95,2)	27±19,1	24 [10-37]	4-68	-
	Var	1 (4,8)	.			
CD64	Yok	13 (61,9)	34±18,79	27,5 [21-53]	10-68	0,017
	Var	8 (38,1)	15±13,47	9 [6-34]	4-35	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 4.6. Hastaların sağkalım durumuna göre immünofenotipin değerlendirilmesi

İmmünofenotip		Son Durum		p-değeri
		Ex	Sağ	
CD13	Yok	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
	Var	4 (30,8)	9 (69,2)	
CD14	Yok	4 (23,5)	13 (76,5)	0,468
	Var	1 (50)	1 (50)	
CD15	Yok	2 (18,2)	9 (81,8)	0,603
	Var	3 (37,5)	5 (62,5)	
CD19	Yok	4 (23,5)	13 (76,5)	0,468
	Var	1 (50)	1 (50)	
CD33	Yok	0 (0)	1 (100)	1,000
	Var	5 (27,8)	13 (72,2)	
CD71	Yok	5 (29,4)	12 (70,6)	1,000
	Var	0 (0)	2 (100)	
CD56	Yok	2 (18,2)	9 (81,8)	0,603
	Var	3 (37,5)	5 (62,5)	
CD34	Yok	3 (27,3)	8 (72,7)	1,000
	Var	2 (25)	6 (75)	
CD117	Yok	5 (45,5)	6 (54,5)	0,045
	Var	0 (0)	8 (100)	
CD7	Yok	4 (33,3)	8 (66,7)	0,603
	Var	1 (14,3)	6 (85,7)	
HLA-DR	Yok	2 (25)	6 (75)	1,000
	Var	3 (27,3)	8 (72,7)	
MPO	Yok	2 (16,7)	10 (83,3)	0,305
	Var	3 (42,9)	4 (57,1)	
CD64	Yok	2 (16,7)	10 (83,3)	0,305
	Var	3 (42,9)	4 (57,1)	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kemik iliği aspirasyonu örneğinden yapılan genetik ve moleküler incelemeler 20 hastaya yapılmıştır. Bunun sonucunda 20 hasta risk grubuna göre sınıflanmış olup en sık izlenen iyi prognostik grupta bulunan t(15,17) 3 hastada (%23,1) ve t(8,21) 3 hastada (%23,1) saptanmıştır. Hastalarda birden fazla genetik ve moleküler marker pozitif bulunabilirken, iyi ve kötü prognostik markerların birlikteliği de mevcuttu.

Olumsuz prognostik özellikte genetik markerı olan ve yüksek risk grubunda değerlendirilen 5 hasta (%25) mevcuttu. Bu hastaların 2'sinde kompleks karyotip izlenirken, 1 hastada inv 3, 1 hastada t(9,21), 1 hastada t(4,11) saptanmıştır. Her iki risk grubuna ait genetik markerı olmayan hastalar orta risk olarak değerlendirilmiş olup bu grupta 11 hasta (%55) mevcuttu. Sağkalım süresi açısından standart, orta ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Tablo 4.7'de risk gruplarına göre sağkalım süreleri gösterilmiştir.

Tablo 4.7. AML risk grubuna göre sağkalım sürelerinin istatistiksel analizi

Risk Grubu (RG)	n (%)	Sağkalım Süresi (Ay)			p-değeri
		Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	
Standart	4 (20)	33±17,35	24 [22-53]	22-53	0,959
Orta	11 (55)	31,64±26,22	25 [9-53]	6-83	
Yüksek	5 (25)	27,4±20,37	34 [10-35]	4-54	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tanı anında 22 hastadan 6 hastada (%27,3) akciğer filminde infiltrasyon görüldü. Tanı anında çekilen abdomen ultrasonda 20 hasta içerisinde 13 hastada (%65) hepatomegali saptanırken, 12 hastada (%60) splenomegali mevcuttu.

Hastaların tanıda ve tedavi ortasında yapılan ekokardiyografileri karşılaştırılmış olup aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tablo 4.8'de ilk tanı anında ve tedavi ortasında yapılan ekokardiyografiler karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.8. İlk tanı ve tedavi ortası ekokardiyografi sonuçlarının istatistiksel analizi

EKO	n	Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max
İlk Tanı EF (%)	21	71,81±4,8	70 [70-70]	70-86
İlk Tanı KF (%)	21	40,76±2,32	40 [40-40]	40-50
Tedavi Ortası EF (%)	20	69,05±4,76	70 [66-70]	60-85
Tedavi Ortası KF (%)	20	39,05±3,49	40 [37,25-40]	33-50

MSS tutulumu açısından değerlendirildiğinde 19 hasta içerisinde 1 hasta (%5,3) CNS 3 olarak değerlendirilmiştir.

Tanı anında 19 hasta içerisinde DİK tanısı konulan 4 hasta (%21,1) mevcuttu. DİK gelişen bu hastaların 4'ü de tedavi sonunda yaşıyordu ve sağ kalım süreleri ortalama $38,5 \pm 10,08$ ay idi. DİK gelişmeyen 15 hastanın ortalama sağ kalım süresi $21,69 \pm 19,69$ ay olarak bulunmuştur. Bu hastaların tanı tarihleri arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. DİK gelişen hastaların tanı alma tarihleri daha eski yıllarda idi. Sağkalım ile tanı anında DİK olması varlığı arasında ilişki bulunmamıştır.

Tanı anında 22 hasta içerisinde 1 hastada (%4,5) tümör lizis sendromu saptanmıştır.

Hastalardan 16'sına tanı sırasında yapılan intratekal uygulamada alınan BOS'un incelemesinde ortalama glukoz değeri $59,81 \pm 6,99$ mg/dL, ortalama protein değeri $31,69 \pm 11,31$ mg/dL bulunmuştur. İstatistiksel olarak BOS proteini ile sağkalım süresi arasında zıt yönlü zayıf ilişki bulunmuştur ($p:0,047$, $r:-0,521$). Ama sağ kalım durumu ile ilişki bulunmamıştır. Tablo 4.9'da BOS glukoz ve protein değerlerinin sağkalım süresi ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.9. BOS glukoz ve protein değerleri ile sağkalım süresi ilişkisi

BOS incelemesi	n	Ort $\pm$ SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	Sağkalım Süresi(ay) r	p-değeri
Glukoz	16	$59,81 \pm 6,99$	57,5 [55,25-63]	51-76	-0,066	0,814
Protein	16	$31,69 \pm 11,31$	31,45 [21-42,5]	14,3-49,8	-0,521	0,047

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tedavi ve takip süresince en çok transfüzyon ihtiyacı olan kan bileşeni trombosit süspansiyonu (TS) olmuştur. Hastaların 16'sında ortalama $17,44 \pm 15,79$ defa TS transfüzyonu yapılmış olup, en az 0, en çok 67 defa TS transfüzyonu yapılmıştır. Hastalardan merkezimizde aktif tedavi alan 16'sının tedavi ve takip süresinde toplam aldığı eritrosit süspansiyonu (ES), TS, taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat ve albümin miktarları Tablo 4.10'da özetlenmiştir. Hastaların sağkalım süresi ve sağkalım durumu ile yapılan kan ürünü transfüzyonu sayısı arasında anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir.

Tablo 4.10. Kan ürünü transfüzyonları ile sağkalım süresinin karşılaştırılması

Kan Ürünü	n	Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	Sağkalım Süresi(ay) r	p-değeri
ES	16	10,94±7,93	10 [5,5-13,75]	1-36	-0,135	0,633
TS	16	17,44±15,79	13 [8,25-20,75]	0-67	0,075	0,790
TDP	16	4,81±10,53	0,5 [0-6,25]	0-42	0,000	1,000
Kriyopresipitat	16	0,75±2,52	0 [0-0]	0-10	-0,199	0,476
Albümin	16	0,25±0,58	0 [0-0]	0-2	-0,484	0,068

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tedavi protokolü olarak AML-BFM 2013 ve 2019 protokolleri uygulanmış olup 4 hastada (%21,1) AML-BFM 2013, 15 hastada (%78,9) AML-BFM 2019 protokolü uygulanmıştır. Hastalardan 4'ü hastanemiz dışında tedavisine devam etmiştir. İki farklı protokol ile tedavi edilen hastalar, sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde, AML-BFM 2013 protokolü ile tedavi edilen hastaların sağkalım süresi, AML-BFM 2019 protokolü ile tedavi edilen hastalardan daha uzun olarak bulunmuş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0,015). Sağkalım durumu ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sağkalım süresinin AML-BFM 2013 protokolünde daha uzun olması, hastaların daha uzun süredir takip ediliyor olmasından kaynaklı olarak değerlendirilmiştir. İki protokol arasında tedavi başarısının daha iyi olduğuna yönelik ek özellik bulunmamıştır. Tablo 4.11'de AML-BFM 2013 ve 2019 protokollerinin sağkalım süresi ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.11. AML-BFM 2013 ve 2019 protokollerinin sağkalım süresi ile ilişkisi

Protokol Yılı	n (%)	Sağkalım Süresi(ay)			p-değeri
		Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	
AML-BFM 2013	4(21,1)	75,5±10,61	75,5 [68-83]	68-83	0,015
AML-BFM 2019	15(78,9)	23,93±16,35	24 [9-35]	4-53	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

AML-M3 olan 2 hastada AML-BFM 2019 protokolüne ait APL-BFM 2019 protokolü uygulanmıştır. Diğer hastalardan 19 hasta, hastanemizde tedavisine başlamış olup, 2 hasta birinci indüksiyon tedavisi sonucunu beklemeden başka merkeze gitmiştir.

Başka bir hasta da verilmek istenen protokole başlanamadan başka merkeze gitmiştir. Birinci indüksiyon tedavisini alıp tam remisyona ulaşan 15 hasta mevcutken, 1 hasta yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Birinci indüksiyon tedavisinden sonra kemik iliği blast oranı $<5\%$ olan 15 hasta varken, $\geq 5\%$ oranı olan 1 hasta mevcuttur. Birinci indüksiyon tedavisi sonrası remisyon durumu ve kemik iliği blast oranları ile hastanın son durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Tablo 4.12’de hastaların birinci indüksiyon tedavisi sonrası remisyon durumu ve blast oranları ile sağkalım durumuna göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların 1. indüksiyon tedavisi sonrası remisyon durumu ve blast oranları ile sağkalım durumuna göre dağılımı

		Son Durum			p-değeri
		n(%)	Ex	Sağ	
1.İndüksiyon sonrası Remisyon Durumu	Tam	15 (93,7)	3 (21,4)	12 (78,6)	1,000
	Yanıtı	1 (6,3)	0 (0)	1 (100)	
1. İndüksiyon sonrası Kİ Blast Oranı (%)	$<5\%$	15 (93,7)	3 (21,4)	11 (78,6)	1,000
	$\geq 5\%$	1 (6,3)	0 (0)	1 (100)	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

24 hastadan 16’sında birinci indüksiyon tedavisi sonrası blast oranı ortalama $3,79 \pm 7,22$, bunlardan en yüksek değer 30% ile yanıtı kabul edilmiş olup en düşük değer 0% idi. Her blok sonu blast oranları ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Tablo 4.13’te hastaların her blok sonrası kemik iliği blast oranları ve sağkalım süresi ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların blok sonları kemik iliği blast oranları ve sağkalım süresi ile ilişkilerinin dağılımı

Kİ Blast Oranı (%)	n	Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	Sağkalım Süresi(ay)	
					r	p-değeri
1.İndüksiyon Sonu	16	3,79±7,22	2 [0-3,88]	0-30	-0,072	0,797
2.İndüksiyon Sonu	14	1,93±2,14	1,7 [0-2,95]	0-7	-0,151	0,622
3.Blok Sonu	11	1,55±1,82	1,1 [0-2,5]	0-6	-0,406	0,244
4.Blok Sonu	9	2,89±4,78	2 [0-3,5]	0-15	-0,012	0,977
5.Blok Sonu	3	1,57±1,37	2,2 [0-.]	0-2,5	-	-

Hastanemizde tanı alan 24 hastadan 21 hastanın HKHN bilgisine ulaşılabilmiş olup toplam 8 hasta HKHN için dış merkeze yönlendirilmiş, bu hastalardan 1 tanesi hem relaps öncesi hem de relaps sonrası HKHN için dış merkeze yönlendirilmiştir. Hastalardan biri infant AML nedenli refrakter AML olarak değerlendirilip CD33+ olduğundan HKHN öncesi hedefe yönelik tedavi alırken dış merkezde sepsis nedeni ölmüş ve HKHN yapılamamıştır. Hastaların bilgilerine hastane bilgi sistem kayıtları, telefon, e-nabız üzerinden ulaşılmıştır.

Tarafımızca tanı konan bir hasta, dış merkezde tedavi sonrası HKHN yapılmış ve genel sağkalım süresi 83 aydır. Bir diğer hasta tarafımızda aldığı tedavi sonrası HKHN yapılmış ve genel sağkalım süresi 68 aydır. Bir hasta da kompleks karyotipe bağlı yüksek risk olarak değerlendirilmiş ve HKHN yapılmış olup olaysız sağkalımı 68 ay iken relaps olmuş, relaps sonrası tekrar HKHN yapılmıştır. Hastanın relaps sonrası sağkalım süresi 8 aydır. Bir hastanın tedavisi hastanemizde tamamlanıp tam remisyon ile HKHN'ye yönlendirilmiş ve genel sağkalım süresi 37 aydır. Başka bir hastanın tedavisi hastanemizde tamamlanıp tam remisyon ile HKHN'ye yönlendirilmiş ve genel sağkalım süresi 30 aydır. Bir hasta orta risk grubu iken birinci indüksiyonda kemik iliği blast oranı %30 olduğundan yanıtızsız olarak değerlendirilerek, yüksek risk grubu kabul edilip tedavisine devam edilmiş ve 3. Blok sonrası tam remisyona ulaşılarak HKHN yapılmış ve genel sağkalım süresi 10 aydır. Bir hasta tedavi bitiminde tam remisyon ile HKHN'ye yönlendirilmiş ve genel sağkalım süresi 9 aydır. Bir hasta orta risk grubunda değerlendirilerek tedavi olup tanı başlangıcından 25 ay

sonra relaps olmuştur. HKHN için yönlendirilmiş ve relaps sonrası sağkalım süresi 46 aydır. Relaps olmadan HKHN yapılan hastaların medyan genel sağkalım süresi 33,5 aydır. İlk remisyonunda kök hücre nakli olan ve olmayan hastaların sağkalım durumuna göre aralarında anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir. Tablo 4.14'te hastaların HKHN ile sağkalım durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların HKHN ile sağkalım durumuna göre dağılımı

İlk Remisyonunda HKHN	Son Durum		p-değeri
	Ex	Sağ	
Hayır	4 (30,8)	9 (69,2)	0,131
Evet	0 (0)	8 (100)	

Hastaların 5'inde tedavi komplikasyonu olarak tifilit izlenmiştir. Sağkalım süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0,03). Tedaviye bağlı komplikasyonlara göre sağkalım süreleri Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Tedaviye bağlı komplikasyonlara göre sağkalım süreleri

Tedavi Komplikasyonu n (%)			Sağkalım Süresi(ay)			p-değeri
			Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	
Tifilit	Yok	7 (58,3)	38,43±16,22	34 [25-53]	24-68	0,003
	Var	5 (41,7)	8±2,55	9 [7-10]	4-10	
Papil Ödem	Yok	11 (91,7)	25±20,57	24 [9-35]	4-68	-
	Var	1 (8,3)	34			
İntussepsiyon	Yok	11 (91,7)	27,73±19,46	25 [10-35]	7-68	-
	Var	1 (8,3)	4			
Port Trombüsü	Yok	10 (83,3)	28,9±20,3	27,5 [9-35]	4-68	-
	Var	2 (16,7)	10±0			
Plevral Efüzyon	Yok	10 (83,3)	29,5±19,56	27,5 [10-35]	7-68	-
	Var	2 (16,7)	7±4,24	7 [4-10]	4-10	

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Hastanemizde tanı alan 24 hastadan, 20 hastanın relaps olmadığı bilgisine ulaşılmış olup, 4 hastada relaps izlenmiştir. Relaps olan hastaların ortalama Hgb değeri

8,18±2,24 gr/dl olup, en düşük 6,2 g/dl, en yüksek 11,4 g/dl olarak değerlendirilmiştir. Trombosit sayısı ortalama 88000±100375/mm³, en düşük trombosit sayısı 15000/mm³, en yüksek 236000/mm³ olarak değerlendirilmiştir. Ortalama lökosit sayısı 6368±7126/mm³, en düşük 1370/mm³ en yüksek 16880/mm³ olarak değerlendirilmiştir. Hastaların kemik iliği yaymasında blast oranı ortalama %57,5±37,75 olup, en düşük %20, en yüksek %90 blast oranı mevcuttur. Relaps sonrası sağ kalım süresi ortalama 16,75±19,55 aydır. Relaps olup yaşayan hastaların sağkalım süresi ortalaması 21±21,94 aydır. Relaps sonrası 1 hasta 5. ayda ölmüştür. En uzun sağkalım süresi 46 aydır. Hastaların relaps sonrası laboratuvar sonuçlarının sağkalım durumuna göre dağılımı Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların relaps sonrası laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Parametreler	Sağkalım Durumu	n	Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max
Relaps Hgb (gr/dl)	Sağ	3	8±2,69	7,6 [6,2-11,4]	6,2-11,4
	Ex	1	8	8[8-8]	8-8
	Toplam	4	8,18±2,24	7,55 [6,53-10,45]	6,2-11,4
Relaps Plt (/mm ³)	Sağ	3	97333±120790	41000 [15000-236000]	15000-236000
	Ex	1	60000±	60000 [60000-60000]	60000-60000
	Toplam	4	88000±100376	50500 [21500-192000]	15000-236000
Relaps WBC (/mm ³)	Sağ	3	6983±8597	2700 [1370-16880]	1370-16880
	Ex	1	4520±.	4520 [4520-4520]	4520-4520
	Toplam	4	6368±7126	3610 [1702,5-13790]	1370-16880
Relaps Kİ Blast Oranı (%)	Sağ	3	70±35	90 [30-90]	30-90
	Ex	1	20±.	20 [20-20]	20-20
	Toplam	4	58±38	60 [22,5-90]	20-90
Relaps Sonrası Sağkalım Süresi	Sağ	3	21±21,94	8 [8-46]	8-46
	Ex	1	5±.	5 [5-5]	5-5
	Toplam	4	16,75±19,55	8 [5,75-36,5]	5-46

Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Mann-Whitney U t testi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Relaps sonrası sağkalım durumuna göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Relaps sonrası laboratuvar değerleri Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Hastaların relaps sonrası laboratuvar sonuçlarının sağkalım durumuna göre dağılımı

Relaps Laboratuvar Parametreleri		Son Durum		p-değeri
		Ex	Sağ	
Hgb (gr/dL)	>7	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
	≤7	0 (0)	1 (100)	
Plt (/mm ³)	>20000	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
	≤20000	0 (0)	1 (100)	
WBC (/mm ³)	<100000	1 (25)	3 (75)	
	≥100000	0 (0)	0 (0)	
WBC (/mm ³)	<50000	1 (25)	3 (75)	
	≥50000	0 (0)	0 (0)	

Hastanemizde tanı konan 24 hastadan, 21 hastanın sağkalım durumuna ait verilerine ulaşılabilmiş olup 5 hasta ölmüştür. Bu hastalardan tarafımızca tedavi ve takip edilen 3 hasta mevcuttur. Tam remisyona birinci indüksiyon tedavisi sonrası ulaşan bir hastaya, ikinci indüksiyon tedavisi tifilit ve intussepsiyon nedeniyle verilememiş olup, hasta tedavi başlangıcından 60 gün sonra ölmüştür. İndüksiyon ve enfeksiyon ölümü olarak değerlendirilmiştir. Bir başka hasta tedavi başlangıcından 24 ay sonra relaps olup, relaps tedavisi sırasında ölmüştür. Relaps tedavisi sırasında hasta invajinasyon ve akciğer ödemi nedeniyle uzun süre yoğun bakımda izlenmiş olup enfeksiyona bağlı ölüm olarak değerlendirilmiştir. Bir hasta osteosarkom nedeniyle hastanemizde tedavi edilirken, sekonder AML tanısı almış olup tedavisine dış merkezde devam edilmiş ve tedavi sırasında tanıdan 6 ay sonra enfeksiyona sekonder ölmüştür. Bir hasta infant AML nedeniyle tedavi görmekte olup, ikinci indüksiyon tedavisi ve diğer bloklar sonrası kısmi remisyondayken refrakter AML olarak değerlendirilerek, CD33+ olduğundan KİT öncesi hedefe yönelik tedavi alırken dış merkezde sepsis nedeniyle tanıdan 7 ay sonra ölmüştür. Bir hasta hastanemizde AML tanısı aldıktan sonra dış merkezde tedavi görmüş olup, hastanın sistem kayıtlarından öldüğü öğrenilmiştir. Tanıdan 12 ay sonra ölmüştür. Hastanın ölüm nedeni bilgisine ulaşılamamıştır. Ölen ve yaşayan hastalar arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmiştir (p:0,011). Ölen ve yaşayan hastaların sağkalım süresine göre dağılımı Tablo 4.18’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Sağkalım sürelerinin ölen ve yaşayan hastalara göre dağılımı

Son durum	n(%)	Sağkalım Süresi (Ay)			p
		Ort±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max	
Sağ	16 (66,7)	34±22,47	32 [15-53]	8-83	0,011
Ex	5 (20,8)	10,6±8,05	7 [6-12]	4-24	
Toplam	21	28,76±22,36	24 [10-37]	4-83	

Ölüm nedenine yönelik yapılan istatistiksel incelemede, hastalarımızda enfeksiyona sekonder ölümlerde sağ ve ex hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p:0,008). Hastaların ölüm türlerine göre sağkalım durumunun karşılaştırılması Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Hastaların ölüm türlerinin sağkalım durumuna göre dağılımı

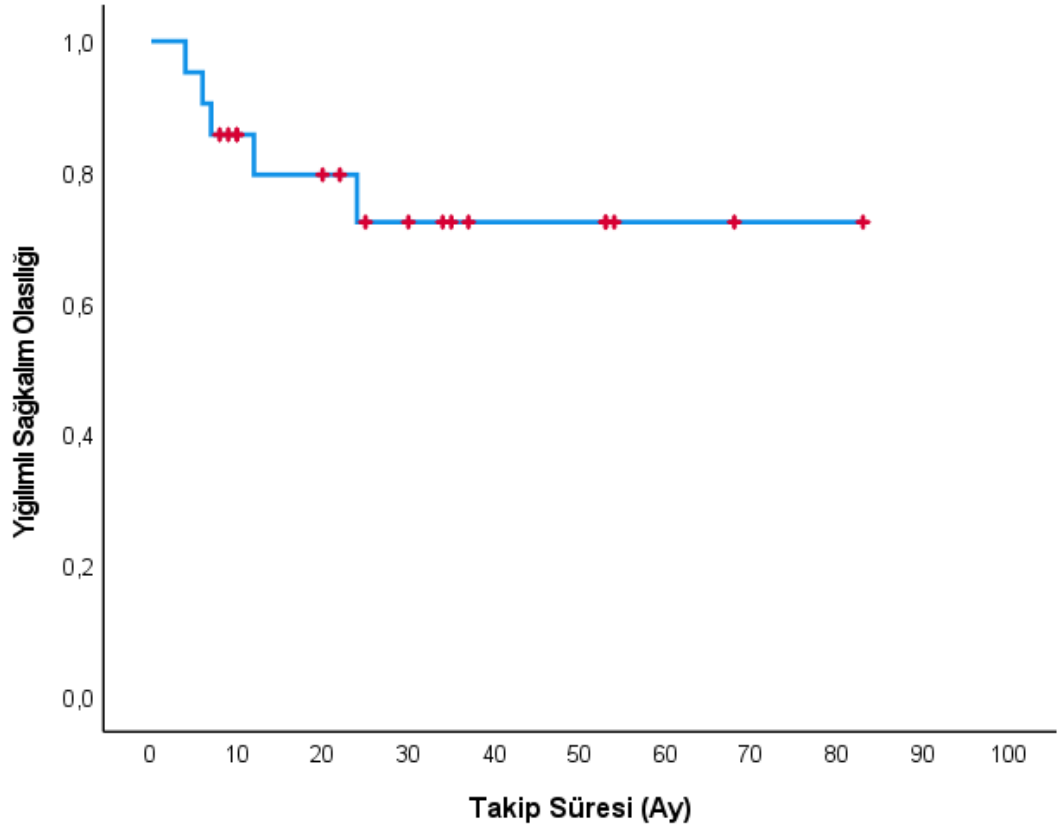
Ölüm Türü		Son Durum		p
		Ex	Sağ	
İndüksiyonda Ölüm	Hayır	4 (20)	16 (80)	0.238
	Evet	1 (100)	0 (0)	
Enfeksiyon Ölümü	Hayır	1 (5,9)	16 (94,1)	0.008
	Evet	4 (100)	0 (0)	

AML tanısı ile takip edilip tedavi verilen hastalarımızın ortalama sağkalım süresi 63,34±7,61 aydır. %95 güven aralığı (GA) 48,41 ile 78,26 ay arasında değişmektedir, bu da istatistiksel olarak ortalama sağkalım süresinin istenen aralıkta olduğunu göstermektedir. Hastaların 1. yılda sağkalım olasılığı %79,6±0,09 olup, tedavi gören hastaların %79,6±0,09’unun 1 yıl içerisinde hayatta kaldığını gösterir. 2. yılda sağkalım olasılığı %72,4±0,11, 3. yılda sağkalım olasılığı %72,4±0,11’dir. Bu, tedaviye yanıt veren hastaların ilk iki yıl içerisinde stabil bir duruma geçebileceğini ve daha sonraki yıllarda sağkalım oranının sabitlenebileceğini gösterir. Tablo 4.20’de hastaların sağkalım analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.20. Hastaların sağ kalım analizi sonuçları

Ortalama Sağkalım Süresi (ay) $\pm$SH (%95 GA)	63,34 $\pm$ 7,61 (48,41-78,26)
1. Yılda Sağkalım Olasılığı (%) $\pm$SH	79,6 $\pm$ 0,09
2. Yılda Sağkalım Olasılığı (%) $\pm$SH	72,4 $\pm$ 0,11
3. Yılda Sağkalım Olasılığı (%) $\pm$SH	72,4 $\pm$ 0,11

Hastaların yığılımlı sağkalım olasılıkları, Kaplan-Meier sağkalım analizi ile incelendiğinde hastaların tedavi başlangıcından 30 aylık süre boyunca sağkalım olasılıklarında hızlı düşüşler olduğu, ancak takip süreci ilerledikçe yaklaşık 40-50 ay sonra sağkalım olasılığının sabit kaldığı görülmüştür. Bu da tedavi başlangıcında sağkalım olasılığının hızlı düştüğü ama tedavi ve takip süresi devam ettikçe sağkalım olasılığının sabit kaldığını göstermektedir. Hastanın takipten çıktığını veya takip süresi tamamlanmadan hayatta kaldığını gösteren kırmızı işaretler Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Bu hastalar, çalışmanın sonucunu etkilemez, ancak bu hastalar hakkında sağkalım sonuçları bilinmediğinden grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Yığılımlı sağkalım olasılığı

AML hastalarının sağkalım süreleri üzerinde etkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılan Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, özellikle infant AML hastalarının ölüm olasılığı diğer hastalara göre 21,57 kat daha yüksek bulunmuştur. Sağ kalım üzerinde diğer faktörlerin önemli etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Tablo 4.21 ‘de AML hastalarının Cox regresyon analizi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.21. AML hastalarına ilişkin Cox regresyon analizi sonuçları

Bağımsız Değişkenler	β	SH (β)	p-değeri.	OR	%95 GA (OR)
Cinsiyet (Kız)	1,162	1,165	0,318	3,196	0,326-31,329
İnfant AML	3,071	1,246	0,014	21,574	1,875-248,329

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı lösemilerinin yalnızca %15-20'sini AML oluşturmaktadır. Bu nedenle AML tanılı hasta sayısı ALL'ye kıyasla daha azdır. Ülkemizde AML üzerine yapılan çalışmalar genellikle tek merkezli ve tez çalışması niteliğindedir. Bununla birlikte, dünya genelinde hem tek merkezli hem de çok merkezli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamız kapsamında, 2016-2023 yılları arasında toplam 24 hastaya AML tanısı konulmuştur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ise Kocaeli Üniversitesi'nde 80, Uludağ Üniversitesi'nde 67, Ege Üniversitesi'nde 57, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 48 ve Atatürk Üniversitesi'nde 74 hasta AML tanısı alarak çalışmalara dahil edilmiştir (Arkin Yırtımcı, 2022; Keskin, 2019; Tachsin, 2023; Terzioğlu Öztürk, 2018; Toprak, 2019).

AML bimodal dağılım göstererek, yaşamın ilk 2 yılında ve adolesan dönemde sıklığında artma görülür (Redner ve Kessel, 2022). Çalışmamızda 2 yaşından küçük hasta sayısı 6 (%25), 2-10 yaş hasta sayısı 8 (%33,3), 10 yaş üstü hasta sayısı 10'dur (%41,7). Çalışmamızdaki veriler ile literatür bilgileri örtüşmektedir. Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada 48 olgunun yaş ortalaması, $8,1\pm 5,5$ yıl olarak bulunmuştur (Toprak, 2019). Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı araştırmada ortalama tanı yaşı $7,39\pm 4,72$ yıldır (Böncüoğlu, 2018). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı $7,69\pm 5,53$ yıl bulunmuş ve yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

AML kızlarda ve erkeklerde aynı oranda görülür (Anak ve Uysalol, 2012). Çalışmamızda 12 erkek (%50) ve 12 kız (%50) hasta bulunmakta ve erkek/kız oranı 1:1 olarak bulunmuştur. Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada, 22 erkek (%51,2) ve 21 kız (%48,8) hasta yer almış olup, erkek/kız oranı 1,04 olarak tespit edilmiştir (Böncüoğlu, 2018). Amerika Birleşik Devletleri Kanser İstatistik Tarama Verilerine (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015) göre AML, her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (Liu ve ark., 2024). Çalışmamızdaki veriler yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Başvuru sırasında en sık şikayetler solukluk (n=6, %30) ve ateş (n=6, %30) olarak kaydedilmiştir. Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada ise başvuru sırasında en sık şikayetlerin halsizlik (n=44, %29) ve ateş (n=34, %22) olduğu tespit edilmiş (Tachsın, 2023). Güneş A. M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada en sık şikâyet 27 hastada (%40,30) halsizlik ve 24 hastada (%35,80) ateş olarak saptanmış (Arkın Yırtımcı, 2022). Baytan B. ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada, en sık görülen şikayetler solukluk-halsizlik (n=44, %88) ve ateş yüksekliği (n=43, %86) olarak bulunmuş (Baytan, 2011). Literatür bilgileri ve yapılan çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında başvuru şikayetleri benzerlik göstermektedir.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, en sık fizik muayene bulguları solukluk (%28) ve hepatomegali/splenomegali (%25) olarak tespit edilmiş (Tachsın, 2023). Güneş A. M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada, en sık görülen bulgular hepatomegali (%26,9) ve splenomegali (%25,4) olarak tespit edilmiş (Arkın Yırtımcı, 2022). Karbuz A. ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada, en sık görülen bulgular solukluk (%73) ve hepatomegali (%53) olarak belirlenmiş (Karbuz ve ark., 2017). Çalışmamızda en sık rastlanan fizik muayene bulgusu solukluk olarak tespit edilmiştir (n:14, %66,7). Çalışmamızdaki veriler, literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çin’de 2023 yılında gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada ilk tanı anındaki medyan lökosit değeri 21400 (9700-47700) /mm³ olarak bulunmuştur (Guo ve ark., 2023). Karapınar D. Y. ve arkadaşlarının 2019’da yaptığı çalışmada ilk tanı anındaki medyan lökosit değeri ise 18530/mm³ bulunmuştur (Keskin, 2019). Bizim çalışmamızda ilk tanı anındaki medyan lökosit değeri 12700 (4290-30530) /mm³ olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ilk tanı anında hiperlökositozun (WBC≥100000/mm³) olması ile indüksiyon tedavisi sırasında yaşanan ölümler arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Bu nedenle hiperlökositoz kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Zeller ve ark., 2017). Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada olguların %9’unun lökosit sayısı 50000-100000/mm³ arasında, %11,6’sının ise 100000/mm³’ün üzerinde bulunmuştur. Lökosit sayısı ≥50000/mm³ olan hastaların olaysız sağkalımı düşük bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Böncüoğlu, 2018). Çalışmamızda lökosit sayısı ≥100000/

mm³ olan hasta sayısı 1 (%4,3), lökosit sayısı $\geq 50000/\text{mm}^3$ olan hasta sayısı 2 (%8,7) olup, lökosit sayısı yüksek olan hastalarımızın hepsi şu an yaşamaktadır. Hastaların sağkalım süresi ve sağkalım durumu ve lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Güneş A. M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada tanı sırasındaki ortalama hemoglobin değeri $8,89 \pm 1,97$ g/dL, Yıldırım Z. K. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada ise tanı sırasındaki ortalama hemoglobin değeri 8 g/dL (3,4-15,2 g/dl), Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada tanı sırasındaki ortalama hemoglobin değeri 8,2 g/dL' idi (Arkın Yırtımcı, 2022; Böncüoğlu, 2018; Terzioğlu Öztürk, 2018). Bizim çalışmamızda ortalama hemoglobin değeri $7,59 \pm 2,22$ g/dL olarak tespit edilmiş olup literatürle uyum göstermektedir. Literatürde ve bizim çalışmamızda hemoglobin değeri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Güneş A. M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada ilk tanı anındaki ortanca trombosit değeri $58000/\text{mm}^3$ ($4470-1435000/\text{mm}^3$) olarak bulunmuştur (Arkın Yırtımcı, 2022). Vietnam' da 2020'de yapılan bir çalışmada ortanca trombosit değeri $65250 \pm 70200/\text{mm}^3$ olarak bulunmuş (Kiem Hao ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ortanca trombosit değeri 60200 (12000-125000) /mm³ olarak bulunmuştur. Literatürdeki veriler ve yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda da ilk tanı anındaki trombosit değeri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Güneş A. M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada ilk tanı anındaki LDH medyan değeri 544 IU/L (150-3617 IU/L), ürik asitin medyan değeri 4,2 mg/dl (1,1-14,6 mg/dl) bulunmuştur (Arkın Yırtımcı, 2022). Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada LDH ortalama değeri $1023,1 \pm 648,4$ IU/L (200-2600 IU/L), ürik asit ortalama değeri $4,7 \pm 2,7$ mg/dL (0,9-13,7mg/dL) ve sedimentasyon ortalama değeri $89,1 \pm 44,4$ mm/s (5-150mm/sa) olarak bulunmuş (Böncüoğlu, 2018). Çalışmamızda LDH ortalama değeri 699 ± 511 IU/L (190-2211 IU/L), ürik asit ortalama değeri $4,26 \pm 2$ mg/dL (1,3-8,6mg/ dL) ve sedimentasyon ortalama değeri $60,9 \pm 43,77$ mm/ sa (3-145mm/ sa) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki ortanca

değerler ise LDH 586 IU/L (340-736), ürik asit 3,8 mg/ dL(3-5,48) sedimentasyon 54 mm/sa (21-101) olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarla verilerimiz uyumlu olup, diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da sağkalım süresi ile veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda, 4 hastada DİC tablosu görülmüşken, hastaların 15'inde d-dimer düzeyi 1000 üzerinde bulunmuştur. Literatürde genel olarak DİK tablosu APL ile açıklansa bile, çalışmamızda APL dışında da hastaların bir kısmında normalin 2 katı kadar görülmesi enflamasyon lehine yorumlanmıştır (Hamaguchi ve ark., 1991).

Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada kemik iliğindeki ortalama blast oranı $59,9 \pm 25,1$ (%7-99), ortanca değer %61 olarak bulunmuş (Toprak, 2019). 2020'de Çin'de yapılan bir çalışmada tanı anında kemik iliği ortanca blast oranı %70 (%0-100) olarak bulunmuş (Xu ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda tanı anında kemik iliği ortalama blast oranı 66 ± 33 iken, ortanca blast oranı %80 (%0-100) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki veriler literatür verileri ile örtüşmekte olup, sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, en sık görülen alt gruplar M3 (%23,8), M2 (%20) ve M7 (%15) olarak tespit edilmiştir (Tachsın, 2023). Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, en sık görülen alt gruplar M3 (%22,7, 10 hasta), M2 (%20,5, 9 hasta) ve M4 (%20,5, 9 hasta) olarak belirlenmiştir (Toprak, 2019). Çalışmamızda 22 hastadan, en sık alt grup 14 hasta (%63,8) ile sınıflandırılmayan tipti. Diğer alt gruplardan 2 hasta M4 (%9,1), 2 hasta M7 (%9,1) idi. Auer rod içeren hasta sayısı 5 (%21,7) idi. Bunların 2 si M3 FAB alt grubundayken, 1 hasta M2 alt grubu, 2'si sınıflandırılmayan grupta idi. Çalışmamızda literatür verilerinin aksine FAB sınıflamasına göre en sık görülen alt tip sınıflandırılmayan tiptir.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, en yüksek oranlarda bulunan immünofenotipleme markerları CD33 (%81,2), CD13 (%48,7) ve CD41 (%11,3) olarak tespit edilmiştir (Tachsın, 2023). Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, en yüksek oranlarda tespit edilen immünofenotipleme markerları CD13 (%71,4), CD33 (%66,6) ve HLA-DR (%64,2) olarak rapor edilmiştir

(Toprak, 2019). Bizim çalışmamızda CD33 (%95,2), CD13 (%61,9) ve HLA-DR (%57,1) idi. Çalışmamızdaki veriler ile literatür verileri örtüşmektedir. AML' de CD117 (c-Kit), lösemi kolonileri oluşturabilen ve hastalığı sürdürebilen CD34 pozitif kök hücrelerde baskın olarak ifade edilir. Ayrıca, CD117 ekspresyonu normal kemik iliğiyle karşılaştırıldığında AML blastlarında önemli ölçüde daha yüksektir ve AML blastlarının yaklaşık üçte biri CD117 ve SCF (Stem Cell Factor)'yi birlikte bulundurur bu da SCF tarafından CD117'nin otokrin ve parakrin uyarılmasının AML patogenezinde birincil bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Hassan, 2009). Bizim çalışmamızda da, CD117 pozitif hastaların hiçbiri ölmemiş, ölen 5 hasta da CD117 negatiftir. CD117 pozitif hastaların sağkalım durumu ile CD117 negatif hastaların sağkalım durumu arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur ($p:0,045$). Aynı zamanda CD117 pozitif hastaların sağkalım süresi ($44,25 \pm 14,85$ ay) de CD117 negatif hastaların sağkalım süresine ($14,45 \pm 9,55$ ay) göre daha uzun çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$). CD117 pozitif hastaların sağkalımlarının daha yüksek olması, uygulanan tedavinin hedef moleküllerinden biri olduğu anlamına gelebilir.

2011'de yapılan bir çalışmada tanı anında blastların yüzeyinde CD64 ekspresyonu olan hastaların genel sağ kalım süreleri önemli ölçüde daha kısa bulunmuş ($p=0,005$) ve medyan sağ kalım süreleri yaklaşık 9 ay olarak saptanmıştır. CD64 negatif hastalarda medyan sağ kalım süresine ulaşılammış. Benzer şekilde, CD64 pozitif hastalarda olaysız sağ kalım (EFS) süreleri önemli ölçüde daha kısa bulunmuştur ($p=0,004$) (Albitar ve ark., 2011). Çalışmamızda, CD64 pozitif olan 8 hastada (%38,1) sağkalım süresi ortalama $15 \pm 13,47$ ayken, CD64 negatif olan 13 hastada (%61,9) ortalama sağkalım süresi $34 \pm 18,79$ aydır. Ortalama sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında, CD64 pozitif olan Hastaların sağkalım süresi daha kısa bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p:0,017$). Verilerimiz ile literatürdeki CD64 pozitifliğinin prognozu kötüleştirdiği bilgileri örtüşmektedir.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada 26 hasta (%32,5) orta risk grubunda, 39 hasta (%48,8) standart risk grubunda, 12 hasta (%15) kötü risk grubunda bulunmuş. Geriye kalan 3 hastanın (%3,8) hastanın risk grubu bilgisine ulaşılammış (Tachsın, 2023). Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 14 hasta

(%32,6) standart risk grubunda, 15 hasta (%34,9) orta risk grubunda, 11 hasta (%25,6) yüksek risk grubunda bulunmuş olup 3 hastanın (%7) risk grubuna ulaşılammış (Böncüoğlu, 2018). Çin’de 2022’ de yapılan bir çalışmada 653 hasta (%37,1) orta risk grubunda, 848 hasta (%48,1) standart risk grubunda, 261 hasta (%14,8) yüksek risk grubunda bulunmuş (Liao ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda, 4 hasta (%20) standart risk grubunda, 11 hasta (%55) orta risk grubunda, 5 hasta (%25) yüksek risk grubunda bulunmuştur. Verilerimiz verilen literatür örneklerinde olduğu gibi bazılarıyla örtüşürken, bazı kaynaklara göre yüksek risk grubundaki hasta sayısı, çalışmamızda daha fazla tespit edilmiştir. Orta risk grubumuzun yüksek oranda bulunması, AML protokollerinde çalışılması gereken genetik testlerin sayısının fazla olması ve standart ya da yüksek riske sokan mutasyonların tam anlamıyla çalışılamaması nedeniyle hastaların orta riskte kalması olabilir. Çalışmamızda, sağkalım durumu ve süresi, risk grubu ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Güneş A. M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada MSS tutulumu olan hasta sayısı 8 (%11,9) olarak bulunmuş (Arkın Yırtımcı, 2022). Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 5 hastada (%12,2) MSS tutulumu saptanmış (Böncüoğlu, 2018). Çin’de 2022 yılında yapılan bir çalışmada MSS tutulumu olan 141 hasta (%8) saptanmıştır (Liao ve ark., 2022). Çalışmamızda MSS tutulumu açısından değerlendirildiğinde 19 hasta içerisinde 1 hasta (%5,3) MSS tutulumu olarak değerlendirilmiştir. Hasta, infant AML tanısı ile AML-BFM-2019 protokolü birinci indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyona ulaşmış ancak intussepsiyon ve tifilit nedeniyle ikinci indüksiyon tedavisi verilememiş ve tedavi başlangıcının 4. ayında yoğun bakım ünitesinde ölmüştür. Çalışmamızda, literatürdeki verilere kıyasla daha düşük oranlarda MSS tutulumu tespit edilmiştir. Bu durum, hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sekonder AML çocukluk çağında görülen en sık sekonder malignitelerden biridir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. ABD’de Hossain ve arkadaşlarının 2015 yılında SEER verileriyle yaptığı çalışmada, DSÖ sınıflamasına göre en yüksek mortalite oranına sahip hastalar tedaviye sekonder AML hastaları olarak belirlenmiştir (Hossain ve ark., 2015). Bu hastalarda AML tedavisinde ilk remisyon sonrası HKHN

planlanmalıdır (Creutzig ve ark., 2012). Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada 3 hastada (%6) tedaviye sekonder AML saptanmış ve 2 hasta ölmüştür (Toprak, 2019). Çalışmamızda hastalardan 1'inde (%4,2) akciğer metastazlı osteosarkoma sekonder AML tanısı konmuştur. Hasta başka merkeze HKHN için yönlendirilmiş fakat yapılamadan ölmüştür. Sekonder AML görülme oranı beklenen oranda olmuştur.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada Down sendromu tanılı 12 hasta (%13,8) mevcuttu. Bu hastalardan 2'sinde (%16,6) indüksiyon ölümü meydana geldiği tespit edilmiştir. Down sendromu olmayan 68 hastanın 2'sinde ise indüksiyon ölümü (%2,9) görülmüştür. Down sendromlu hastalarda indüksiyon ölüm oranının daha yüksek olduğu, ancak nüks vakasına rastlanmadığı saptanmıştır (Tachsın, 2023). Çalışmamızda hastalardan 2'sinde (%8,3) Down Sendromu tanısı mevcuttu. Tedavi sonucunda ortalama sağkalım süresi Down Sendromlu hastalarda $36,5 \pm 23,33$ ay iken Down Sendromu olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi $27,95 \pm 22,76$ ay olarak bulundu. Down Sendromu tanılı hastaların sağkalım süresi, diğer hastalara göre daha uzun olarak tespit edilmiştir. Ancak, hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır. Literatür verileri ile çalışmamızda bulduğumuz veriler örtüşmemektedir. Vakalarımızda relaps olmaması literatür lehine yorumlanmıştır.

Hastaların 16'sına tanı başında yapılan intratekal uygulamada alınan BOS incelemesinde ortalama glukoz değeri $59,81 \pm 6,99$ mg/dL, ortalama protein değeri $31,69 \pm 11,31$ mg/dL bulunmuştur. İstatistiksel olarak BOS proteini ile sağkalım süresi arasında zıt yönlü zayıf ilişki bulunmuştur. Ama sağ kalım durumu ile ilişki bulunmamıştır. Tanısal BOS'taki protein ve glukoz düzeylerinin prognoz ile ilişkisine dair bir literatür bulunamamıştır. Fakat Bar ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonucunda, 327 hastadan 22'sinin (%7) HKHN öncesi değerlendirmesi sırasında BOS'ta AML tutulumuna sahip olduğu tespit edilmiştir (Bar ve ark., 2015). Çalışmada, yüksek WBC ve hastalığın durumu ile CNS tutulumunun ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle, remisyon durumundaki (CR) hastalarda BOS'ta tutulum oranı %2 iken, relaps durumundaki hastalarda bu oran %19'a çıkmaktadır. Bu durum, BOS'taki protein ve glukoz düzeylerinin prognostik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. CNS tutulumuna sahip hastaların, HKHN sonrası sağkalım sürelerinin daha kısa

olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bu durumun bağımsız bir faktör olmadığı; daha çok sistemik tedaviye yanıtın kötü olmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, birinci indüksiyon tedavisi sonrasında hastaların %78,9'u (n=60) tam remisyona ulaşmıştır. İkinci indüksiyon tedavisi sonrasında ise %15,7'si (n=12) daha tam remisyona girmiştir. Remisyona ulaşamayan %5,2 (n=4) hasta ise ölmüştür (Tachsin, 2023). Apak H. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada, birinci indüksiyon tedavisi sonrasında hastaların %84,1'i (n=37) tam remisyona ulaşırken, %14,9'u (n=7) remisyona ulaşamamış ve ölmüştür (Toprak, 2019). Çin'de 2022 yılında yayımlanan bir çalışmada, birinci indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyona ulaşan hasta sayısı 1355 (%76,2) olarak tespit edilirken, ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında bu sayı 1512 (%88,2) olarak belirlenmiştir (Liao ve ark., 2022). Çin'de 2020 yılında yapılan bir başka çalışmada, birinci indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyona ulaşan hasta sayısı 670 (%76,6) olarak tespit edilirken, ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyona ulaşan hasta sayısı 749 (%87,2) olarak belirlenmiştir (Xu ve ark., 2020). Çalışmamızda birinci indüksiyon tedavisini alıp tam remisyona ulaşan 15 hasta (%93,8) mevcutken, 1 hasta (%6,3) yanıtız olarak değerlendirilmiştir. Yanıtız olarak değerlendirilen hasta, orta risk grubundayken birinci indüksiyon tedavisine yanıtız olduğu için yüksek risk grubuna alınıp, ikinci blok tedavisi sonrası tam remisyona ulaşıp HKHN yapılmış ve halen yaşamaktadır. İkinci indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyona ulaşan hasta sayısı 14 (%93,3) olup, infant AML tanılı 1 hasta (%6,7) kısmi remisyon olarak değerlendirilmiş ve diğer bloklar sonrasında da kısmi remisyonda olması nedeni HKHN planlanmış ama CD33+ olan hastaya HKHN öncesi hedefe yönelik tedavi verilirken hasta sepsis nedeni ölmüştür. Infant AML tanılı başka bir hasta da birinci indüksiyon tedavisini aldıktan sonra intussepsiyon ve tifilit nedeni yoğun bakımda takibi sırasında ikinci indüksiyon tedavisini alamamış ve ölmüştür. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, birinci ve ikinci indüksiyon tedavisinde tam remisyonda olan hasta oranları daha yüksek bulunmuştur.

Yüksek riskli hastalarda, ilk remisyon döneminde tam uyumlu kardeş veya akrabadan HKHN yapılmaktadır. Relaps veya refrakter hastalık durumunda ya da tedaviye bağlı olarak gelişen ikincil AML olgularında ise remisyon sağlandıktan sonra akraba dışı vericiden nakil yapılması önerilmektedir (Ganapule ve ark., 2017). Sarper N. ve

arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada HKHN, 80 hastadan 24 hastaya (%31,5) yapılmıştır (Tachsın, 2023). Güneş A.M ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada 67 hastadan 18 hastaya (%26,9) HKHN yapılmış (Arkin Yırtımcı, 2022). Karapınar D ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada 57 hastadan 19 hastaya (%33,3) HKHN yapılmış (Keskin, 2019). Bizim çalışmamızda nakil verisine ulaşılabilen 21 hastadan 8 hasta (%38,1) HKHN için dış merkeze yönlendirilmiştir. Bu veri literatür ile benzer olup her 3 AML hastasından biri HKHN' ye gitmektedir.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada 76 hastanın %30,2'sinde relaps görülmüş (Tachsın, 2023). Güneş A.M. ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada 67 hastanın %19,4'ünde relaps görülmüştür (Arkin Yırtımcı, 2022). Yıldırım Z. K.ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 74 hastanın %25,7'sinde relaps görülmüş (Terzioğlu Öztürk, 2018). 1993-2012 yılları arasında AML tanısı alan İskandinav çocuk hastaların retrospektif olarak incelendiği 2017'de yayınlanan Karlsson ve arkadaşlarının çalışmasında, NOPHO-AML 93 protokolü ile tedavi edilen 282 hastanın 112'sinde (40%) ve NOPHO-AML 2004 protokolü ile tedavi edilen 261 hastanın 96'sında (37%) relaps gözlenmiştir (Karlsson ve ark., 2017). Çalışmamızda 20 hastanın relaps olup olmadığı bilgisine ulaşılmış olup, bunlardan 4 hastada (%20) relaps gelişmiştir. Hastaların relaps oranlarını etkileyen en önemli parametrelerden birisi takip süresidir. Çalışmamızda literatüre göre daha düşük oranlarda relaps olmasının nedeni son zamanlarda tanı konan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi olabilir. Genel sağkalım süresi en kısa hastamızın sağkalım süresi 8 aydır. Ayçiçek A. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 3 hastada (%7) relaps görülmüş, relaps oranı takip süresi kısa olduğundan daha da düşük oranda görülmüştür (Böncüoğlu, 2018).

Borgstedt-Bendixen ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada AML tanılı hastalarda abdominal komplikasyonlardan tifilit görülme sıklığı %18 olarak bulunmuş (Borgstedt-Bendixen ve ark., 2022). Altinel E. ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada AML hastalarında tifilit görülme oranı %28,5 olarak bulunmuş (Altinel ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda komplikasyon verisine ulaşılan 12 hastadan 5 hastada (%41,7) tifilit görülmüştür. Sağkalım süresi ile tifilit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p:0,03). Bu oranın çalışmamızda

yüksek çıkmasının nedeni, dış merkezde tedavi alan ya da KİT için yönlendirilen yüksek riskli hastaların bulunmasıdır. Tifilit tanısı konan hastalardan 2 tanesi ölmüş olup, ölüm oranı %40 olarak bulunmuştur.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada 30 hasta (%30) ölmüştür. İndüksiyon ölümü 4 hastada (%5), enfeksiyona sekonder ölüm 5 hastada (%6,2), relaps sonrası ölüm 5 hastada (%6,2) görülmüş (Tachsın, 2023). Apak H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada 20 hasta (%41) ölmüştür. Enfeksiyona sekonder ölen hastaların oranı %23 iken, relaps nedenli ölen hasta oranı %16 olarak bulunmuş (Toprak, 2019). Brezilya'da 2021 yılında yapılan bir çalışmada 72 hasta (%48,3) ölmüştür. Bu hastalardan %43'ü enfeksiyon nedeniyle, %41,8'i ilerleyen hastalık nedenli ölmüştür (Morais ve ark., 2021). Çalışmamızda AML tanısı tarafımızca koyulan takipli ya da takipsiz 21 hastadan, 5 hasta (%20,8) ölmüştür. İndüksiyon tedavisi sırasında 1 hasta (%4,8) tifilit ile takip edilip enfeksiyon nedeniyle ölmüştür. Enfeksiyona sekonder ölen hasta sayısı 4 (%19) olarak bulunmuştur. Hastalardan 1'i (%4,8) relaps tedavisi alırken, intussepsiyon ve akciğer ödemi nedenli yoğun bakımda takip edilmiş ve ölmüştür. İnfant AML tanılı refrakter AML olarak dış merkezde HKHN için yönlendirilen hasta, HKHN öncesi sepsis nedenli dış merkezde ex olmuştur. Osteosarkom nedenli tarafımızca takip edilirken, AML tanısı konulan bir hasta dış merkezde tedavisi sırasında sepsis nedenli ex olmuştur. Tanısı hastanemizde konulmuş fakat takip ve tedavisini dış merkezde alan bir hasta, tedavi başlangıcından 12 ay sonra ölmüş ve ölüm nedenine ve HKHN yapıp yapılmadığı bilgisine ulaşamamıştır. Literatür verileri ile çalışmamız karşılaştırıldığında, çalışmamızda ölüm oranları daha düşük iken, enfeksiyona sekonder ölüm oranı Sarper N. ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek oranda bulunmuştur. Relaps oranları yaklaşık aynı olmakla beraber literatür verileri ile örtüşmektedir.

Sarper N. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, COG AML 1031 ve MRC-AML10 protokolleri uygulanmış ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %70 olarak tespit edilmiştir (Tachsın, 2023). Karapınar D. Y. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, AML-BFM 2013, AML-BFM 2004 ve AML-BFM 98 protokolleri uygulanmış ve 3 yıllık genel sağkalım oranı tüm hastalarda %57, yalnızca AML-BFM 2013 protokolünü alan hastalarda ise %67 olarak tespit edilmiştir (Keskin, 2019). Apak

H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, AML-BFM 2012, AML-BFM 2004, AML-BFM 98, FLAG-IDA 35,4 ve MRC-AML protokolleri uygulanmış ve 3 yıllık genel sağkalım oranı %58,2 olarak tespit edilmiştir (Toprak, 2019). Yıldırım Z. K. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada, AML-BFM-2013, AML-BFM-2004 ve AML-BFM-93 protokolleri uygulanmış ve 10 yıllık genel sağkalım oranı %53 olarak tespit edilmiştir (Terzioğlu Öztürk, 2018). Macaristan'da 2012 ile 2019 yılları arasında yeni tanı konulan 92 hastaya, AML-BFM 2004 protokolü uygulanmış ve 5 yıllık genel sağ kalım %56 olarak tespit edilmiştir (Gaál ve ark., 2021). COG'un 2020'de 1097 hastada yaptığı çalışmada 3 yıllık genel sağkalım oranı %65,4 olarak bulunmuştur (Aplenc ve ark., 2020). Rasche M. ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, AML BFM araştırmalarına dahil olan 1940 hastanın 5 yıllık genel sağ kalımının, 1987-1992 yılları arasında %49 iken, 2010-2012 yılları arasında %76'ya yükseldiği bildirilmiştir (Rasche ve ark., 2018). Gamis ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, 3 yıllık genel sağkalım oranı %69,4 olarak tespit edilmiştir (Gamis ve ark., 2014). Çalışmamızda, 3 yıllık genel sağkalım oranı %72,4 olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki genel sağkalım oranı gelişmiş ülkelerdeki oranları yakalamaktadır. Bunda; 2012 sonrası tanı konan hastalara HKHN yapılması ve sağkalım süresinin artması en büyük etkindir. Çalışmamızda 30 aylık süre boyunca sağkalım olasılıklarında hızlı düşüşler olduğu, ancak takip süreci ilerledikçe yaklaşık 40-50 ay sonra sağkalım olasılığının sabit kaldığı ve plato çizdiği görülmüştür. AML hastalarının sağkalım süreleri üzerinde etkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılan Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, özellikle infant AML hastalarının ölüm olasılığı diğer hastalara göre 21,57 kat daha yüksek bulunmuştur. Hastalarımıza istatistiksel kısıtlılıklardan ve hasta sayısı azlığı nedeniyle olaysız sağkalım analizi yapılmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız kapsamında, 2016-2023 yılları arasında toplam 24 hastaya AML tanısı konulmuş olup 12 erkek (%50) ve 12 kız (%50) hasta bulunmakta ve erkek/kız oranı 1:1 olarak bulunmuştur. Ortalama tanı yaşı $7,69 \pm 5,53$ yıl bulunmuştur.

Başvuru sırasında en sık şikayetler solukluk ($n=6$, %30) ve ateş ($n=6$, %30), en sık rastlanan fizik muayene bulgusu solukluktur ($n:14$, %66,7).

İlk tanıda medyan lökosit değeri 12700 (4290-30530) /mm³, hemoglobin değeri 7,59±2,22 g/dL, trombosit değeri 60200 (12000-125000) /mm³ olarak bulunmuştur. Lökosit sayısı yüksek olan hastalarımızın hepsi şu an yaşamaktadır.

Hastaların 4'ünde DİK tablosu görülmüşken, 15 hastada d-dimer düzeyi 1000 üzerinde bulunmuştur.

Tanı anında kemik iliği ortalama blast oranı %66±33 iken, ortanca blast oranı %80 (%0-100) olarak bulunmuştur.

En sık alt grup 14 hasta (%63,8) ile sınıflandırılmayan tiptir.

İmmüfenotipik markerlardan en sık rastlananlar CD33 (%95,2), CD13 (%61,9) ve HLA-DR (%57,1) idi.

CD117 pozitif hastaların sağkalım süreleri negatif hastalara göre daha uzun bulunmuş, CD64 pozitif olan hastaların sağkalım süresi negatif olanlardan daha kısa bulunmuş olup uygulanan tedavinin hedef moleküllerinden biri olduğu anlamına gelebilir.

Hastalarımızdan 4'ü (%20) standart risk grubunda, 11'i(%55) orta risk grubunda, 5'i(%25) yüksek risk grubunda bulunmuştur.

MSS tutulumu olan 1 hasta (%5,3) mevcuttur.

Tanı anında bakılan BOS ortalama glukoz değeri 59,81±6,99 mg/dL, protein değeri 31,69±11,31mg/dL bulunmuş ve BOS proteini ile sağkalım süresi arasında zıt yönlü zayıf ilişki bulunmuştur.

Birinci indüksiyon tedavisi sonunda 15 hasta (%93,8) tam remisyonda, 1 hasta (%6,3) yanıtızken, ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında 14 (%93,3) hasta tam remisyonda, infant AML tanılı 1 hasta (%6,7) kısmi remisyonda olarak değerlendirilmiştir.

HKHN için 8 hasta (%38,1) dış merkeze yönlendirilmiştir. Tüm hastalar HKHN sonrası yaşamaktadır.

Hastalarımızdan 4'ünde (%20) relaps gelişmiş ve bu hastalardan 1'i ölmüştür.

Komplikasyon verisine ulaşılan 12 hastadan 5 hastada (%41,7) tifilit görülmüş ve sağkalım süresi ile tifilit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Hastalarımızın 5'i (%20,8) ölmüş olup, indüksiyon tedavisi sırasında 1 hasta (%4,8) tifilit nedenli ex olurken, sadece enfeksiyona sekonder ölen hasta sayısı 4'tür (%19).

Çalışmamızda, 3 yıllık genel sağkalım oranı %72,4 olarak bulunmuştur.

İnfant AML hastalarının ölüm olasılığı diğer hastalara göre 21,57 kat daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, hasta sayısının daha büyük merkezlere oranla az olması, HKHN yapılabilen bir merkez olmayışımız, bazı hastaların kendi istekleri ile dış merkezde takip ve tedavi için gitmesi ve son zamanlarda tanı alan hastalarında çalışmaya eklenmesiyle genel sağkalım oranlarının daha yüksek bulunabilecekken daha düşük olarak hesaplanması kısıtlı yönlerimizdir. Buna karşın, BOS proteini, CD117 ve CD64 parametreleri, d-dimer ve GGT değerleri ile sağkalım süreleri yönünden istatistiksel anlamlı sonuçların çıkması, tedavi açısından yeni çalışmaların yapılabileceğini ve prognoz üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abbott, B. L., Rubnitz, J. E., Tong, X., Srivastava, D. K., Pui, C. H., Ribeiro, R. C., & Razzouk, B. I. (2003). Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: A single institution's experience. *Leukemia*, 17(11), 2090–2096.

Albitar, M., Alseraihy, A., Ayas, M., Al-Jefri, A., Al-Ahmari, A., Belgaumi, A. F., Walter, C. U., Nounou, R., Khalil, S., Bakshi, N., Owaidah, T., & El-Solh, H. (2011). CD64 expression is an independent adverse prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 118(21), 3525–3525.

Altinel, E., Yarali, N., Isık, P., Bay, A., Kara, A., & Tunc, B. (2012). Typhlitis in acute childhood leukemia. *Medical Principles and Practice*, 21(1), 36–39.

Anak, S., & Uysalol, E. (2012). Acute Myelogenous Leukemia (AML). *Child*, 12(4), 153–158.

Anderson, P. M., & Lalla, R. V. (2020). Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*, 12(6), 1675.

Aplenc, R., Meshinchi, S., Sung, L., Alonzo, T., Choi, J., Fisher, B., Gerbing, R., Hirsch, B., Horton, T., Kahwash, S., Levine, J., Loken, M., Brodersen, L., Pollard, J., Raimondi, S., Kolb, E. A., & Gamis, A. (2020). Bortezomib with standard chemotherapy for children with acute myeloid leukemia does not improve treatment outcomes: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*, 105(7), 1879–1886.

Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. P., Borowitz, M. J., Calvo, K. R., Kvasnicka, H.-M., Wang, S. A., Bagg, A., Barbui, T., Branford, S., Bueso-Ramos, C. E., Cortes, J. E., Dal Cin, P., DiNardo, C. D., Dombret, H., Duncavage, E. J., Ebert, B. L., Estey, E. H., Facchetti, F., ... Tefferi, A. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 140(11), 1200–1228.

Arkın Yırtımcı, T. (2022). Akut lösemi tanısı alan çocuk olguların başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları ve tanı anı laboratuvar sonuçları ile retrospektif değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa, (Danışman: A. M. Güneş).

Babushok, D. V., & Bessler, M. (2015). Genetic predisposition syndromes: When should they be considered in the work-up of MDS? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 28(1), 55–68.

Balgobind, B. V, Zwaan, C. M., Pieters, R., & Van den Heuvel-Eibrink, M. M. (2011). The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 25(8), 1239–1248.

Bar, M., Tong, W., Othus, M., Loeb, K. R., & Estey, E. H. (2015). Central nervous system involvement in acute myeloid leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(3), 546–551.

Baytan, B. (2011). Akut miyeloblastik lösemili çocuklarda MRC-12 kemoterapi protokolü ile tedavi ve 13 yıllık izlem sonuçları. Yandal Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Buesa, (Danışman: Prof. Dr. A. M. Güneş).

Berman, J. N., & Look, A. T. (2015). Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease . In Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood 8th ed., Vol. 2, p: 1555–1613.

Bhatnagar, N., Nizery, L., Tunstall, O., Vyas, P., & Roberts, I. (2016). Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 11(5), 333–341.

Böncüoğlu, E. (2018). Akut myeloid lösemi tedavisi alan çocukların akut toksisite, genel ve olaysız sağkalımlarının değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, (Danışman: Prof. Dr. A. Ayçiçek).

Borgstedt-Bendixen, S. E., Abrahamsson, J., Ha, S.-Y., Koskenvuo, M., Lausen, B., Palle, J., Zeller, B., Hasle, H., & Løhmann, D. J. A. (2022). Abdominal complications during treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 44(5), 220–229.

Breen, K. A., Grimwade, D., & Hunt, B. J. (2012). The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 156(1), 24–36.

Brown, P., McIntyre, E., Rau, R., Meshinchi, S., Lacayo, N., Dahl, G., Alonzo, T. A., Chang, M., Arceci, R. J., & Small, D. (2007). The incidence and clinical significance of nucleophosmin mutations in childhood AML. *Blood*, 110(3), 979–985.

Buldini, B., Rizzati, F., Masetti, R., Fagioli, F., Menna, G., Micalizzi, C., Putti, M. C., Rizzari, C., Santoro, N., Zecca, M., Disarò, S., Rondelli, R., Merli, P., Pigazzi, M., Pession, A., Locatelli, F., & Basso, G. (2017). Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol. *British Journal of Haematology*, 177(1), 116–126.

Canner, J., Alonzo, T. A., Franklin, J., Freyer, D. R., Gamis, A., Gerbing, R. B., Lange, B. J., Meshinchi, S., Woods, W. G., Perentesis, J., & Horan, J. (2013). Differences in outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia for adolescent/young adult and younger patients. *Cancer*, 119(23), 4162–4169.

Chow, E. J., Liu, W., Srivastava, K., Leisenring, W. M., Hayashi, R. J., Sklar, C. A., Stovall, M., Robison, L. L., & Baker, K. S. (2013). Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: A childhood cancer survivor study report. *Pediatric Blood and Cancer*, 60(1), 110–115.

Christakopoulos, G. E., Walker, K. N., Smith, J., Takemoto, C. M., Zheng, Y., Pui, C., Ribeiro, R. C., Wang, L., Pounds, S. B., Rubnitz, J. E., & Inaba, H. (2023). Clinical characteristics and outcomes of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis managed with different cytoreductive methods. *Cancer*, 129(12), 1873–1884.

Conneely, S. E., & Rau, R. E. (2020). The genomics of acute myeloid leukemia in children. *Cancer Metastasis Reviews*, 39(1), 189–209.

Conneely, S. E., & Stevens, A. M. (2021). Acute myeloid leukemia in children: emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy. *Current Oncology Reports*, 23(2), 16.

Cooper, T., Hasle, H., & Smith, F. O. (2011). Acute myelogenous leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In P. A. Pizzo & D. G. Poplack (Eds.), *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 6th ed., p: 564–610.

Cornely, O. A., Maertens, J., Winston, D. J., Perfect, J., Ullmann, A. J., Walsh, T. J., Helfgott, D., Holowiecki, J., Stockelberg, D., Goh, Y.-T., Petrini, M., Hardalo, C., Suresh, R., & Angulo-Gonzalez, D. (2007). Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*, 356(4), 348–359.

Creutzig, U., Büchner, T., Sauerland, M. C., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Döhner, H., & Schlenk, R. F. (2008). Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years. *Cancer*, 112(3), 562–571.

Creutzig, U., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Gibson, B., Dworzak, M. N., Adachi, S., de Bont, E., Harbott, J., Hasle, H., Johnston, D., Kinoshita, A., Lehrnbecher, T., Leverger, G., Mejstrikova, E., Meshinchi, S., Pession, A., Raimondi, S. C., Sung, L., Stary, J., Zwaan, C. M., ... Reinhardt, D. (2012). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 120(16), 3187–3205.

Creutzig, U., Zimmermann, M., Bourquin, J.-P., Dworzak, M. N., Fleischhack, G., Graf, N., Klingebiel, T., Kremens, B., Lehrnbecher, T., von Neuhoff, C., Ritter, J., Sander, A., Schrauder, A., Stackelberg, A. von, Stary, J., & Reinhardt, D. (2013). Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*, 122(1), 37–43.

de Haas, V., Ismaila, N., Advani, A., Arber, D. A., Dabney, R. S., Patel-Donnelly, D., Kitlas, E., Pieters, R., Pui, C.-H., Sweet, K., & Zhang, L. (2019). Initial diagnostic work-Up of acute leukemia: ASCO clinical practice guideline endorsement of the

college of american pathologists and american society of hematology guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(3), 239–253.

De Rooij, J., Zwaan, C., & Van den Heuvel-Eibrink, M. (2015). Pediatric AML: From biology to clinical management. *Journal of Clinical Medicine*, 4(1), 127–149.

de Thé, H., Pandolfi, P. P., & Chen, Z. (2017). Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for oncoprotein-targeted cure. *Cancer Cell*, 32(5), 552–560.

Dostalova Merkerova, M., Krejcik, Z., Szikszai, K., & Kundrat, D. (2020). Circular RNAs in hematopoiesis with a focus on acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 5972.

Dusenbery, K. E., Howells, W. B., Arthur, D. C., Alonzo, T., Lee, J. W., Kobrinsky, N., Barnard, D. R., Wells, R. J., Buckley, J. D., Lange, B. J., & Woods, W. G. (2003). Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25(10), 760–768.

Fisher, B. T., Kavcic, M., Li, Y., Seif, A. E., Bagatell, R., Huang, Y.-S., Zaoutis, T., Torp, K., Leckerman, K. H., & Aplenc, R. (2014). Antifungal prophylaxis associated with decreased induction mortality rates and resources utilized in children with new-onset acute myeloid leukemia. *Clinical Infectious Diseases*, 58(4), 502–508.

Gaál, Z., Jakab, Z., Kárai, B., Ujfalusi, A., Petrás, M., Kállay, K., Kelemen, Á., Simon, R., Kriván, G., Kovács, G. T., Kiss, C., & Szegedi, I. (2021). Recent advances in the management of pediatric acute myeloid leukemia report of the hungarian pediatric oncology-hematology group. *Cancers*, 13(20), 5078.

Galera, P. K., Jiang, C., & Braylan, R. (2019). Immunophenotyping of acute myeloid leukemia. p: 281–296.

Gamis, A. S., Alonzo, T. A., Meshinchi, S., Sung, L., Gerbing, R. B., Raimondi, S. C., Hirsch, B. A., Kahwash, S. B., Heerema-McKenney, A., Winter, L., Glick, K., Davies, S. M., Byron, P., Smith, F. O., & Aplenc, R. (2014). Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III children's oncology group trial AAML0531. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27), 3021–3032.

Ganapule, A., Nemani, S., Korula, A., Lakshmi, K. M., Abraham, A., Srivastava, A., Balasubramanian, P., George, B., & Mathews, V. (2017). Allogeneic stem cell transplant for acute myeloid leukemia: Evolution of an effective strategy in India. *Journal of Global Oncology*, 3(6), 773–781.

Ganzel, C., Becker, J., Mintz, P. D., Lazarus, H. M., & Rowe, J. M. (2012). Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Reviews*, 26(3), 117–122.

Gibson, B. E. S., Webb, D. K. H., Howman, A. J., De Graaf, S. S. N., Harrison, C. J., & Wheatley, K. (2011). Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid

Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *British Journal of Haematology*, 155(3), 366–376.

Guo, B. Y., Wang, Y., Li, J., Li, C. F., Feng, X. Q., Zheng, M. C., Liu, S. X., Yang, L. H., Jiang, H., Xu, H. G., He, X. L., & Wen, H. (2023). [Clinical features and prognosis of core binding factor acute myeloid leukemia children in South China: a multicenter study]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics*, 61(10), 881–888.

Hamaguchi, M., Morishita, Y., Takahashi, I., Ogura, M., Takamatsu, J., & Saito, H. (1991). FDP D-dimer induces the secretion of interleukin-1, urokinase-type plasminogen activator, and plasminogen activator inhibitor-2 in a human promonocytic leukemia cell line. *Blood*, 77(1), 94–100.

Hasle, H. (2014). A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *British Journal of Haematology*, 166(1), 23–33.

Hasle, H., Mellemaard, A., Nielsen, J., & Hansen, J. (1995). Cancer incidence in men with klinefelter syndrome. *British Journal of Cancer*, 71(2), 416–420.

Hassan, H. T. (2009). c-Kit expression in human normal and malignant stem cells prognostic and therapeutic implications. *Leukemia Research*, 33(1), 5–10.

Ho, P. A., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Pollard, J., Stirewalt, D. L., Hurwitz, C., Heerema, N. A., Hirsch, B., Raimondi, S. C., Lange, B., Franklin, J. L., Radich, J. P., & Meshinchi, S. (2009). Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 113(26), 6558–6566.

Hossain, M. J., Xie, L., & Caywood, E. H. (2015). Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiology*, 39(5), 720–726.

Johnston, D. L., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Lange, B. J., & Woods, W. G. (2012). Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 58(4), 519–524.

Karbu, A., Yarı, N., Işı, P., Bay, A., Kara, A., & Tu, B. (2017). Acute leukemia patients: A single center experience. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 1, 19–26.

Karlsson, L., Forestier, E., Hasle, H., Jahnukainen, K., Jónsson, Ó. G., Lausen, B., Norén Nyström, U., Palle, J., Tierens, A., Zeller, B., & Abrahamsson, J. (2017). Outcome after intensive reinduction therapy and allogeneic stem cell transplant in paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 178(4), 592–602.

Keskin, G. (2019). Akut myeloid lösemili çocuk hastaların tedavileri ve prognozlarının değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir (Danışman: Prof. Dr. D. Y. Karapınar).

Khoury, H., Dalal, B. I., Nantel, S. H., Horsman, D. E., Lavoie, J. C., Shepherd, J. D., Hogge, D. E., Toze, C. L., Song, K. W., Forrest, D. L., Sutherland, H. J., & Nevill, T. J. (2004). Correlation between karyotype and quantitative immunophenotype in acute myelogenous leukemia with t(8;21). *Modern Pathology*, 17(10), 1211–1216.

Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J. K. C., Chen, W., Chen, X., Chng, W.-J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N. C. P., De Jong, D., Elghetany, M. T., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719.

Kiem Hao, T., Van Ha, C., Huu Son, N., & Nhu Hiep, P. (2020). Long-Term outcome of childhood acute myeloid leukemia: a 10-year retrospective cohort study. *Pediatric Reports*, 12(1), 8486.

Klein, K., Kaspers, G., Harrison, C. J., Beverloo, H. B., Reedijk, A., Bongers, M., Cloos, J., Pession, A., Reinhardt, D., Zimmerman, M., Creutzig, U., Dworzak, M., Alonzo, T., Johnston, D., Hirsch, B., Zapotocky, M., De Moerloose, B., Fynn, A., Lee, V., ... Gibson, B. (2015). Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: results from an International retrospective study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(36), 4247–4258.

Klusmann, J.-H., Creutzig, U., Zimmermann, M., Dworzak, M., Jorch, N., Langebrake, C., Pekrun, A., Macakova-Reinhardt, K., & Reinhardt, D. (2008). Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*, 111(6), 2991–2998.

Kongstad, C., Mikkelsen, T. S., & Hvas, A.-M. (2020). Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: A systematic review. *Pediatric Hematology and Oncology*, 37(5), 390–411.

Lagunas-Rangel, F. A., Chávez-Valencia, V., Gómez-Guijosa, M. Á., & Cortes-Penagos, C. (2017). Acute myeloid leukemia-genetic alterations and their clinical prognosis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 11(4), 328–339.

Liao, X., Fang, J., Zhou, D., & Qiu, K. (2022). CEBPA are independent good prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Hematological Oncology*, 40(2), 258–268.

Liesveld, J. L., & Lichtman, M. A. (2021). Acute myelogenous leukemia. In K. Kaushansky, J. T. Prchal, L. J. Burns, M. A. Lichtman, M. Levi, & D. C. Linch (Eds.), *William's hematology* (10th ed.). McGraw Hill Professional.

Liu, S., Hu, B., & Zhang, J. (2024). Epidemiological characteristics and influencing factors of acute leukemia in children and adolescents and adults: a large population-based study. *Hematology*, 29(1).

- Loken, M. R., Alonzo, T. A., Pardo, L., Gerbing, R. B., Raimondi, S. C., Hirsch, B. A., Ho, P. A., Franklin, J., Cooper, T. M., Gamis, A. S., & Meshinchi, S. (2012). Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood*, 120(8), 1581–1588.
- Mehta, A. K., & Langston, A. A. (2009). Use of posaconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Expert Review of Hematology*, 2(6), 619–630.
- Meshinchi, S., Alonzo, T. A., Stirewalt, D. L., Zwaan, M., Zimmerman, M., Reinhardt, D., Kaspers, G. J. L., Heerema, N. A., Gerbing, R., Lange, B. J., & Radich, J. P. (2006). Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood*, 108(12), 3654–3661.
- Meshinchi, S., Woods, W. G., Stirewalt, D. L., Sweetser, D. A., Buckley, J. D., Tjoa, T. K., Bernstein, I. D., & Radich, J. P. (2001). Prevalence and prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, 97(1), 89–94.
- Montesinos, P., Lorenzo, I., Martin, G., Sanz, J., Perez-Sirvent, M. L., Martinez, D., Orti, G., Algarra, L., Martinez, J., Moscardo, F., de la Rubia, J., Jarque, I., Sanz, G., & Sanz, M. A. (2008). Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*, 93(1), 67–74.
- Morais, R. V. de, Souza, M. V. de, Silva, K. A. de S., Santiago, P., Lorenzoni, M. C., Lorea, C. F., Junior, C. G. de C., Taniguchi, A. N. R., Scherer, F. F., Michalowski, M. B., & Daudt, L. E. (2021). Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *Jornal de Pediatria*, 97(2), 204–210.
- Niemeyer, C. M., & Flotho, C. (2019). Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*, 133(10), 1060–1070.
- Niktoreh, N., Lerijs, B., Zimmermann, M., Gruhn, B., Escherich, G., Bourquin, J.-P., Dworzak, M., Sramkova, L., Rossig, C., Creutzig, U., Reinhardt, D., & Rasche, M. (2019). Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Haematologica*, 104(1), 120–127.
- Niktoreh, N., Walter, C., Zimmermann, M., von Neuhoff, C., von Neuhoff, N., Rasche, M., Waack, K., Creutzig, U., Hanenberg, H., & Reinhardt, D. (2019). Mutated WT1, FLT3-ITD and NUP98-NSD1 fusion in various combinations define a poor prognostic group in pediatric acute myeloid leukemia. *Journal of Oncology*, 2019, 1–15.
- Owen, C., Barnett, M., & Fitzgibbon, J. (2008). Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia – a review. *British Journal of Haematology*, 140(2), 123–132.

- Pedersen-Bjergaard, J. (1992). Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leukemia Research*, 16(1), 61–65.
- Pollard, J. A., Alonzo, T. A., Gerbing, R., Brown, P., Fox, E., Choi, J., Fisher, B., Hirsch, B., Kahwash, S., Getz, K., Levine, J., Brodersen, L. E., Loken, M. R., Raimondi, S., Tarlock, K., Wood, A., Sung, L., Kolb, E. A., Gamis, A., ... Aplenc, R. (2022). Sorafenib in combination with standard chemotherapy for children with high allelic ratio FLT3 /ITD+ acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *Journal of Clinical Oncology*, 40(18), 2023–2035.
- Porcu, P., Farag, S., Marcucci, G., Cataland, S. R., Kennedy, M. S., & Bissell, M. (2002). Leukocytoreduction for acute leukemia. *Therapeutic Apheresis*, 6(1), 15–23.
- Pui, C.-H., Schrappe, M., Ribeiro, R. C., & Niemeyer, C. M. (2004). Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology*, 2004(1), 118–145.
- Puumala, S. E., Ross, J. A., Aplenc, R., & Spector, L. G. (2013). Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(5), 728–733.
- Quessada, J., Cuccuini, W., Saultier, P., Loosveld, M., Harrison, C. J., & Lafage-Pochitaloff, M. (2021). Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge. *Genes*, 12(6), 924.
- Rasche, M., Zimmermann, M., Borschel, L., Bourquin, J.-P., Dworzak, M., Klingebiel, T., Lehrnbecher, T., Creutzig, U., Klusmann, J.-H., & Reinhardt, D. (2018). Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*, 32(10), 2167–2177.
- Redner, A., & Kessel, R. (2022). Acute myeloid leukemia. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 439–458.
- Render, A., & Kessel, R. (2022). Acute myeloid leukemia. In Jonathan D. Fish, Jeffrey M. Lipton, & Philip Lanzkowsky (Eds.), *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology* 7th ed., p: 439–458
- Rubnitz, J. E., Gibson, B., & Smith, F. O. (2008). Acute Myeloid Leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 55(1), 21–51.
- Rubnitz, J. E., Gibson, B., & Smith, F. O. (2010). Acute Myeloid Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(1), 35–63.
- Samborska, M., Derwich, K., Skalska-Sadowska, J., Kurzawa, P., & Wachowiak, J. (2016). Myeloid sarcoma in children – diagnostic and therapeutic difficulties. *Współczesna Onkologia*, 6, 444–448.
- Sander, A., Zimmermann, M., Dworzak, M., Fleischhack, G., von Neuhoff, C., Reinhardt, D., Kaspers, G. J. L., & Creutzig, U. (2010). Consequent and intensified

relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*, 24(8), 1422–1428.

Shimony, S., Stahl, M., & Stone, R. M. (2023). Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 98(3), 502–526.

Shimony, S., Stahl, M., & Stone, R. M. (2023b). Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 98(3), 502–526.

Sung, L., Aplenc, R., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., & Gamis, A. S. (2012). Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*, 97(11), 1770–1773.

Tachsın, I. (2023). 2001-2020 yılları arasında akut miyeloblastik lösemi tanısı almış 0-18 yaştaki hastaların tedavi sonuçlarının ve yaşam eğrilerinin geriye dönük değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kocaeli, (Danışman: Prof. Dr. N. Sarper).

Tarlock, K., Zhong, S., He, Y., Ries, R., Severson, E., Bailey, M., Morley, S., Balasubramanian, S., Erlich, R., Lipson, D., Otto, G. A., Vergillo, J.-A., Kolb, E. A., Ross, J. S., Mughal, T., Stephens, P. J., Miller, V., Meshinchi, S., & He, J. (2018). Distinct age-associated molecular profiles in acute myeloid leukemia defined by comprehensive clinical genomic profiling. *Oncotarget*, 9(41), 26417–26430.

Terzioğlu Öztürk, S. (2018). 1997-2017 yılları arasında çocuk hematoloji- onkoloji kliniğinde takip edilen akut lenfoblastik lösemi ve akut miyeloblastik lösemi tanılı olguların retrospektif analizi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erzurum, (Danışman: Doç. Dr. Z. Keskin Yıldırım).

Toprak, D. E. (2019). Çocuk hematoloji-onkoloji takibindeki akut miyeloid lösemi olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. H. Apak).

Verma, A., Lupo, P. J., Shah, N. N., Hitzler, J., & Rabin, K. R. (2023). Management of down syndrome-associated leukemias. *JAMA Oncology*, 9(9), 1283.

Xin, X., Zhu, H., Chang, Z., Feng, M., Gao, S., Hou, L., & Su, X. (2021). Risk factors and prognosis analysis of acute myeloid leukemia in children. *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 26(1), 166–172.

Xu, L.-H., Wang, J.-W., Wang, Y., & Yang, F.-Y. (2020). Hyperleukocytosis predicts inferior clinical outcome in pediatric acute myeloid leukemia. *Hematology*, 25(1), 507–514.

Yöntem, A., & Bayram, İ. (2018). Çocukluk çağında akut miyeloid lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(2), 127–135.

Zarnegar-Lumley, S., Caldwell, K. J., & Rubnitz, J. E. (2022). Relapsed acute myeloid leukemia in children and adolescents: current treatment options and future strategies. *Leukemia*, 36(8), 1951–1960.

Zeller, B., Glosli, H., Forestier, E., Ha, S., Jahnukainen, K., Jónsson, Ó. G., Lausen, B., Palle, J., Hasle, H., & Abrahamsson, J. (2017). Hyperleucocytosis in paediatric acute myeloid leukaemia – the challenge of white blood cell counts above $200 \times 10^9 /l$. The NOPHO experience 1984–2014. *British Journal of Haematology*, 178(3), 448–456.

Zwaan, C. M., Kolb, E. A., Reinhardt, D., Abrahamsson, J., Adachi, S., Aplenc, R., De Bont, E. S. J. M., De Moerloose, B., Dworzak, M., Gibson, B. E. S., Hasle, H., Leverger, G., Locatelli, F., Ragu, C., Ribeiro, R. C., Rizzari, C., Rubnitz, J. E., Smith, O. P., Sung, L., ... Kaspers, G. J. L. (2015). Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 33(27), 2949–2962.