



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

AKUT MYELOİD LÖSEMİ NEDENİYLE KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA TREOSULFAN VE BUSULFAN HAZIRLAMA
REJİMLERİNİN ETKİNLİĞİNİN VE TOKSİSİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf Sefa KARAGÜL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT

MALATYA-2025



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ NEDENİYLE KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA TREOSULFAN VE BUSULFAN HAZIRLAMA
REJİMLERİNİN ETKİNLİĞİNİN VE TOKSİSİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yusuf Sefa KARAGÜL
ORCID ID: 0009-0009-6198-4238

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT

MALATYA-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hematopoez	4
2.2. Epidemiyoloji ve Sağkalım	5
2.3. Etiyoloji ve Patogenez	6
2.4. AML’de Sitogenetik ve Moleküler Özellikler	8
2.5. Prognostik Faktörler	13
2.6. Sınıflandırma.....	15
2.7. Klinik Bulgular	16
2.9. Laboratuvar Bulguları	18
2.10. Kemik İliği Bulguları ve Tanı	19
2.11. Tedavi.....	20
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	32
KAYNAKLAR	33
EKLER.....	44
EK-1. Etik Kurul Onayı	44

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu yoğun ve zorlu süreçte her daim yanımda olan, manevi desteği ve anlayışıyla bana güç veren sevgili Aileme ve nişanlım Büşra Yurtseven'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, akademik yolculuğumda her zaman destekleyici bir duruş sergileyen değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer Elkıran'a en derin şükranlarımı sunarım. Kendisinin akademik ve idari desteği, bu çalışmayı gerçekleştirebilmemde büyük bir rol oynamıştır. Tez sürecim boyunca engin bilgi birikimi, değerli katkıları ve yönlendirmeleriyle bana yol gösteren, sabır ve anlayışıyla bu süreci daha verimli hale getiren kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Ali Erkurt ve Doç. Dr Ahmet Sarıcı'ya teşekkürlerimi sunarım. Onların rehberliği, akademik gelişimimde önemli bir katkı sağlamıştır. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman desteklerini hissettiren değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik ve kişisel gelişimime olan katkılarınız için minnettarım. Varlığı, bu süreçte motivasyonumu yüksek tutmamı sağlamıştır.

Ayrıca, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve akademik hayatı paylaşarak bu süreci daha anlamlı kılan değerli eş kıdemlerime teşekkür ederim. Dayanışmaları, paylaşımları ve destekleri, bu zorlu süreci daha keyifli ve katlanılabilir kılmıştır. Son olarak, bu çalışmada emeği geçen ve beni her aşamada destekleyen tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Yusuf Sefa KARAGÜL

ÖZET

Akut Myeloid Lösemi Nedeniyle Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Treosulfan ve Busulfan Hazırlama Rejimlerinin Etkinliğinin ve Toksisitesinin Karşılaştırılması

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), kemik iliğinde malign hematopoietik öncü hücrelerin klonal çoğalması sonucu oluşan agresif kan hücreleri kanserlerinin heterojen bir grubunu temsil eder. Lösemik hücreler, normal kan hücrelerinin üretimini bozarak zayıflık, enfeksiyon, kanama gibi belirtiler ve çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkarır. AML, yetişkinler arasında en yaygın görülen akut lösemi türüdür ve bu grup içindeki vakaların yaklaşık yüzde 80'ini kapsayarak en önemli paydayı oluşturur. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artmakta olup, tanı anındaki ortalama yaş 68-70'dir. Ayrıca, kansere bağlı ölümlerin yaklaşık yüzde 1-2'sini de kapsar. Tedavisinde kök hücre nakli küratiftir. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), yetişkinlerde çeşitli hematolojik maligniteler ve malign olmayan hastalıklar için potansiyel bir kür tedavisi olarak öne çıkmakta olup sitoredüksiyon, kemoterapi protokolünün kabul edilebilir toksisite düzeylerini aşmaması gerektiğinden, kondisyonlama rejiminin seçimi hematolojik hastalıklar için büyük bir önem taşır. Allojeneik HKHN uygulanan hematolojik malignite hastalarında optimal kondisyonlama rejimi konusunda belirsizlik bulunmaktadır ve bu rejimlerin karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyacı vardır. Bu çalışmanın amacı, iki farklı miyeloablatif kondisyonlama rejimi olan treosulfan-fludarabin ile busulfan-siklofosfamid arasındaki toksisite profillerini ve klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Araç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Ocak 2010 ile Aralık 2024 yılları arasında merkezimizde HKHN uygulanan hastaların veri ve istatistikleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. HKHN öncesinde kondisyonlama rejimi olarak treosulfan grubu ile busulfan grubu alan hastalar hastalıklarına ve yaşlarına göre bire bir oranı ile eşleştirilmiş olup bu çalışma toplam 62 hasta verisi ile yapılmıştır. Taranan hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, tanı, risk sınıfı, donör tipi, nakil öncesi tedavi yanıtı, verilen CD+34 miktarı, verilen kemoterapi rejimi, nakil tarihi, nötrofil engraftman süresi, platelet engraftman süresi, febril nötropeni gelişme durumu, hastanede yatış süresi, 100 gün içinde ölüm varlığı, akut Graft-versus-host hastalığı (GVHD)

gelişme durumu, kronik GVHD gelişme durumu, kimerizm 28.gün, kimerizm 100. gün, akut böbrek yetmezliği gelişme durumu, relaps gerçekleşme durumu, ölüm gerçekleşme durumu, ölüm tarihi, progresyonsuz sağ kalım, sinizoidal obstrüksiyon sendromu gelişme durumu, genel sağ kalım parametreleri ile araştırma yapılmıştır.

Bulgular: Bu araştırma toplam 62 hasta ile yapılmıştır. Araştırmaya katılan katılımcıların %58.1'nin erkek, %74.2'sinin AML hastası olduğu, %67.7'sinin nakil öncesi CR1 tedaviye yanıt aldığı, %69.4'ünde FEN geliştiği tespit edilmiştir. Araştırmacıların %22.6'sında relaps geliştiği, % 45.2'sinin halen yaşadığı, %11.3'ünde ABY geliştiği belirlenmiştir. Bu hastaların 27 sinde treosulfanlı rejim 35 inde busulfanlı rejim kullanılmıştır. İki rejim arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Sonuç: AML tedavisinde Treosulfan/Fludarabin/ATG ve Busulfan bazlı (BU/CY ve BU/FLUDARA/ATG) rejimlerin etkinlik ve toksisite profilleri detaylı olarak analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki rejimin de farklı hasta gruplarında başarılı bir şekilde uygulanabileceğini, ancak her bir rejimin kendine özgü avantajları ve potansiyel riskleri bulunduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Busulfan, Treosulfan

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy and Toxicity of Treosulfan and Busulfan Conditioning Regimens in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation Due to Acute Myeloid Leukemia

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) represents a heterogeneous group of aggressive blood cell cancers resulting from the clonal proliferation of malignant hematopoietic progenitor cells in the bone marrow. Leukemic cells interfere with the production of normal blood cells, leading to symptoms such as weakness, infection, and bleeding, along with various complications. AML is the most common type of acute leukemia among adults, accounting for approximately 80% of cases in this population. The incidence of the disease increases with age, with an average age of diagnosis between 68 and 70 years. It also accounts for about 1-2% of cancer-related deaths. Stem cell transplantation is considered curative in its treatment. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has emerged as a potential curative treatment for various hematological malignancies and non-malignant diseases in adults. The selection of conditioning regimens is crucial for hematological diseases, as cytoreduction and chemotherapy protocols must not exceed acceptable toxicity levels. This selection is made based on various factors, including the patient's age, disease risk, and remission status at the time of transplantation. There is uncertainty regarding the optimal conditioning regimen in patients with hematological malignancies undergoing allogeneic HSCT, highlighting the need for comparative studies of these regimens. The aim of this study is to compare the toxicity profiles and clinical outcomes of two different myeloablative conditioning regimens: treosulfan-fludarabine and busulfan-cyclophosphamide.

Materials and Methods: Data and statistics of patients who underwent allogeneic HSCT at İnönü University Turgut Özal Medical Center between January 2010 and December 2024 were analyzed retrospectively. Patients receiving treosulfan or busulfan as a conditioning regimen were matched one-to-one based on their diseases and ages, resulting in a total of 62 patients. The following parameters were examined in the screened patients: age, sex, diagnosis at the time of diagnosis, risk classification, donor type, pre-transplant treatment response, amount of CD+34 given, chemotherapy regimen

administered, transplant date, duration of neutrophil engraftment, duration of platelet engraftment, occurrence of febrile neutropenia, length of hospital stay, mortality within 100 days, occurrence of acute GVHD, occurrence of chronic GVHD, chimerism on day 28 and day 100, occurrence of acute kidney failure, relapse status, mortality status, date of death, progression-free survival, occurrence of sinusoidal obstruction syndrome, and overall survival parameters.

Results: This study was conducted with a total of 62 patients. Among the participants, 58.1% were male, 74.2% had AML, 67.7% responded to CR1 therapy prior to transplantation, and 69.4% developed febrile neutropenia. It was determined that 22.6% experienced relapse, 45.2% were still alive, and 11.3% developed acute kidney injury (AKI). Among these patients, a treosulfan-based regimen was used in 27 cases, while a busulfan-based regimen was used in 35 cases. There was no statistically significant difference between the two regimens.

Conclusion: The efficacy and toxicity profiles of Treosulfan/Fludarabine/ATG and Busulfan-based (BU/CY and BU/FLUDARA/ATG) regimens in the treatment of AML have been analyzed in detail. The findings indicate that both regimens can be successfully applied to different patient groups; however, each regimen has its unique advantages and potential risks.

Keywords: Akut Myeloid Lösemi, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Busulfan, Treosulfan

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lenfoma
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATO	: Arsenik trioksit
ATRA	: All-trans retinoik asit
DIC	: Damar içi pıhtılaşma
DSÖ-WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	: European Leukemia Net
FAB	: French-American-British
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
GVHD	: Graft-versus-host hastalığını
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HMA	: Hipometilleyici ajanlar
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KMPH	: Kronik myeloid plazma hücresi hastalığı
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
NRM	: Nüks dışı mortaliteyi
PML	: Promiyelositik lösemi
RIC	: Azaltılmış yoğunlukta kondisyonlama
sAML	: Sekonder akut miyeloid lösemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Hematopoietik farklılaşma	4
Şekil 2.2. AML’de FAB sınıflaması	16
Şekil 4.1. Busulfan veya treosulfan AML hastalarının genel sağkalımı	28



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. AML gelişimi için risk faktörleri.....	8
Tablo 2.2. AML’de sık görülen sitogenetik anomalilerin klinik korelasyonları	10
Tablo 2.3. Sitogenetik olarak normal AML’de sık görülen mutasyonlar	12
Tablo 2.4. ELN AML risk sınıflaması – 2022 revizyonu	15
Tablo 4.1. Demografik özellikler	25
Tablo 4.2. Tanımlayıcı istatistik.....	25
Tablo 4.3. Grupların karakteristik özellikleri ve klinik sonuçları	27
Tablo 4.4. AML hastalarının özellikleri treosulfan busulfan alan hastalarının özellikleri ve klinik sonuçları	27
Tablo 4.5. AML hastalarında KT rejimim ile yüz gün içinde ölüm ve sağkalım arasındaki survival ilişkisi.....	28

1. GİRİŞ

Kanser, her geçen gün artan hasta sayılarıyla günümüzün en zor tedavi edilen hastalıklarından biri olarak öne çıkmakta ve hematolojik kanserler de önemli sayıda vakaya sahiptir AML, myeloid öncül hücrelerin periferik kan, kemik iliği veya diğer hematopoetik dokularda kontrolsüz çoğalması ve ilerlemesiyle karakterize edilen agresif bir hematolojik malignitedir.

Yaşla birlikte görülme sıklığı artan AML, yetişkinler arasında en yaygın akut lösemi türüdür ve yapılan araştırmalara göre erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır (1). French-American-British (FAB) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) sınıflamaları doğrultusunda, AML tanısı almış hastaların yaklaşık üçte ikisi çeşitli mutasyonlar ve sitogenetik anomaliye göre gruplandırılmaktadır.

Hematolojik hastalık öyküsü, daha önceki kemoterapi tedavisi, tütün kullanımı gibi çevresel etkenler ile kromozomal translokasyonlar, delesyonlar ve nokta mutasyonları AML'nin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu etkenler, myeloid hücrelerin malign dönüşümüne ve "blast" adı verilen hücrelerin artışına yol açar. AML tanısı, kemik iliği aspirasyonu veya periferik kan örneklerinde %20'den fazla blast hücresi görünmesi veya kemik iliğinde tespit edilen genetik mutasyonlar ile konulmaktadır (2).

Klinik olarak, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemeleri, ateş, trombositopeniye bağlı kanamalar, anemiye bağlı semptomlar, sık enfeksiyon öyküsü, eklem ağrısı, hepatosplenomegali ve lenfadenomegali gibi bulgular görülebilir (3). Bazı hastalar asemptomatik olup yalnızca laboratuvar bulgularıyla kendini gösterirken, bazıları tümör lizis sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), trombositopeni ve koagülopatiden kaynaklanan kanama gibi acil durumlar yaşayabilir.

AML şüphesi taşıyan hastalar, hızlı bir şekilde ileri tanı ve tedavi yöntemleri için kapsamlı bir merkeze yönlendirilmelidir. Hematolojik hastalık öyküsü, geçmişteki kemoterapi, tütün kullanımı gibi risk faktörleri sorgulanmalı ve eşlik eden hastalıklar değerlendirilmelidir. Kemoterapiye toleransı değerlendirmek amacıyla hastanın performans durumu (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) analiz edilmelidir. Periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile birlikte floresan in situ hibridizasyon (FISH), genetik incelemeler, immünohistokimya ve doku tipleme planlanmalıdır. AML tanısı almış hastalarda tam remisyon (kan veya kemik iliğinde <%5 blast hücresi) sağlanması, sağkalım oranının artması ve yaşam kalitesinin iyileşmesi

açısından kritik öneme sahiptir. Ancak ileri yaş, komorbid hastalıklar ve düşük performans durumu gibi etmenler tam remisyon elde etme şansını azaltabilir. Tam remisyon olasılığı düşük olan hastalar için yalnızca destek tedavisi düşünülmesi mümkündür. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce hastanın tedavi toleransının değerlendirilmesi önemlidir.

Tedavi süreci iki aşamadan oluşmakta; ilk aşamada 3+7 olarak adlandırılan yoğun remisyon indüksiyonu uygulanır (4). Bu aşamada 1. ve 3. günlerde antrasiklin ile birlikte 7 günlük sitarabin infüzyonu verilir. Hasta remisyona girdikten sonra konsolidasyon tedavisine geçilir. Belirli mutasyonlar için indüksiyon protokolüne ek olarak hedefe yönelik tedaviler de başlatılabilir; örneğin, FLT3 mutasyonu taşıyan hastalar için midostaurin eklenebilir.

Remisyon indüksiyonu için uygun olmayan düşük ECOG performansına sahip, çoklu komorbiditeleri olan ve ileri yaştaki hastalarda venetoklaks ve hipometilleyici ajanlar (HMA) gibi tedavi seçenekleri tercih edilebilir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin en büyük dezavantajı, yoğun remisyon indüksiyonu tedavisine göre küratif tedavi olasılığının daha düşük olmasıdır. Kemoterapiye dirençli ya da nüks eden hastalar için en umut verici tedavi yöntemlerinden biri allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (5). AML'nin birçok alt grubunun bulunması ve bu gruplara uygulanan farklı tedavi yöntemleri, tedavi sürecini karmaşık hale getirmektedir. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde nüks görülmekte ve nüks eden hastalarda tedaviye yanıt genellikle hedeflenenin oldukça altında kalmaktadır. Yapılan yeni çalışmalar, hedefe yönelik tedavi modaliteleri üzerinde durarak toplam sağkalım oranını artırmayı amaçlamaktadır. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli AML için önemli bir küratif tedavi seçeneğidir. Sitoredüksiyonun, kemoterapi protokolünün kabul edilebilir bir toksisite profili sunması gerektiği dikkate alındığında, kondisyonlama rejiminin seçimi hematolojik hastalar için büyük önem taşır. Ayrıca, kondisyonlama rejimlerinin belirlenmesinde hastanın yaşı, hastalık riski ve nakil sırasında remisyon durumu gibi çeşitli etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Myeloablasyon rejimleri, HSCT hastaları için uzun süre boyunca standart tedavi olarak kullanılmıştır. Ancak, bu geleneksel koşullandırma yöntemleri önemli yan etkilerle ilişkilidir. Azaltılmış yoğunlukta kondisyonlama (RIC) rejimleri, yaşlı ve/veya hassas hastalar için allojenik kök hücre naklini mümkün kılmak amacıyla geliştirilmiştir. Miyelodisplastik sendrom (MDS) olan hastaların çoğu, ortalama 60-70 yaşlarında olduğu için, bu hastalar için azaltılmış dozda kondisyonlama mantıklı bir tedavi yaklaşımı olabilir. Ayrıca, MDS veya sekonder akut miyeloid lösemi (sAML)

hastalarında busulfan bazlı azaltılmış kondisyonlama rejimleri ile çeşitli çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Azaltılmış yoğunlukta rejimlerin, miyeloablasyon rejimlerine kıyasla nüks dışı mortaliteyi (NRM) azaltma potansiyeline dair artan kanıtlar mevcuttur. Ancak, RIC rejimlerinin daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkilendirildiği gözlemlenmiş olup Treosulfan'ın, toksisitesi azaltılmış miyeloablasyon koşullandırma rejiminde güvenilir bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, literatürde treosulfan-fludarabin kombinasyonu içeren kondisyonlama rejimi, kronik miyeloid lösemi (KML), akut lenfoblastik lenfoma (ALL) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında güvenilir ve etkili bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

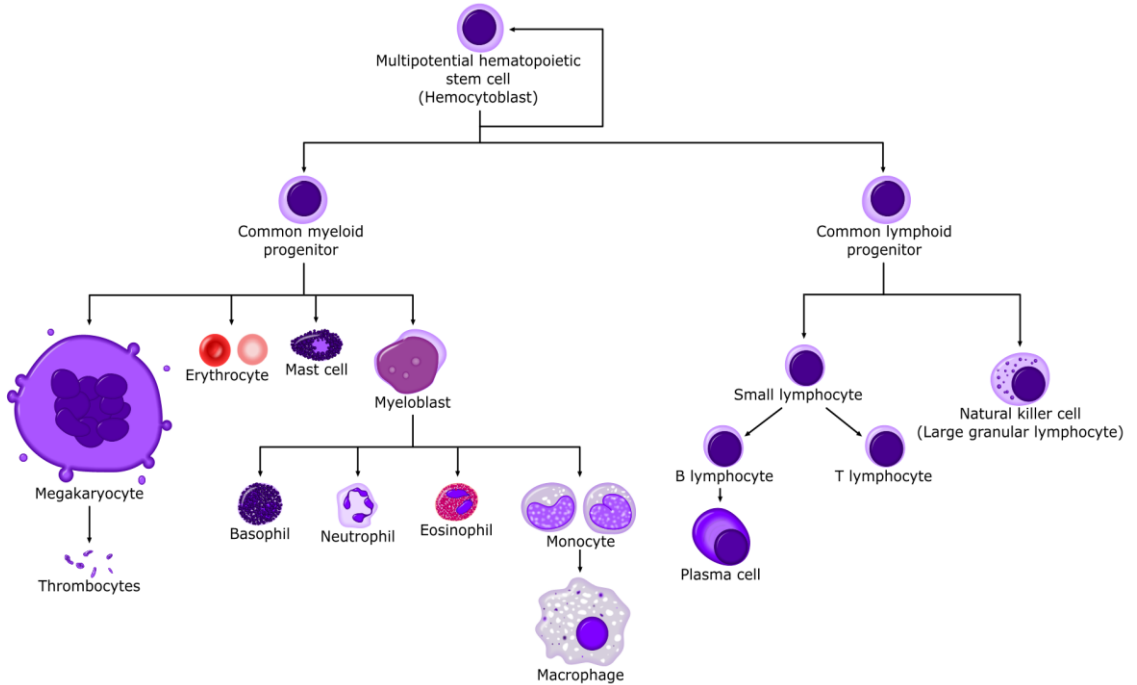


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez

Kemik iliğindeki progenitör hücrelerden kan hücrelerinin oluşumuna hematopoez denir. Doğum öncesinde karaciğerde gerçekleşen bu süreç, doğum sonrası kemik iliğinde devam eder. Adolesan döneme kadar tüm iskelette aktif olan hematopoez, sonrasında aksiyal iskeletle sınırlı hale gelir. Bu nedenle, erişkin bireylerde iskeletin yalnızca belirli bölgeleri hematopoez sürecine katılır.

Bağıışıklık sistemi, kan hücrelerinin üretimi ve antikor sentezi gibi birçok işlevde hematopoetik sistem önemli bir rol oynamaktadır. Hematopoetik sistem, myeloid ve lenfoid dokulardan oluşur. Myeloid dokular, eritrositler, trombositler, monositler ve granüositleri içeren kemik iliğinden oluşurken; lenfoid dokular dalak, timus ve lenf nodlarından meydana gelir. Pluripotent kök hücreler, çeşitli hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği sayesinde hematopoez sürecinde kritik bir öneme sahiptir. Bu kök hücreler, myeloid ve lenfoid hücrelere farklılaşır. Multipotent myeloid öncül hücrelerden trombosit, eritrosit, bazofil, nötrofil, eozinofil ve monositler oluşurken, multipotent lenfoid kök hücrelerden ise B ve T lenfositleri gelişir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hematopoietik farklılaşma (6).

Yapılan araştırmalar, yaşlanma ile birlikte myeloid hücreslerde belirgin bir azalma görüldüğünü ve hematopoetik öncül hücrelerin sayısının düştüğünü, ayrıca bu hücrelerin değişime uğradığını ortaya koymuştur. Bu durumlar çeşitli patolojilere yol açabilmektedir (7). AML, kemik iliğinde olgunlaşmamış ve kontrolsüz bir şekilde çoğalan blast adı verilen myeloid kök hücrelerin klonal olarak çoğalması sonucu, kemik iliği ve periferik kan ile dokularda birikmesiyle karakterize olan hematolojik bir malignitedir (8).

2.2. Epidemiyoloji ve Sağkalım

Araştırmalar sonucunda, tüm kanser türlerinin yalnızca yüzde birini ve lösemilerin üçte birini AML'nin oluşturduğu belirlenmiş olup ayrıca, yetişkinlerde en yaygın görülen akut lösemi türü ve ikinci en sık rastlanan lösemi olarak dikkat çekmektedir (2,9-10).

Yaklaşık 40 yıl önce dünya genelinde insidansı %18 civarındayken, günümüzde 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 100.000 kişide 12,2, 65 yaş altındaki hastalarda ise 100.000 kişide 1,3 olarak tespit edilmiştir (11,12).

AML'nin insidansı yaşla birlikte artmakta olup, tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Kanser İstatistikleri verilerine göre, ortanca yaş 68 olarak belirlenmiş ve hastaların yaklaşık %70'inin en düşük 55 yaşında olduğu saptanmıştır (13,14).

AML'nin insidansı 60 yaşından sonra diğer AML türlerine kıyasla düşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalara göre, AML, tüm AML vakalarının yaklaşık %10'unu kapsamaktadır. Tanı anındaki medyan yaş 47 olup kadın ve erkekler arasında insidans açısından bir fark gözlemlenememiştir (16).

Araştırmalar, kansere bağlı ölümlerin %1'inin AML tarafından oluşturduğunu göstermektedir. AML hastalarının ortalama ölüm yaşı 73 olarak belirlenmiştir. Yaşla artan mortaliteye ek olarak, AML, %24'lük bir beş yıllık sağkalım oranıyla yüksek mortaliteye sahip bir hematolojik malignitedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çalışmalara göre, lösemilere bağlı ölümlerin en önemli nedeni olarak öne çıkmakta ve 2020 yılında 19.940 hastaya AML tanısı konulmuş, bu hastalardan 11.180'i yaşamını yitirmiştir (17).

2022 yılında SEER araştırmalarında erkeklerde mortalitenin ve hasta sayısının kadınlara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (13).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Kemik iliğindeki atipik blast hücrelerinin klonal olarak çoğalması sonucu, fonksiyonel kan hücrelerinin işlevini yerine getirememesi ile tanımlanan AML, blast hücrelerinin kemik iliğinde birikmesine ve periferik kana geçiş yapabilmesine yol açar. Bu hücreler, kan dolaşımıyla karaciğer, dalak ve lenf düğümleri gibi organlara yayılabilir ve bu organların normal fonksiyonlarını etkileyebilir (18,20).

AML'nin etiyolojisi ve prognozu üzerinde birçok çevresel faktör (komorbid hastalıklar, diğer maligniteler, kimyasal maruziyetler ve kullanılan ilaçlar) ile genetik unsurlar etkili olmakla beraber bu unsurların belirlenmesi, yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (21,22).

Petrol ürünleri ve tarımda kullanılan kimyasallar gibi çeşitli maddeler, AML'nin etiyolojisinde etkili olmakla beraber araştırmalar, çevresel faktörler arasında özellikle benzen maruziyetinin AML'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (27,28). İyonlaştırıcı radyasyona bağlı DNA hasarı da AML'nin etiyolojisinde etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir (23,24).

Doğrudan AML'nin etiyolojisinde etkili bir virüs tespit edilememiş olsa da, araştırmalar virüslerin hematolojik kanserlerin gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir (26).

AML için edinilmiş risk faktörlerinden biri sigara içimidir. Bir meta-analizde, sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında, sigara içenlerde AML riski %40 oranında artış göstermiştir (27). Başka bir çalışmada ise, sigara içmiş olan bireylerde AML görülme riskinin %25 yükseldiği, aktif sigara içenlerin ise içmeyenlere kıyasla %40 daha fazla risk taşıdığı belirlenmiştir (28).

Araştırmalar, AML'nin gelişiminde günümüzün önemli sorunlarından biri olan obezitenin de bir risk faktörü olduğunu ortaya koyulması ile birlikte mekanizması tam olarak anlaşılmassa da, düşük adiponektin ve yüksek leptin seviyelerinin bu süreçte etkili olabileceği öne sürülmektedir. Obezitenin özellikle APL için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (29).

MDS, KMPH, hematolojik olmayan maligniteler, kemoterapi almak gibi durumlar neticesinde de AML'nin ortaya çıktığı görülmüş olup bu durum sekonder AML olarak adlandırılmaktadır. Sekonder AML, bütün AML hastalarının yaklaşık % 30 una tekabül etmektedir (26).

Aplastik anemi, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve kronik myeloid plazma hücresi hastalığı (KMPH) gibi hematolojik hastalıklar, malign transformasyon sonucu AML'ye yol açabilir. Araştırmalar, tedavi edilmeyen MDS hastalarında her 5 yılda 100 hastadan 25 inde AML'ye dönüşme riskinin arttığını göstermiştir. Bu oran, KMPH için ise 5 yılda %5 olarak belirlenmiştir (30,31).

Herhangi bir malignite nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan hastalarda AML'nin görülme sıklığı artmakta ve bu durum tedaviye bağlı gelişen sekonder AML olarak adlandırılmaktadır. Tedavi ile ilişkili AML'ye en sık neden olan ajanlar arasında topoizomera 2 inhibitörleri ve alkilleyici ilaçlar yer almaktadır (32-34).

AML gelişim riskini artıran bazı konjenital hastalıklarda bulunmakla beraber bunlara Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gibi hastalıklar örnek olarak verilebilir. Ayrıca, AML'li bir kardeşe sahip olmanın yanı sıra Diamond Blackfan anemisi ve Diskeratoz konjenita gibi konjenital kemik iliği yetmezliği sendromları da AML'nin gelişiminde rol oynamaktadır (35).

AML'nin genetik bir temel üzerine geliştiği düşünülse de, kimyasal maddelere maruziyet ve çevresel faktörler de hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir etkiye sahiptir (2).

Tablo 2.1. AML gelişimi için risk faktörleri (36).

Çevresel (Dış) Faktörler	Kalıtsal Veya Konjenital Faktörler
• Alkille Edici Ajanlar, Topoizomerezaz 2 İnhibitörleri, Diğer Sitotoksik İlaçlar • Radyasyon • Tütün Kullanımı • Benzen	• AML'li Kardeş • Amegakaryositik Trombositopeni, Konjenital • Ataksi-Pansitopeni • Bloom Sendromu • Konjenital Agranülositoz (Kostmann Sendromu) - • Kronik Trombositopeni, Kromozom 21q22.22 Mikrodelesyonu İle Birlikte • Diamond-Blackfan Sendromu • Down Sendromu • Dubowitz Sendromu • Diskeratozis Konjenita • Ailesel (Saf, Nonsendromik) AML - Ailesel AML, CEBPA Mutasyonu İle Birlikte Ailesel Trombosit Hastalığı • Fanconi Anemisi • MonoMAC Ve Emberger Sendromları Naxos Sendromu • Nörofibromatozis Tip 1 • Noonan Sendromu • Poland Sendromu • Rothmund-Thomson Sendromu • Seckel Sendromu - Shwachman Sendromu Werner Sendromu (Progeri) • Wolf-Hirschhorn Sendromu • WT Sendromu
Edinilmiş Hastalıklar Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar • Kronik Miyeloid Lösemi • Esansiyel Trombositopeni • Miyelodisplastik Sendrom • Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri • Polisitemia Vera • Primer Miyelofibroz Diğer Hematolojik Bozukluklar • Aplastik Anemi • Eozinofilik Fasiit • Miyelom Diğer Hastalıklar • İnsan İmmün Yetmezlik Virüs Enfeksiyonu • Langerhans Hücreli Histiositoz • Poliendokrinopatiler • Tiroid Hastalıkları	

2.4. AML'de Sitogenetik ve Moleküler Özellikler

FISH yöntemleri ve karyotiplemenin keşfi, AML patogenezi ile ilgili yeni anlayışlar sağlamıştır. Kromozomal translokasyonlar, kök hücrelerin progenitör hücrelere dönüşümünü ve apoptoz mekanizmalarını işlevsiz hale getirmektedir. Hücrelerin olgunlaşma sürecinde gerçekleşen çeşitli değişiklikler, farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına sebep olur. Bu genetik değişiklikler, farklı AML alt tiplerinin oluşumunu tetikler. Böylece, AML'nin sınıflandırılması ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde genetik mutasyonlar ile kromozomal anormalliklere vurgu yapılmaktadır.

Trizomi 8, inv(16), t(16;16), t(8;21), t(9;11), t(15;17) ve 7. kromozomda kısmi ya da tam delesyon gibi sitogenetik değişiklikler, AML'nin patogenezi ile sıkı bir ilişki

içindedir. Genetik farklılaşma sonucu, hücre gelişimi ve dönüşümünde rol alan füzyon proteinleri oluşur. Bu füzyon proteinleri, artan tirozin kinaz aktivitesi aracılığıyla kemik iliğinde blast hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olmaktadır.

Trizomi 8, t(9;11) ve t(15;17) gibi en az üç kromozomal anomali bir arada bulunduğu, bu durum kompleks karyotip olarak adlandırılmaktadır. Özellikle yaşlı AML hastalarında daha sık rastlanmakta ve her 100 AML vakasından yaklaşık olarak 10'unu oluşturmaktadır.



Tablo 2.2. AML’de sık görülen sitogenetik anomalilerin klinik korelasyonları (36).

	KROMOZOMAL ANOMALİ	ETKİLENEN GEN	KLİNİK KORELASYON
KROMOZOM KAYBI VEYA KAZANIMI	5. veya 7. Kromozomun Kısmi ya da Tam Delesyonu	Tanımlanmamış	De novo AML’ler ile kinyasal, ilaç ya da radyasyon maruziyeti ve/veya alta yatan hematolojik hastalığa sekonder gelişen AML’lerde sıklıkla.
	Trizomi 8	Tanımlanmamış	AML’de sık rastlanan bir anomalidir. Kötü prognosis, sıklıkla ikincil değişim ile ilişkilidir.
TRANSLO- KASYON	T (8;21) (q22;q22)	RUNX1 (AML1) – RUNX1T1 (ETO)	50 yaşın altındaki AML’li hastalarda yaklaşık %8, 50 yaşın üstündekilerde %3 oranında saptanır. Olguların yaklaşık %75’i ek sitogenetik anormallikler taşır: Erkeklerde Y kromozomun, kadınlarda X kromozomunun kaybı gibi. Yaklaşık %49 oranında myelomonositik fenotipte bulunur. Myeloid sarkomlarda sıklığı artmıştır.
	T (15;17) (q31;q22)	PML-RAR-α	AML olgularının yaklaşık %6’sını temsil eder. Promiyelositik lösemi olgularının çoğunda 17. kromozomu içeren translokasyonlar, t(15;17), t(1;17) veya t(5;17) mevcuttur.
TRANSLO- KASYON	T (9;11) (p22;q23)	MLL (especially MLLT3)	AML olgularının yaklaşık %7’sinde bulunur. Monositik lösemi ile ilişkilidir. AML’li infantların 11q23 translokasyonu saptanır ve kötü prognosis taşır. MLL genini yeniden düzenler. 11q23 translokasyonuna birçok translokasyon eşlik edebilir. MLL1, MLL4, MLL10 ayrıca AML fenotipine yol açabilir.
	T (9;22) (q34;q22)	BCR-ABL1	AML olgularının yaklaşık %2’sinde bulunur.
	Inv (16) (p13.1;q22) or T (16;16) (p13.1;q22)	CBF-β MYH11	50 yaş altındaki AML’li hastalarda yaklaşık %8, 50 yaşın üstündekilerde %3 oranında saptanır. Sıklıkla akut miyelo-monositik fenotip, kemik iliğinde eozinofil artışı, servikal lenfadenopatiye yatkınlık, iyi tedavi yanıtı ve miyeloid sarkoma yatkınlık ile ilişkilidir.
İNVERSİYON	Inv (3) (q21;q26.2)	RPN1 - EVI1	AML olgularının yaklaşık %1’ini oluşturur. Vakaların yaklaşık %85’inde normal veya artmış trombosit sayısı görülür. Kemik iliğinde dismorfik, az lobüle megakaryositler bulunur. Hepatosplenomegali, AML’nin genelinde olduğundan daha sıklıkla.

AML hastalarında sitogenetik değişikliklerle birlikte genetik mutasyonlar da görülebilir. Yapılan araştırmalar, yetişkin AML hastalarının yaklaşık yarısında sitogenetik değişikliklerin tespit edilmediğini ortaya koymaktadır. Bazı hasta grupları, sitogenetik olarak normal olsa da genetik mutasyonlar taşıyabilmektedir (18,39,40).

AML'de sıkça rastlanan gen mutasyonları arasında CEBPA, FLT3, NRAS, MLL, WT1 ve RUNX1 yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), NPM1, CEBPA ve FLT3 mutasyonlarının hastalığın seyrinde önemli bir etkisi olduğunu belirlemiş ve bu mutasyonlar, AML prognoz sınıflandırmasında kullanılmaktadır (41,53).



Tablo 2.3. Sitogenetik olarak normal AML'de sık görülen mutasyonlar (36).

Mutant Gen	Normal Karyotipli AML'de Yaklaşık Sıklığı (%)	Prognoz Üzerine Etkisi	Yorumlar
NPM1	50	Olumlu	AML'de en sık mutasyon görülen gen dir. Bu mutasyon varlığında, FLT3ITD mutasyonu mevcut değilse, ilk remisyonda allojenik nakil gerekli değildir.
FLT3-ITD	40	Olumsuz	
DNMT3A	20	Olumsuz	Daha sıklıkla normal sitogenetikli AML hastalarında görülür. Mutant NPM1, FLT3-ITD ve IDH1, DNMT3A mutasyonlu AML hastalarında, vahşi tip DNMT3A taşıyanlara göre daha sıktır.
RUNX1	15	Olumsuz	
TET2	15	Olumsuz	TET2 ve NPM1 mutasyonlarının birlikte bulunması, FLT3-ITD mutasyonunun yokluğunda olumsuz prognoz göstergesidir.
CEPBA	15	Olumlu	Yalnızca CEPBA'nın çift mutasyonunu taşıyan olgular olumlu prognoz ile ilişkilendirilir.
NRAS	10	Prognosta etkisi çok az	
IDH1 VEYA IDH2	10	Prognosta etkisi çok az	Normal sitogenetikli AML hastalarında daha sıktır. Genellikle NPM1 ile ilişkilidir. FLT3-ITD yokluğunda olumsuz prognostik faktördür. Yüksek serum 2-hidroksiisglutarik asit seviyesi IDH mutasyonunu düşündürür.
MLL-PTD	8	Olumsuz	
WT1	6	Olumsuz	Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. 60 yaş altı hastalarda 60 yaş üstüne oranla daha sıktır.
FLT3-TKD	6	Prognosta etkisi çok az	FLT2-ITK inhibitörü kullanımından sonra görülebilir.

Hücresel farklılaşma döngüsünü tamamlayamayan promiyelosit hücrelerinin ilk olarak kemik iliğinde, ardından da periferik kanda birikmesi, APL'nin gelişimine neden olmaktadır (44).

APL hastalarının neredeyse tamamında, 17. kromozomda yer alan retinoik asit reseptörü alfa (RAR α) ile 15. kromozomda bulunan promiyelositik lösemi (PML) geni arasında bir translokasyon meydana gelmektedir (45).

Tüm AML vakalarının yaklaşık %15'ini kapsayan APL'de, PML ve RAR α arasındaki dengeli translokasyonlar, retinoik asit tedavisine olumlu bir yanıt alınmasını kolaylaştırmaktadır. APL hastalarının bazıları, all-trans retinoik asit (ATRA) veya arsenik trioksit (ATO) tedavileri sayesinde yaklaşık %97 oranında iki yıllık progresyonsuz sağkalım ve tam remisyon elde edebilmektedir (19,46,47).

2.5. Prognostik Faktörler

AML tedavisinin belirlenmesinde, hastanın tedaviye yanıt verme durumu, ortalama yaşam beklentisi, tam yanıt alınıp alınamayacağı, nüks riski, performans durumu, genel sağlık durumu, mevcut ek hastalıkları, yaşı ve sitogenetik ile kromozomal değişiklikler gibi birçok etken dikkate alınmaktadır. İyi bir performans durumuna sahip genç hastalar için yüksek yoğunluklu kemoterapi ve ardından kök hücre nakli tercih edilebilirken, ileri yaşta ve komorbid hastalıkları olan, performans durumu düşük hastalar için düşük yoğunluklu kemoterapi veya destekleyici tedavi önerilmektedir. Tedavi planlamasında prognostik faktörlerin önemi büyüktür.

Hastanın durumu ve hastalığın türüne bağlı birçok unsur, prognozun belirlenmesinde kritik bir öneme sahip olmakla beraber komorbid hastalıklar, geçmişteki hematolojik hastalıklar, yaş ve performans durumu gibi bireysel faktörler, tedavi sonrası sağkalımın tahmininde önemli bir rol oynarken, sitogenetik ve kromozomal değişiklikler gibi hastalığa ilişkin faktörler de tedaviye yanıt ve tam klinik cevap elde etme açısından belirleyici bir öneme sahiptir (4,48).

Araştırmalar, 40 yaş altındaki AML hastalarının yaklaşık yarısının 5 yıllık sağ kalım süresine ulaştığını, ancak bu oranın 65 yaş ve üzerindeki hastalarda %10'un altında kaldığını göstermektedir. Bu durum, yaşın mortalite üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilebileceğini ortaya koymaktadır (11). İleri yaşta hastalarda bilişsel işlevlerin azalması, tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyerek yanıt oranını düşürmektedir (49). Ayrıca, hastanın performans durumu,

prognozun tahmin edilmesinde kritik bir faktördür. Klinik uygulamada, performans durumu genellikle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veya Karnofsky ölçekleriyle değerlendirilir. ECOG skoru 2 ve üzerindeki hastaların yaşlarına bakılmaksızın kötü bir prognoza sahip olduğu ifade edilebilir. İleri yaştaki ve düşük ECOG performansına sahip hastalarda ise tam yanıt alma ihtimali oldukça düşmektedir (14,50).

Kötü prognostik faktörler arasında komorbid hastalıklar önemli bir yer tutmaktadır (51). Kemoterapi sonrası sekonder AML geliştiren hastalar, radyoterapi uygulanan bireyler ve primer myelofibrozu, MDS gibi hematolojik hastalık öyküsü bulunanlar, genellikle kötü bir prognoza sahiptir (48).

Prognostik faktörlerin en önemlisi ise sitogenetik ve moleküler özellikler olup AML hastalarında ortaya çıkan genetik farklılıklar, tedaviye verilen yanıt ve hastalığın ilerleyişini belirlemede etkili olmaktadır (52). Yaklaşık yarısından fazlasında hastalarda delesyon, translokasyon, inversiyon, monozomi ve trizomi gibi genetik anormallikler görüldüğü saptanmıştır (53). Bu değişiklikler, yaşa bağlı olmaksızın genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (54). Yaşlı AML hastalarına yönelik yapılan son araştırmalar, kötü sitogenetik profili taşıyanların ortalama sağ kalım sürelerine bakıldığında 5,1 ay, orta risk grubundakilerin 12,5 ay ve iyi sitogenetiğe sahip olanların ise 26,3 ay olduğu gösterilmiştir (55).

Yapılan araştırmalar, sitogenetik profillerinde inv(16), t(16;16), t(8;21) ve t(15;17) gibi değişiklikler bulunan hastaların iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermiştir; buna karşın FLT3-ITD mutasyonu kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilirken, NPM1 mutasyonu ise olumlu bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (42,43,57,58). NPM1 mutasyonu taşıyan her beş hastadan ikisinde FLT3-ITD mutasyonu da bulunduğu tespit edilmiştir ve yalnızca NPM1 mutasyonu olan hastaların toplam sağ kalım ve tam remisyon oranlarının prognoz açısından daha olumlu olduğu gözlemlenmiştir (59).

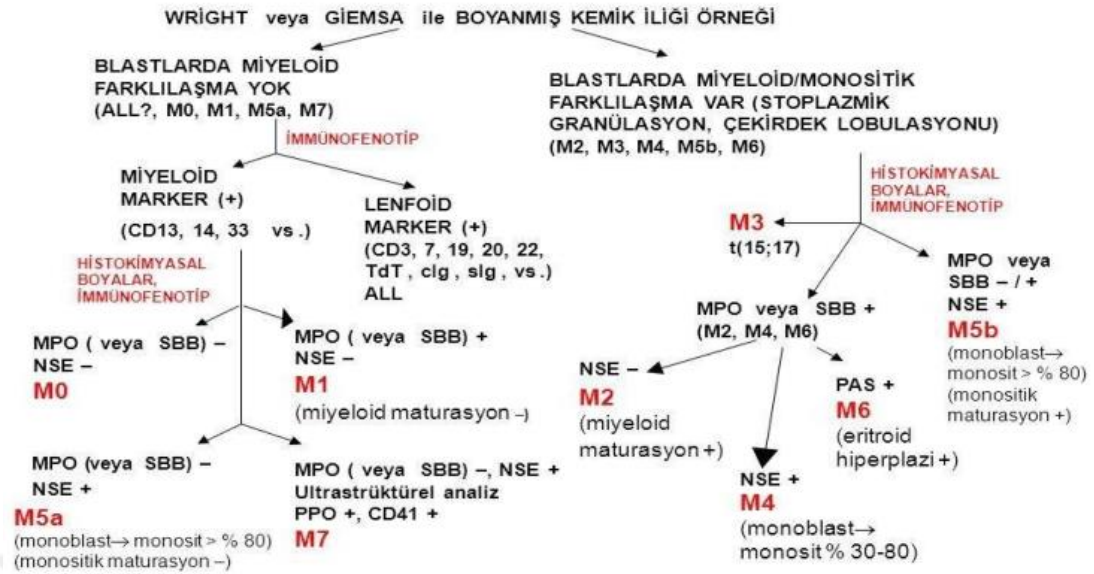
Hücrelerde eozinofil varlığı, olumlu bir prognostik faktör olarak değerlendirilirken displazi gözlemlenmesi olumsuz bir belirteç olarak kabul edilmiştir; ayrıca AML'de sitogenetik ve moleküler mutasyonların prognostik önemi oldukça yüksektir, bu nedenle European Leukemia Net (ELN) 2022 yılında prognoz açısından iyi, orta ve kötü risk sınıflamalarını güncelleştir (Tablo 2.4) (60).

Tablo 2.4. ELN AML risk sınıflaması – 2022 revizyonu (61).

Risk Durumu	Genetik Anormallik
İyi-Risk Grubu	t(15;17)(q22;q12)PNL-RAR α t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 NPM1 mutasyonu (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) Biallelik CEBPA mutasyonu
Orta-Risk Grubu	NPM1 mutasyonu (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Kötü ya da iyi prognoz olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler
Kötü-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 inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1) Monozomi 5 veya del(5q); monozomi 7; monozomi 17/abn(17p) Kompleks karyotip, monozomal karyotip Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) Mutant RUNX1, ASXL1 veya TP53

2.6. Sınıflandırma

AML'nin klinik, sitogenetik ve morfolojik açıdan birçok alt tipi olduğu tespit edilmiştir ve bu alt tipleri sınıflandırmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır; bunlardan biri 1970'lerde oluşturulan ve 1985 yılında revize edilen French-American-British (FAB) sınıflamasıdır, bu sınıflama AML'yi sitokimyasal boyama özellikleri ve blast yüzdesi gibi kriterlere göre sekiz gruba ayırmaktadır (Şekil 2.2). Ancak, FAB sınıflaması günümüzde moleküler biyolojik tanı yöntemleri ve immunfenotip tayini gibi gelişmeleri içermediği için artık sık kullanılmamakta ve bu durum yeni sınıflandırma yöntemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur (62).

AML'DE PRATİK FAB SINIFLAMASI *Kİ'nde $\geq$ % 30 Blast ‡PY'de $\geq$ % 30 Blast ‡,†

* PY'nin de İNCELENMESİ ŞARTTIR. AMA SINIFLAMA Kİ BULGULARINA GÖRE YAPILIR. LENFOSİT, PLAZMA, MAKROFAJ ve MAST HÜCRELERİ SAYILMAZ ‡ AML-M6 HARİÇ †NCI'ya GÖRE ** MPO (+) = BLASTLARIN > % 3'ü (+); MİYELOİD MATURASYON (+) = NONERİTROİD HÜCRELERİN > % 10'u PROMİYELOSİT → PMNL; MONOSİTİK MATURASYON (+) = MONOSİTİK HÜCRELERİN $\geq$ % 20'si PROMONOSİT-MONOSİT, < % 80'i MONOBLAST; ERİTROİD HİPERPLAZİ (+) = BÜTÜN ÇEKİRDEKLİ HÜCRELERİN $\geq$ % 50'si ERİTROİD PREKÜRSÖR; MPO = MİYELOPEROKSİDAZ; SBB = SUDAN BLACK; NSE = NONSPESİFİK (ALFA NAFTİL) ESTERAZ; PPO = PLATELET PEROKSİDAZİ
NOT: BAZI AML VAKALARI (ÖZELLİKLE SEKONDER OLANLAR) FAB KRİTERLERİNE GÖRE SINIFLANAMAZ

Şekil 2.2. AML'de FAB sınıflaması (63).

1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan güncel sınıflama, immünfenotipleme ve sitogenetik özellikleri de içermekte olup, genetik mutasyonlara dayalı olarak prognostik açıdan önemli bir değer taşımaktadır.

WHO ve FAB sınıflamaları arasında belirgin farklılıklar vardır; özellikle WHO, kemik iliğinde %20'nin üzerindeki blast oranını AML olarak tanımlarken, FAB bu oranı %30'dan fazla olarak belirlemektedir (64).

2.7. Klinik Bulgular

AML hastalarında, kemik iliğinde anormal blast hücrelerinin artışı normal kan hücrelerinin üretimini azaltarak sitopenilere neden olur; bu durum, hastalarda çeşitli klinik semptomlar ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar (65). Anemi nedeniyle halsizlik, lökopeni veya lökositoz sebebiyle enfeksiyon riski, trombositopeniye bağlı kanama ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi belirtiler görülebilirken, bazı hastalar belirgin bir semptom göstermeden rutin tetkiklerde anormal kan sayımı sonuçlarıyla tespit edilebilirler (66).

Aneminin yol açtığı en yaygın belirtiler solukluk, yorgunluk, efor dispnesi, halsizlik ve çarpıntıdır; ancak aneminin şiddeti ile bu semptomların derecesi her zaman

orantılı olmayabilir (67). Ayrıca, kemik iliğinde anormal blast hücrelerinin çoğalması hastalarda kemik ağrısına da sebep olabilir.

Trombositopeni nedeniyle hastalarda peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis ve diş eti kanaması gibi bulgular görülebilir. Bunun yanı sıra, daha az sıklıkla gastrointestinal, üriner, solunum ve santral sinir sistemi kanamaları ile kanamaların normalden daha uzun sürmesi de ortaya çıkabilir.

AML hastalarında lökopeni veya lökositoz görülebilir; bu durum lökosit fonksiyonlarındaki bozulmalar sonucunda yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, pnömoni ve pyelonefrit gibi enfeksiyonların yanı sıra febril nötropeniye yol açabilir. Hastaların büyük bir kısmında tanı anında kilo kaybı, gece terlemeleri, iştahsızlık ve ateş gibi belirtiler gözlemlenir (43,69). Ayrıca, periferik dolaşıma geçen anormal blast hücreleri, çeşitli organlarda birikerek bu bölgelerde fonksiyon kaybına neden olabilir ve hastalar, etkilenen organa bağlı belirtilerle kendini gösterebilir. Ekstramedüller tutulum olarak bilinen bu durum, sık görülmemekle birlikte, monositik ve miyelomonositik AML türlerinde daha yaygın bir şekilde ortaya çıkar (70).

Hastaların yaklaşık üçte birinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülmekte olup, monoblastik lösemi alt tipinde lenfadenopati daha yaygın bir şekilde karşılaşılmaktadır. Monositik veya miyelomonositik lösemide ise hastalığa bağlı cilt bulguları daha sık ortaya çıkarken, granülositik sarkom, lösemi kutisi ve nonspesifik cilt tutulumları da bu hastalarda gözlemlenebilir (66,71,72).

Granülositik sarkom, diğer adıyla kloroma, lenf nodu, cilt, göz ve diş eti gibi çeşitli bölgelerde miyeloblast ve monoblast birikimi sonucu oluşan tümöral yapılardır. Bu tümörler, hastalığın başlangıcında ya da öncesinde görülebilir ve genellikle cilt ile diş eti tutulumuyla kendini belli eder (34).

Kemik iliği veya periferik kanda infiltrasyon olmaksızın, ekstramedüller dokularda kitlesel bir lezyon olarak görülen durum, alösemik miyeloid sarkom olarak tanımlanır. Bu lezyonlar genellikle lenfomalarla karıştırılabilir (76). Alösemik miyeloid sarkom tanısı alan hastalar, AML hastalarıyla benzer şekilde tedavi edilir (77-78). Ayrıca, diş etinde meydana gelen monoblast birikimi diş eti hipertrofisine neden olabilir (79).

Araştırmalar, AML tanısı sırasında sinir sistemi tutulumunun nadiren görüldüğünü göstermektedir. Bu hastalarda genellikle LDH yüksekliği, lökositoz, kromozom 11 ve 16'daki anormallikler ile monosit infiltrasyonunun daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. (81,82,83). Sinir sistemi tutulumu sonucunda diyabetes insipidus, kraniyal sinir blokları, baş ağrısı ve kusma gibi semptomlar ortaya çıkabilir (84).

Hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve akut böbrek yetmezliği kombinasyonu olarak ortaya çıkan tümör lizis sendromu; miyeloblast sayısının 100.000/ μ l'nin üzerine çıktığı durumlarda görülen hiperlökositoz; kanama ve pıhtılaşma bozukluklarıyla karakterize DIC; ciddi nötropeni sonucu gelişen febril nötropeni ve trombositopeninin neden olduğu kanama bozuklukları gibi acil durumlar yaşanabilir. Tümör lizis sendromu, genellikle kemoterapi sonrası veya yüksek tümör yüküne bağlı olarak görülür. Hiperlökositoz, her yirmi hastadan birinde ortaya çıkar ve genellikle aşırı lökosit seviyelerinin neden olduğu klinik belirtilerle kendini gösterir. En sık merkezi sinir sisteminde hemoraji ya da solunum yetmezliği şeklinde görülür (85,86,87).

Kemik iliği nekrozu, yaklaşık 100 AML hastasının 25'inde görülmektedir. Her ne kadar bu durum AML'ye özgü olmasa da, hastaların %80'inde kemik ağrısı ve %70'inde yüksek ateş gibi semptomlarla kendini gösterebilir (88).

DIC, tüm lösemi alt tiplerinde görülebilmekle birlikte APL hastalarında daha sık ortaya çıkar. Trombositopeni ve fibrinojen seviyelerindeki düşüş, hemoptizi, gastrointestinal ve genitoüriner sistem kanamaları ile intrakraniyal kanama gibi durumlara yol açabilir. Tıbbi bir aciliyet taşıyan DIC, erken müdahale edilmediği takdirde yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir.

AML alt tipleri arasında en iyi prognoza sahip olan APL, diş eti hipertrofisi ve diş eti kanaması ile kendini gösterebilir. Bunun yanı sıra hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, cilt lezyonları ve merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı baş ağrısı, görme sorunları ve denge bozuklukları gibi belirtiler de görülebilir. Ateş, AML'nin tüm alt tiplerinde yaygın bir semptom olmakla birlikte, APL hastalarında daha sık görülür ve hastalığın tedavisiyle ortadan kalkar (89).

2.9. Laboratuvar Bulguları

Tanı ve hastalık takibinde hemogram, LDH, ürik asit, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile pıhtılaşma testlerinin yapılması gereklidir. AML hastalarında en sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu anemidir ve genellikle normositer anemi şeklinde görülür (67). Periferik yayma incelemelerinde dismorfik eritrositler ve anizositoz tespit edilebilir. Trombositopeni AML hastalarında yaygın bir durum olup, trombositlerde fonksiyon bozuklukları görülebilir ve bu trombositler genellikle normalden daha büyüktür(90). Araştırmalar, tanı sırasında hastaların %75'inde trombosit sayısının 100.000/ μ l'nin altında, %25'inde ise 25.000/ μ l'nin altında olduğunu göstermektedir(91).

Kemik iliği üretimindeki azalma ve eritrosit ile trombositlerin yaşam süresindeki kısalma nedeniyle hastaların çoğunda anemi ve trombositopeni gözlenir.

Hastaların tanı aşamasında veya takip süreçlerinde, trombositopeninin yanı sıra fibrinojen seviyesinde azalma, PT ve aPTT sürelerinin uzaması ile fibrin yıkım ürünlerinin birikimi DIC gelişimine yol açabilir (92). DIC, özellikle AML alt tiplerinden APL ve akut monositik lösemi ile ilişkilendirilmiştir (93).

AML hastalarında tanı sırasında lökopeni veya lökositoz tespit edilebilir. Lökositlerin %3 ila %95'ini miyeloblastlar oluşturabilir ve bazı miyeloblastlarda Auer çubuğu adı verilen iğsi sitoplazmik yapılar bulunabilir. Hastaların yaklaşık yarısında lökosit sayısı 5000/ μ l'nin altındadır ve %50'den fazlasında mutlak nötrofil sayısı 1000/ μ l'nin altına düşmüştür. Nötrofillerin fagositik fonksiyonları bozulmuş olup, hipoveya hipersegmente, hipogranüler ve anormal granüllü nötrofiller görülebilir(94). Ayrıca, miyeloperoksidaz ve alkalen fosfataz aktiviteleri nötrofillerde neredeyse tamamen kaybolabilir (95).

Monositik ve miyelomonositik AML alt tiplerinde ürik asit ve LDH seviyeleri diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında daha yüksektir (67). Asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri nadiren hafif düzeyde görülebilir (96). Parathormon benzeri peptitlerin salınımı hiperkalsemiye neden olabilirken, proksimal renal tübül disfonksiyonu hipokalemiye, lösemik hücrelerin fosfat tüketimi ise hipofosfatemiye yol açabilir (97). Lökosit sayısının çok yüksek olduğu hastalarda, yıkılan lökositlerden potasyumun dolaşıma salınması hiperkalemiye neden olabilir. Ayrıca, malign hücrelerin kan numunesi alındıktan sonra glukoz ve oksijen tüketmesi sonucunda yalancı hipoglisemi ve hipoksi gelişebilir.

2.10. Kemik İliği Bulguları ve Tanı

AML hastaları, farklı semptomlar ve bulgularla kendini gösterebilir. Tanı süreci genellikle anormal bir hemogram ve periferik yayma incelemesiyle başlar ve flowsitometri ile kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi ile kesinleştirilir. Rutin olarak kemik iliği biyopsisi önerilmese de, aspirasyonda yeterli partikül elde edilemediği veya periferik yaymada blast hücrelerinin görülmediği alösemik lösemi gibi durumlarda kemik iliği biyopsisi ve imprint analizi tanıyı destekler. Periferik yaymada en az 200 hücre, partikülden zengin bir kemik iliği aspirasyonunda ise en az 500 hücrenin incelenmesi gereklidir.

Tanı sırasında blast hücrelerinin tipi ve sayısı değerlendirilir. Lösemik hücreler, histokimyasal boyama yöntemleri, Auer çubukları ve myeloid hücrelere özgü antikorlara bağlanan epitoplara sayesinde diğer hücrelerden ayırt edilir. Blast hücreleri, morfolojik olarak belirgin nükleoluslara, azurofilik granüller içeren bir sitoplazmaya ve silik nükleer kromatin yapısına sahip hücrelerdir.

APL hücreleri hipergranüler veya mikrogranüler özellikler gösterebilir. Hipergranüler APL'de promiyelositler genellikle çift loblu nükleuslara sahipken, mikrogranüler tipte lökositöz daha sık görülür. MPO boyaması, APL hücrelerini daha belirgin hale getirir ve bu hücreler genellikle Auer çubukları içeren hipergranüler yapılardır. Granüllerin birleşmesiyle oluşan iğsi filamentler şeklindeki Auer çubukları, yeni tanı alan AML hastalarının yaklaşık yarısında tespit edilir ve AML için özgün bir görünüm oluşturur (50).

Hücrelerin histokimyasal olarak MPO ile boyanması, %3'ten fazla blast bulunması ve Auer çubuklarının varlığı AML için tanısal öneme sahiptir; ancak bu özelliklerin olmaması AML'yi tamamen dışlamaz.

Akut lösemilerin ayırt edilmesi, AML alt tiplerinin belirlenmesi ve tanının doğrulanması amacıyla flow sitometri sıkça kullanılmaktadır (98,99). Ayrıca, prognoz değerlendirilmesi ve uygun kemoterapi protokolünün belirlenmesi için immünofenotipleme kritik bir rol oynar (36).

AML tanısı için genellikle kemik iliği veya periferik kanda %20'den fazla blast tespit edilmesi gereklidir. Ancak, blast oranından bağımsız olarak AML'ye özgü t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) gibi genetik değişikliklerin saptanması ya da yalnızca granülositik sarkom varlığının görülmesi tanıyı kesinleştirir (2).

2.11. Tedavi

AML tanısı konulduktan sonra hızla tedaviye başlanması gereklidir. Tedavi, destek tedavisi ve kemoterapi olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Destek tedavisi, enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımı, anemi veya trombositopeni durumunda kan ürünleri verilmesi, beslenme desteği sağlanması ve ağrı ile bulantı gibi semptomların yönetilmesini içerir. Kemoterapi ise indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi olmak üzere iki aşamada uygulanır.

İndüksiyon kemoterapisinin ardından, kemik iliği aspirasyonunda blast oranının %5'in altına düşmesi, hemogram değerlerinin normale dönmesi ve ekstramedüller

tutulunun olmaması, yani tam remisyonun sağlanması amaçlanır. Tam remisyona ulaşan hastalarda, hastalığın nüksünü önlemek ve kalan hastalığı yok etmek için konsolidasyon tedavisi uygulanır.

Yüksek riskli AML hastalarında progresyonsuz ortalama sağkalım 4 ila 11 ay arasında değişmekte ve hastalığın nüks oranı %60'ın üzerinde seyretmektedir. Hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiş olmasına rağmen, nüks oranları istenilen seviyelere indirilememiştir. Bu durum, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirecek yeni tedavi yöntemlerine duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır (101-104).

İndüksiyon tedavisiyle remisyon sağlanan hastalarda, tedavi konsolidasyon aşamasıyla devam ettirilir. Konsolidasyon tedavisi, allojenik kök hücre nakli, otolog kök hücre nakli ve yoğun kemoterapi seçeneklerini kapsar. Tedavi planlamasında, hastalar iyi, orta ve kötü risk gruplarına ayrılarak değerlendirilir (61,109). Özellikle 60 yaşın altındaki orta ve kötü risk grubundaki hastalar için konsolidasyon tedavisinde allojenik kök hücre nakli öncelikli bir tercih olarak öne çıkar.

HKHN, kişinin kendi hücrelerinden ya da doku uyumu olan bir donörden alınan hematopoetik kök hücrelerin hastaya aktarılması işlemidir. AML tedavisinde, enfeksiyonların önlenmesi ve GVHD kontrol altına almayı hedefleyen yeni yaklaşımlar ve geliştirilen ilaçlar sayesinde nakil başarı oranları artış göstermiştir (114). HKHN; otolog, allojenik ve singenik olmak üzere üç farklı kategoride uygulanmaktadır. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), remisyon indüksiyon tedavisini takiben uygun hazırlık protokollerinin ardından, tam uyumlu HLA doku grubuna sahip bir donörden veya tam uyumlu bir donör bulunamadığında, kısmi uyum gösteren bir donörden alınan kök hücrelerin hastaya nakledilmesini kapsar. Bu durum, haploidentik kök hücre nakli olarak adlandırılmaktadır. Nakil için engel oluşturan herhangi bir durumu bulunmayan ve iyi risk grubunda yer almayan AML hastalarına, remisyon indüksiyonu sonrası allojenik nakil önerilmektedir (115). AML, AHKHN'nin en yaygın uygulama alanlarından biri olarak öne çıkmaktadır (116).

AML hastalarında, tedavi sürecine bağlı yan etkiler ve şiddetli nötropeni, enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu nedenle hastalar ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli, gerekli kültürler alınmalı ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin yeniden düzenlenmesi önemlidir. Ayrıca, tedavi sürecindeki hastaların eritrosit süspansiyonu ve trombosit desteği ihtiyaçları gözden geçirilmeli ve alerjik

reaksiyonların önlenmesi amacıyla ışınlanmış, lökositlerden arındırılmış kan ürünleri kullanılmalıdır (117).

Günümüzdeki tedavi yaklaşımlarıyla, ileri yaş grubundaki AML hastalarının yaklaşık dörtte birinde tam remisyon sağlanabilmektedir. Ancak AML tedavisindeki en önemli zorluklardan biri, hastalığın hem çevresel hem de genetik çok sayıda faktörün etkisiyle karmaşık bir etiyolojiye sahip olmasıdır. Buna karşın, farklı AML alt tiplerine genellikle benzer tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Tedaviye yanıt bireyler arasında farklılık göstermekle birlikte, uygun tedaviye rağmen hastaların yaklaşık üçte birinde nüks gelişmektedir. Nüks durumunda tedavi süreci daha karmaşık hale gelmekte ve istenen düzeyde başarıya ulaşılması zorlaşmaktadır (104).



3. MATERYAL VE METOT

Yaptığımız bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 2024/6186 karar no'lu izni ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif olup çalışmaya Ocak 2010 -Aralık 2024 tarihleri arasında hastanemizde erişkin yaş grubunda AML tanısı alan ve tedavi edilen hastaların retrospektif olarak İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Enlil Otomasyon Sistemi üzerinden alınan hasta bilgileri ve verileri taranmasına dayanmaktadır. Taranan hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, tanı, risk sınıfı, donör tipi, nakil öncesi tedavi yanıtı, verilen CD+34 miktarı, verilen kemoterapi rejimi, nakil tarihi, nötrofil engraftman süresi, platelet engraftman süresi, febril nötropeni gelişme durumu, hastanede yatış süresi, 100 gün içinde ölüm varlığı, akut GVHD gelişme durumu, kronik GVHD gelişme durumu, kimerizm 28.gün, kimerizm 100. gün, akut böbrek yetmezliği gelişme durumu, relaps gerçekleşme durumu, ölüm gerçekleşme durumu, ölüm tarihi, progresyonsuz sağ kalım, sinizoidal obstriksyon sendromu gelişme durumu, genel sağ kalım parametreleri ile araştırma yapıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenler medyan ve aralık olarak verilmiş ve bu verilerin busulfan ve treosulfan grupları arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Donör tipi, GVHD ve SOS insidansı, cinsiyet gibi kategorik verilerin busulfan ve treosulfan grupları arasında karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %58.1'nin erkek, %41.9'u kadın idi. Tanılarına göre değerlendirildiğinde hastaların %74.2'sinin en sık AML tanılı olduğu görüldü. Diğer 16 hastanın 2'sinde ALL 5'inde MDS 6'ında AKUT MİYELOFİBROZİS 3'ünde KML vardır.

HKHN hazırlama rejimi olarak %43.5'ine treosulfanlı rejim uygulandığı, %56.5'inde busulfanlı rejimler uygulanmıştır. %67.7'sinin nakil öncesi CR1 tedaviye yanıt aldığı, %8.1'inde CR2 tedaviye yanıt aldığı görüldü. %69.4'ünde febril nötropeni (FEN) geliştiği tespit edilmiştir. Araştırmacıların %22.6'sında relaps geliştiği belirlendi.

Hastaların %14.5'inde 100 gün içinde ölüm gerçekleşmiştir. %45.2'sinin çalışmaya dahil edildikleri esnada halen yaşadığı belirlendi. Hastaların %11.3'ünde akut böbrek yetmezliği (ABY) geliştiği görüldü. Hastaların %12.9 akut GVHD %22.6'sında kronik GVHD geliştiği belirlenmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

		SIKLIK	YÜZDE
Cinsiyet	KADIN	26	41.9
	ERKEK	36	58.1
Tanı	AML	46	74.2
	ALL	2	3.2
	MDS	5	8.1
	AKUT MİYELOFİBROZİS	6	9.7
	KML	3	4.8
Risk Sınıfı	Standart	59	95.2
	Kötü	2	3.2
	Yüksek	1	1.6
Donör Tipi	MSD	53	85.5
	MUD	9	14.5
Nakil Tarihi	01.01.2015-31.12.2019 Tarihleri Arası	39	62.9
	01.01.2020-31.12.2024 Tarihleri Arası	23	37.1
Nakil Öncesi Tedavi Yanıtı	CR1	42	67.7
	CR2	5	8.1
Hazırlama Rejimi	TREOSULFAN/FLUDARA/ATG	27	43.5
	BU/CY	24	38.7
	BU/FLUDARA/ATG	11	17.7
FEN Gelişti mi?	Gelişmedi	19	30.6
	Gelişti	43	69.4
Yüz Gün İçinde Ölüm Gerçekleşti mi?	Yaşıyor	53	85.5
	Öldü	9	14.5
Akut GVHD Gerçekleşti mi?	Gelişmedi	54	87.1
	Gelişti	8	12.9
Kronik GVHD Gerçekleşti mi?	Gelişmedi	48	77.4
	Gelişti	14	22.6
ABY Gelişti mi?	Gelişmedi	55	88.7
	Gelişti	7	11.3
Relaps Gelişti mi?	Gelişmedi	48	77.4
	Gelişti	14	22.6
Ölüm Gerçekleşti mi?	Ölü	34	54.8
	Yaşıyor	28	45.2

Araştırmaya katılanların yaş ortalaması 46.56 ± 14.14 'tür. Hastaların nakil tarihi üzerinden geçen zamanın ortalaması 61.69 ± 29.72 ay takip süresinin ortalaması 17.19 ± 18.90 ay olarak belirlenmiştir. Nötrofil (NEU) engraftman suresi ortalaması 15.43 ± 3.82 , PLT engraftman süresi ortalama 15.77 ± 5.25 , verilen CD34+ ortalama 8.00 ± 3.73 hastanede yatış süresi ortalama 22.59 ± 11.45 , kimerizim 28. gün ortalama 92.40 ± 14.40 , kimerizim 100. gün ortalama 88.61 ± 24.77 , progresyonsuz sağkalım (PFS) ortalama 16.67 ± 19.12 , genel sağkalım (OS) ortalama 17.54 ± 19.31 olarak tespit edilmiştir. Hastaların istatistiksel özellikleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Tanımlayıcı istatistik

	N	Min.	Max.	Ort.	St. Sapma
Yaş	62	17.00	66.00	46.5645	14.14286
Verilen CD34+	40	5.00	28.80	8.0060	3.73621
Nakil Tarihinden Geçen Süre (Ay)	62	3.00	114.0	61.6935	29.72033
NEU Engraftman Süresi	58	9.00	26.00	15.4310	3.82564
PLT Engraftman Süresi	58	9.00	35.00	15.7759	5.25171
Hastanede Yatış Süresi	62	7.00	75.00	22.5968	11.45978
Takip Süresi	62	1.00	72.00	17.1935	18.90515
Kimerizm 28. Gün	15	42.00	100.00	92.4000	14.40635
Kimerizm 100. Gün	15	3.00	100.00	88.6133	24.77008
PFS	62	1.00	72.00	16.6774	19.12665
OS	62	1.00	72.00	17.5484	19.13675

Treosulfan rejimi grubundaki hastaların ortalama takip süresi 8 ay iken BU/CY grubundaki hastalarda 8.5 ay BU/FLUDARA/ATG grubundaki hastalarda ise 13 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.181$). Treosulfan rejimi grubundaki hastalara verilen CD34+ miktarı 7.3 iken BU/CY grubundaki hastalara verilen CD34+ miktarı 7.72 BU/FLUDARA/ATG grubundaki hastalara ise verilen CD34+ miktarı 6.88 olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.175$). Treosulfan rejimi grubundaki hastaların 7'sinde SOS gelişimi görülmüş iken BU/CY grubundaki 6 hastada BU/FLUDARA/ATG grubundaki 4 hastada SOS gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.786$). Treosulfan rejimi grubundaki hastaların 5'inde akut GVHD görülmüş iken BU/CY grubundaki 2 hastada BU/FLUDARA/ATG grubundaki 1 hastada akut GVHD gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.510$). Treosulfan rejimi grubundaki hastaların 19'unda FEN gelişimi görülmüş iken BU/CY grubundaki 19 hastada BU/FLUDARA/ATG grubundaki 5 hastada FEN gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.132$). Treosulfan rejimi grubundaki hastaların 3'ünde ABY görülmüş iken BU/CY grubundaki 3 hastada BU/FLUDARA/ATG grubundaki 1 hastada ABY gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.956$). Ayrıca diğer karakteristik özellikler ile gruplar arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastaların karakteristik özellikleri ilişki ve klinik sonuçları tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Grupların karakteristik özellikleri ve klinik sonuçları

	TREOSULFAN/ FLUDARABİN/ ATG	BU/CY	BU/FLUDARA/ ATG	P
Cinsiyet				
Kadın n	13 (%48.1)	10 (%41.7)	3 (%27.3)	.497
Erkek n	14 (%51.9)	14 (%58.3)	8 (%72.7)	
Yaş, medyan	48 (17-66)	41.5 (20-64)	60 (45-66)	.394
Donör Tipi				
MSD n	23 (%85.2)	22 (%91.7)	8 (%72.7)	.336
MUD n	4 (%14.8)	2 (%8.3)	3 (%27.3)	
Verilen CD34+, medyan	7.3(5.1-10)	7.72 (5-13.2)	6.88 (5.81-28.8)	.175
Nakil Tarihin Geçen Süre, medyan	62 (4-81)	83 (7-114)	51 (3-88)	.073
NEU Engraftman Süresi, medyan	16 (9-25)	13 (10-26)	14 (10-21)	.536
PLT Engraftman Süresi, medyan	15 (9-35)	13 (10-25)	16 (9-21)	.864
FEN Gelişimi, n (Gelişen)	19 (%70.4)	19 (%79.2)	5 (%45.5)	.132
Hastanede Yatış Süresi, medyan	21 (7-60)	18.5 (13-75)	18 (15-30)	.828
Takip Süresi, medyan	8 (1-60)	8.5 (1-72)	13 (4-70)	.181
Yüz Gün İçinde Ölüm, n (Yaşayan)	21 (%277.8)	22 (%91.7)	1 (%11.1)	.318
Akut GVHD Gelişimi, n (Gelişen)	5 (%18.5)	2 (%8.3)	1 (%9.1)	.510
Kronik GVHD Gelişimi, n (Gelişen)	4 (%14.8)	7 (%29.2)	3 (%27.3)	.435
ABY Gelişimi, n (Gelişen)	3 (%11.1)	3 (%12.5)	1 (%9.1)	.956
Relaps Gelişimi, n (Gelişen)	5 (%18.5)	6 (%25)	3 (%27.3)	.789
Ölüm Gerçekleşmesi, n (Yaşayan)	12 (%44.4)	11 (%45.8)	5 (%45.5)	.995
OS, medyan	8 (1-60)	8.5 (1-72)	13 (4-72)	.136
SOS, n	7 (%25.9)	6 (%26.1)	4 (%36.4)	.786

AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastaların ortanca takip süresi 7 ay iken BU/CY grubundaki hastalarda 9 ay BU/FLUDARA/ATG grubundaki hastalarda ise 13 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.243$). AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastalara verilen CD34+ miktarı 7 iken BU/CY alan hastalara verilen CD34+ miktarı 7.72 BU/FLUDARA/ATG alan hastalara ise verilen CD34+ miktarı 6.88 olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.144$). AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastaların 5'inde SOS gelişimi görülmüş iken BU/CY alan 4 hastada BU/FLUDARA/ATG alan 7 hastada SOS gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.985$). AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastaların 4'ünde akut GVHD görülmüş iken BU/CY alan 2 hastada görülmüş BU/FLUDARA/ATG alan herhangi bir hastada akut GVHD gelişimi görülmemiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.328$). AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastaların 2'sinde kronik GVHD

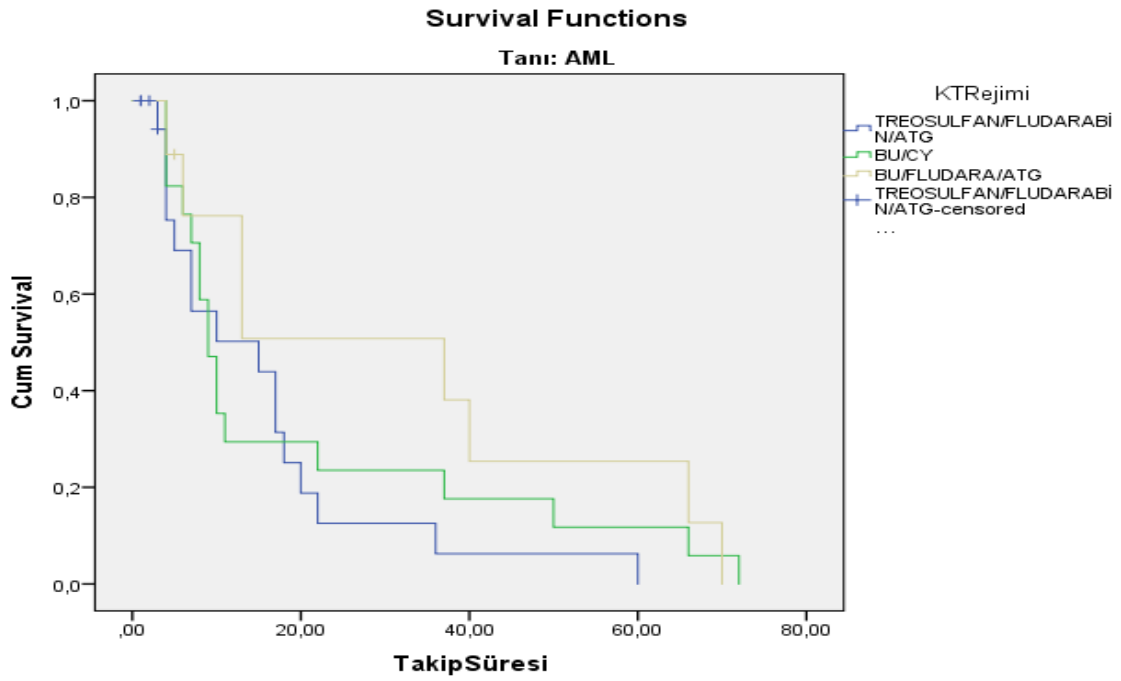
görülmüş iken BU/CY alan 4 hastada BU/FLUDARA/ATG alan 4 hastada kronik GVHD gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.509$). AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastaların 15'inde FEN gelişimi görülmüş iken BU/CY alan 14 hastada BU/FLUDARA/ATG alan 5 hastada FEN gelişimi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.331$). AML tanı grubundaki treosulfan rejimi alan hastaların 2'sinde ABY görülmüş iken BU/CY alan 1 hastada BU/FLUDARA/ATG alan herhangi bir hastada ABY gelişimi olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.596$). Ayrıca diğer karakteristik özellikler ile gruplar arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

AML tanı grubundaki Treosulfan veya busulfan alan hastalarının özellikleri ve klinik sonuçları ile ilişkisi tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. AML tanı grubundaki Treosulfan veya busulfan alan hastalarının özellikleri ve klinik sonuçları

	TREOSULFAN/ FLUDARABİN/ ATG	BU/CY	BU/FLUDARA/ ATG	P
Cinsiyet				
Kadın n	12 (%60)	7 (%41.2)	2 (%22.2)	.150
Erkek n	8 (%40)	10 (%58.8)	7 (%77.8)	
Yaş, medyan	47 (17-66)	41 (20-64)	60 (45-66)	.352
Donör Tipi				
MSD n	17 (%85)	16 (%94.1)	7 (%77.8)	.471
MUD n	3 (%15)	1 (%5.9)	2 (%22.2)	
Verilen CD34+, medyan	7 (5.1-10)	7.72 (5-9.97)	7.27 (6.5-28.8)	.144
Nakil Tarihin Geçen Süre, medyan	60 (4-81)	89 (7-114)	51 (3-88)	.192
NEU Engraftman Süresi, medyan	16 (11-25)	14 (11-22)	15 (10-21)	.647
PLT Engraftman Süresi, medyan	16 (9-35)	14 (11-25)	14 (9-21)	.748
FEN Gelişimi, n (Gelişen)	15 (%75)	14 (%82.4)	5 (%55.6)	.331
Hastanede Yatış Süresi, medyan	20.5 (7-60)	19 (15-75)	17 (15-30)	.791
Takip Süresi, medyan	7 (1-60)	9 (4-72)	13 (4-70)	.243
Yüz Gün İçinde Ölüm, n (Yaşayan)	16 (%80)	17 (%100)	8 (%88.9)	.150
Akut GVHD Gelişimi, n (Gelişen)	4 (%20)	2 (%11.8)	0 (%)	.328
Kronik GVHD Gelişimi, n (Gelişen)	2 (%10)	4 (%23.5)	4 (%22.2)	.509
ABY Gelişimi, n (Gelişen)	2 (%10)	1 (%5.9)	0 (%)	.596
Relaps Gelişimi, n (Gelişen)	4 (%20)	4 (%23.5)	3 (%33.3)	.738
Ölüm Gerçekleşmesi, n (Yaşayan)	10 (%50)	8 (%47.1)	5 (%55.6)	.919
OS, medyan	7 (1-60)	9 (4-72)	13 (4-72)	.184
SOS, n	5 (%25)	4 (%25)	2 (%22.2)	.985

Araştırmaya katılan AML grubundaki hastalarının takip süresince hayatta kalma durumları ile hazırlama rejimi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.279$). Treosulfan grubunda 4 hasta BU/FLUDARA/ATG grubunda 1 hasta hayatını kaybetmiştir. Treosulfan grubundaki hayatını kaybeden 4 hastadan ilk 2'si 1. ayda, 3 hasta 2. ayda 4 hasta 3.ayda hayatlarını kaybetmişlerdir. BU/FLUDARA/ATG grubunda hayatını kaybeden hasta ise 5. ayda vefat etmiştir. Hastaların hazırlama rejimi ile sağ kalımı arasındaki klinik ilişki sonuçları tablo 4.5'te ve şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. Busulfan veya Treosulfan AML hastalarının genel sağkalımı

Tablo 4.5. AML hastalarında KT rejimim ile yüz gün içinde ölüm ve sağkalım arasındaki survival ilişki

TANI	Hazırlama Rejimi	Total N	Sağkalım	Percent (%)	p Değeri
AML	TREOSULFAN/FLUDARABİN/ATG	20	16	80%	.279
	BU/CY	17	17	100%	
	BU/FLUDARA/ATG	9	8	89.9%	
	Overall	46	41	89.1%	

5. TARTIŞMA

AML, kemik iliğinde olgunlaşma sürecini tamamlanmayan, kontrolsüz çoğalan blast adı verilen myeloid kök hücrelerin klonal ekspansiyonu sonucunda kemik iliği ve periferik kan/dokularda kümülatif olarak birikmesiyle karakterize hematolojik malign bir hastalıktır (8).

Bu çalışmamızda, AML tedavisinde treosulfanlı ve busulfanlı rejimlerin etkinlik ve toksisite profilleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bulgular, her iki rejimin de farklı hasta gruplarında etkili olabileceğini ortaya koymuş ancak her rejimin kendine özgü avantaj ve riskleri olduğu görülmüştür.

Treosulfan rejimi düşük akut GVHD (%18.5) ve kronik GVHD (%14.8) oranları ile dikkat çekmektedir. Bu oranların düşük bulunması treosulfan rejiminin GVHD riski yüksek olan hastalarda güvenli bir seçenek olabileceğini klinik açıdan göstermesi ile beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde de yaptığımız çalışma gibi benzer veriler ve sonuçlar mevcuttur (118). Bununla birlikte bu grupta nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin sırasıyla medyan 16 gün ($p=0.536$) ve 15 gün ($p=0.864$) olarak diğer gruplara göre daha uzun bulunması hematolojik toparlanmanın geciktiğini ortaya koymaktadır. Bu gecikme erken dönem komplikasyon risklerini artırabilir. Ayrıca treosulfan rejimiyle tedavi edilen hastalarda erken mortalite oranının %22.2 ($p<0.05$) gibi yüksek bir düzeyde bulunması bu rejimin yakın izlem ve etkili destekleyici tedavi gerektirdiğini vurgulamaktadır.

Busulfan bazlı rejimler (BU/CY ve BU/FLUDARA/ATG) ise daha hızlı hematolojik toparlanma süreleri ile ön plana çıkmaktadır. BU/CY grubunda nötrofil ve trombosit engraftman süreleri sırasıyla medyan 13 gün ve 13 gün ($p=0.536$, $p=0.864$) olarak bulunmuş ve bu durum erken hematolojik iyileşmeye katkı sağladığını göstermiştir (119). Fakat bu durum da yine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Ayrıca BU/CY rejiminde yüz gün içindeki mortalite oranının %8.3 ($p>0.05$) gibi düşük olması bu rejimin güvenilirliğini desteklemektedir. Ancak kronik GVHD oranlarının BU/CY grubunda %29.2 ve BU/FLUDARA/ATG grubunda %27.3 gibi yüksek bulunması bu rejimlerin uzun vadeli komplikasyon risklerini artırabileceğini ortaya koymaktadır (120). BU/FLUDARA/ATG rejiminde ileri yaş grubunda median sağkalım süresinin 13 ay olarak bulunması ($p=0.181$) bu rejimin özellikle yaşlı hasta grubunda etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Çeşitli araştırmalar, miyeloablatif koşullandırma ile düşük yoğunluklu rejimler arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (121-123). Ancak, azaltılmış yoğunluklu rejimlerin, miyeloablatif rejimlere kıyasla daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, uygun AML veya MDS hastalarında miyeloablatif rejimlerin tercih edilmesi önerilmektedir. En yaygın kullanılan miyeloablatif rejimler arasında fludarabin-busulfan ve siklofosamid-busulfan kombinasyonları yer almaktadır (133). Treosulfan içeren kondisyonlama rejimleri için ise standart bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, treosulfan-fludarabin rejimi, miyeloablatif bir rejim olarak kabul edilmekte ve düşük toksisite profili ile dikkat çekmektedir (122, 124).

Relaps oranları açısından değerlendirildiğinde treosulfan (%18.5), BU/CY (%25) ve BU/FLUDARA/ATG (%27.3) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.789$). Ancak busulfan bazlı rejimlerdeki daha yüksek relaps oranları özellikle BU/FLUDARA/ATG rejiminde dikkat çekmesi nedeni ile bu rejimin uzun vadeli relaps kontrolü açısından daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (130). Relaps oranlarının bu şekilde yüksek olması, AML hastalarında uzun vadeli relaps kontrolü için daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini göstermek ile beraber klinik açıdan treosulfanlı rejimlerin daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

Randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle, optimal treosulfan dozu kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan bir çalışmada, toplam 30, 36 ve 42 g/m² dozlarında treosulfan uygulanmış ve bu üç farklı doz grubunda OS ve PFS açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, advers olayların sıklığı ve şiddetinin de tüm doz gruplarında benzer olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, en yüksek nüks oranının 30 g/m² treosulfan dozu uygulanan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (129). Bu çalışmada ise toplam 30 g/m² treosulfan dozu kullanılmıştır.

Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS), HKHN sonrası karaciğer mikrovasküler sisteminde oluşan ciddi bir komplikasyon olup, mortalite ve morbidite riskini artırmaktadır. Toksisite profilleri açısından değerlendirildiğinde treosulfan rejiminin daha düşük hepatotoksisite ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) oranları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak SOS oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Treosulfan %25.9. Busulfan %26.1; $p>0.05$). Treosulfan bazlı rejimlerin daha düşük toksisite profili ile ön planda olduğu bilinmesi ile beraber, yaptığımız bu çalışmada da Treosulfan grubunda gözlemlenen SOS oranlarının literatürle

uyumlu olduğu söylenebilir (131). Bununla birlikte busulfan bazlı rejimlerin genellikle daha yüksek hepatotoksisite ile ilişkili olduğu özellikle ileri yaş ve komorbid hastalıklara sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır (132).

Önceki klinik çalışmalar, treosulfan bazlı rejimlerin daha düşük GVHD oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (122, 125). Beelen ve çalışma arkadaşları, kronik GVHD gelişen hastalarda, treosulfan bazlı rejim grubunda transplantasyonla ilişkili mortalitenin, busulfan bazlı azaltılmış yoğunluklu (RIC) rejime kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğunu raporlamıştır. Bu çalışmada, önceki araştırmalara kıyasla daha düşük dozda busulfan (toplam 6,4 mg/kg) kullanılmış olup, busulfan rejimi azaltılmış yoğunluk rejimi olarak tanımlanmıştır. Busulfan bazlı rejimde GVHD gelişen hastalarda gözlenen yaygın bağışıklık fonksiyon bozukluğunun, bu farklılığın temel nedeni olabileceği düşünülmektedir (124). Buna ek olarak, treosulfan-fludarabin rejiminin, primer immün yetmezlik hastalığı olan hastalar için HKHN açısından etkili bir kondisyonlama seçeneği olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, treosulfanın daha düşük veno-oklüzif hastalık (VOD) riski ile ilişkili olması nedeniyle, busulfana alternatif olarak kullanımının giderek yaygınlaştığı bildirilmektedir (126). Ancak, AML hastalarını içeren bir çalışmada, treosulfan bazlı rejimlerin busulfan bazlı rejimler veya FLAMSA ile karşılaştırıldığında, GVHD insidansının üç rejim grubunda da benzer olduğu gözlemlenmiştir (127). Benzer şekilde, mevcut çalışmada da akut ve kronik GVHD oranlarının her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır.

ABY gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,248$). Treosulfan grubunda ABY oranı %18,5 (5/27) olarak bulunmuştur. Bu oran, busulfan bazlı rejimlerle kıyaslandığında nispeten daha yüksek bir seviyededir. Literatürde, busulfanın yüksek dozda kullanımının renal toksisiteyi artırdığı ve treosulfanın nispeten daha düşük nefrotoksisiteye sahip olduğu belirtilmektedir. Ancak çalışmamızda treosulfan grubunda ABY oranlarının beklenenden yüksek olması seçilen hasta gruplarının sınırlı sayıda olması ek komorbiditenin eşlik etmesi immünsupresif ajanların ve nakil sonrası gelişen diğer komplikasyonların etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Febril nötropeni (FEN) oranları tüm gruplarda yüksek bulunmuş ve AML hastalarında enfeksiyon kontrolünün önemini vurgulamıştır. Treosulfan grubunda FEN oranı %70.4. BU/CY grubunda %79.2 ve BU/FLUDARA/ATG grubunda %45.5 olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.132$). BU/FLUDARA/ATG grubunda FEN oranlarının daha düşük bulunması düşük doz

busulfan kullanımını ile ilişkilendirilebilir ve bu durum rejimin enfeksiyon yönetimi açısından avantaj sağlayabileceğini göstermektedir. Treosulfan ve BU/CY rejimlerinde yüksek FEN oranları, enfeksiyon kontrolü açısından sıkı bir izlem ve destekleyici tedavi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Treosulfan bazlı ve Busulfan bazlı rejimlerin hastane yatış süresi üzerindeki etkileri incelenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,651$). Treosulfan grubunda ortalama hastane yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı olmasada kliniksel olarak busulfanlı rejimlere göre daha uzun bulunmuştur. Treosulfan bazlı rejimlerde hematolojik toparlanmanın gecikmesi yatış süresini uzattığı sonucuna varılabilir. Busulfanlı rejimlerde özellikle BU/FLUDARA/ATG grubunda fludarabinin immun sistem üzerine etkisi ve daha düşük dozda busulfan kullanımının toksisiteyi azaltarak komplikasyon oranlarını düşürdüğü ve dolayısıyla yatış süresini kısalttığı düşünülebilir.

Sağkalım analizleri OS ve PFS açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir ($p>0.05$). Shimoni ve çalışma arkadaşları, dört farklı kondisyonlama rejimi arasında OS oranlarının benzer olduğunu tespit etmiştir. Ancak, nüks riski açısından değerlendirildiğinde, busulfan-siklofosamid gibi daha yoğun rejimlerin diğer rejimlere kıyasla avantaj sağladığı belirtilmiştir (128). Benzer şekilde, yapılan analizlerde, busulfan-siklofosamid ve treosulfan-fludarabin rejimlerinin uygulanmasından sonra OS ve PFS açısından anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Treosulfan grubunda median OS süresi ve PFS süresi busulfanlı rejimlere göre düşük seyretmiştir. Bu durum, özellikle treosulfan grubundaki hastaların hematolojik toparlanmanın gecikmesi ile ilişkilendirilebilir. Ancak BU/FLUDARA/ATG rejiminde median sağkalım sürelerinin daha uzun bulunması özellikle ileri yaş grubundaki hastalarda daha etkili bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmamızda, Treosulfan/Fludarabin/ATG ve Busulfan bazlı rejimlerin AML hastalarında etkili ve güvenilir tedavi seçenekleri sunduğu gösterilmiştir.

Treosulfan rejimi düşük GVHD oranları ve relaps riski ile uzun vadeli komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlarken hematolojik toparlanma sürelerinin uzunluğu ve yüksek erken mortalite oranları nedeniyle yakın izlem ve destekleyici tedavi gerektirdiği anlaşılmaktadır.

Busulfan bazlı rejimler ise daha hızlı hematolojik toparlanma süreleri ve düşük erken mortalite oranları ile dikkat çekerken yüksek kronik GVHD oranları ve relaps riski nedeniyle uzun vadeli izlem ve yönetim gerektirmektedir.

Tedavi seçiminde hastaların yaşı komorbiditeleri enfeksiyon yatkınlığı ve GVHD riski gibi bireysel faktörlerin dikkate alınması kritik öneme sahiptir. Ayrıca toksisite profillerinin optimize edilmesi komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

Günümüz ilaç teminatı sorunları nedeni ile treosulfan ve busulfanlı rejimlerin tedavideki yerinin önemi ve birbiri yerine kullanılabilirliği açısından çalışmamız önem arz etmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif olmasının doğal bir sonucudur. Bazı verilere (verilen CD34+ miktarı, kimerizim durumu gibi) erişilememesi de çalışmamızı kısıtlayıcı sebepler arasında yer almaktadır.

Daha geniş örneklem grupları ve prospektif tasarıma sahip çalışmalar bu bulguların doğrulanmasına ve tedavi rejimlerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız AML hastalarında farklı rejimlerin avantaj ve dezavantajlarını ortaya koyarak tedavi planlamasına ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Warrell RP, de The H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1993;329(3):177–89.
2. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J*. 2020;103(3):38–40.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the world health organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia : Rationale and important changes the 2008 revision of the world health organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute le. 2012;937–51.
4. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Alan K, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an international expert panel. on behalf of the European LeukemiaNet Review article Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an. 2012;453–74.
5. Heinicke T, Krah R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Heinrich H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long term outcome for relapsed AML patients across all ages : results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. *Ann Hematol*. 2021;0123456789.
6. Mohamed MS, Elbadry MI, Yao CL. Stem-cell therapy with bone marrow (hematopoietic) stem cells for intestinal diseases. In: *The Intestine*. Elsevier; 2021;131–45.
7. Ekin O. Chapter · January 2020. 2020;(January).
8. Pollyea DA, Jordan CT. Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017;129(12):1627–35.
9. Hansrivijit P, Gale RP, Barrett J, Ciurea SO. Cellular therapy for acute myeloid Leukemia – Current status and future prospects. *Blood Rev*. 2019;37:100578.
10. Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clin Ther*. 2009;31:2349–70.
11. Shah A, Andersson TM - L, Rachet B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England. 1971- 2006: a population-based study. *Br J Haematol*. 2013;162(4):509–16.

12. Shallis RM. Wang R. Davidoff A. Ma X. Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70–87.
13. Siegel RL. Miller KD. Fuchs HE. Jemal A. Cancer statistics. 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
14. Yamamoto JF. Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics. 1997–2002. *Cancer Causes Control.* 2008;19(4):379–90.
15. Vickers M. Jackson G. Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan. implying only one rate limiting mutation. *Leukemia.* 2000;14(4):722–6.
16. Tallman MS. Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2008;2008(1):391–9.
17. Siegel RL. Miller KD. Cancer Statistics. 2020;0(0):1–24.
18. Short NJ. Ravandi F. How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia? *Haematologica.* 2019;104(8):1532–41.
19. Prada-Arismendy J. Arroyave JC. Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63–76.
20. Handschuh L. Not only mutations matter: Molecular picture of acute myeloid leukemia emerging from transcriptome studies. *J Oncol.* 2019;2019:1–36.
21. Becker H. Maharry K. Mrózek K. Volinia S. Eisfeld AK. Radmacher MD. et al. Prognostic gene mutations and distinct gene- and microRNA-expression signatures in acute myeloid leukemia with a sole trisomy 8. *Leukemia.* 2014;28(8):1754–8.
22. Caramazza D. Lasho TL. Finke CM. Gangat N. Dingli D. Knudson RA. et al. IDH mutations and trisomy 8 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2010;24(12):2120–2.
23. Yaris F. Dikici M. Akbulut T. Yaris E. Sabuncu H. Story of Benzene and Leukemia: Epidemiologic approach of Muzaffer Aksoy. *J Occup Health.* 2004;46(3):244–7.
24. Smith M. Barnett M. Bassan R. Gatta G. Tondini C. Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50(3):197– 222.

25. Kossman SE. Weiss MA. Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-90 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 2000;88(3):620–4.
26. Deschler B. Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099–107.
27. Ugai T. Matsuo K. Sawada N. Iwasaki M. Yamaji T. Shimazu T. et al. Smoking and subsequent risk of leukemia in Japan: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *J Epidemiol*. 2017;27(7):305–10.
28. Fircanis S. Merriam P. Khan N. Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol*. 2014;89(8).
29. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: 53 leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010;15(10):1083–101.
30. Harris JW. Kosciak R. Lazarus HM. Eshleman JR. Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma*. 1999;32(5–6):401–26.
31. Socie G. Henry-Amar M. Bacigalupo A. Hovv J. Tichelli A. Ljungman P. et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1152–7.
32. Grimwade D. Ivey A. Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29–41.
33. Available from:
<https://ashpublications.org/blood/article/127/1/29/34898/Molecular-landscape-of-acute-myeloid-leukemia-in-younger-adults-and-its-clinical-relevance> Son erişim tarihi 11.11.2024.
34. Le Beau MM. Albain KS. Larson RA. Vardiman JW. Davis EM. Blough RR. et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol*. 1986;4(3):325–45.
35. Bispo JAB. Pinheiro PS. Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6):a034819.
36. Liesveld JL. Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: Kaushansky K. Lichtman M.A. Prchal J.T. Levi M.M. Press O.W. Burns L.J.. Caligiuri M.A., editors. *Williams Hematology*. McGraw Hill; 2015.

37. Dohner K. Dohner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(7):976–82.
38. Arber DA. Orazi A. Hasserjian R. Thiele J. Borowitz MJ. Le Beau MM. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405.
39. Assi SA. Imperato MR. Coleman DJL. Pickin A. Potluri S. Ptasinska A. et al. Subtype-specific regulatory network rewiring in acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2019;51(1):151–62.
40. De Kouchkovsky I. Abdul-Hay M. ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update.’ *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441–e441.
41. Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2011;4(1):36.
42. Rubnitz JE. Gibson B. Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):35–63.
43. Lagunas-Rangel FA. Chávez-Valencia V. Gómez-Guijosa MÁ. Cortes-Penagos C. Acute myeloid leukemia-genetic alterations and their clinical prognosis. *Int J Hematol stem cell Res*. 2017;11(4):328–39.
44. Jimenez JJ. Chale RS. Abad AC. Schally A V. Acute promyelocytic leukemia (APL): A review of the literature. *Oncotarget*. 2020;11(11):992–1003.
45. Grimwade D. Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2002;16(10):1959–73.
46. Braoudaki M. Tzortzatou-Stathopoulou F. Clinical Cytogenetics in Pediatric acute leukemia: An update. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(4):230–7.
47. Zaidi SZ. Owaidah T. Al Sharif F. Ahmed SY. Chaudhri N. Aljurf M. The challenge of risk stratification in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2008;1(3):141–58.
48. Naymagon L. Najfeld V. Teruya-Feldstein J. El Jamal SM. Mascarenhas J. Acute myeloid leukemia. In: *Atlas of Diagnostic Hematology*. Elsevier; 2021;110–41.
49. Flood KL. Carroll MB. Le C V.. Ball L. Esker DA. Carr DB. Geriatric Syndromes in elderly patients admitted to an oncology–acute care for elders unit. *J Clin Oncol*. 2006 ;24(15):2298–303.
50. Appelbaum FR. Gundacker H. Head DR. Slovak ML. Willman CL. Godwin JE. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–5.

51. Oran B. Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(12):1916–24.
52. Papaemmanuil E. Gerstung M. Bullinger L. Gaidzik VI. Paschka P. Roberts ND. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209–21.
53. Terwijn M. van Putten WLJ. Kelder A. van der Velden VHJ. Brooimans RA. Pabst T. et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: Data from the HOVON/SAKK AML 42A Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3889–97.
54. Hulegårdh E. Nilsson C. Lazarevic V. Garelius H. Antunovic P. Rangert Derolf Å. et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208–14.
55. Yee KW. Keating A. Older patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(6):755–74.
56. Liersch R. Müller-Tidow C. Berdel WE. Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults - biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. 2014;165(1):17–38.
57. Fröhling S. Schlenk RF. Stolze I. Bihlmayr J. Benner A. Kreitmeier S. et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):624–33.
58. Wouters BJ. Löwenberg B. Erpelinck-Verschueren CAJ. van Putten WLJ. Valk PJM. Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009;113(13):3088–91.
59. Schlenk RF. Döhner K. Krauter J. Fröhling S. Corbacioglu A. Bullinger L. et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909–18.
60. Naymagon L. Marcellino B. Mascarenhas J. Eosinophilia in acute myeloid leukemia: Overlooked and underexamined. *Blood Rev*. 2019;36:23–31.

61. Döhner H. Wei AH. Appelbaum FR. Craddock C. DiNardo CD. Dombret H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–77.
62. Bacher U. Kern W. Schnittger S. Hiddemann W. Schoch C. Haferlach T. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia: a study on 2.235 patients. *Ann Hematol*. 2005;84(12):785–91.
63. Wakui M. Kuriyama K. Miyazaki Y. Hata T. Taniwaki M. Ohtake S. et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol*. 2008;87(2):144–51.
64. Vardiman JW. Harris NL. Brunning RD. The world health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292–302.
65. Lowenberg B. Downing JR. Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999 ;341(14):1051–62.
66. Ratnam K V. Khor CJ. Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin*. 1994;12(2):419–31.
67. Burns CP. Armitage JO. Frey AL. Dick FR. Jordan JE. Woolson RF. Analysis of the presenting features of adult acute leukemia: The French-AmericanBritish classification. *Cancer*. 1981;47(10):2460–9.
68. Sezgin. D.. Liew. A.. O'Donovan. M. R.. O'Caoimh. R.. Kennelly. S.. & O'Keeffe. M. Prevalence of frailty in EU countries: A systematic review and meta-analysis of population level studies. *Ageing Research Reviews*. 2020;62:101-106.
69. Burke PJ. Braine HG. Rathbun HK. Owens AH. The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia. *Johns Hopkins Med J*. 1976;139(1):1–12.
70. Sepp N. Radaszkiewicz T. Meijer CJLM. Smolle J. Seewann H. Fritsch P. et al. Specific skin manifestations in acute leukemia with monocytic differentiation a morphologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Cancer*. 1993;71(1):124–32.
71. Bakst RL. Tallman MS. Douer D. Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785–93.

72. Kaiserling E. Horny HP. Geerts ML. Schmid U. Skin involvement in myelogenous leukemia: morphologic and immunophenotypic heterogeneity of skin infiltrates. *Mod Pathol.* 1994;7(7):771–9.
73. Bouillanne. O.. Morineau. G.. Dupont. C.. Coulombel. I.. Vincent. J. P.. Nicolis. I.. ... & Cynober. L. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2005;82(4):777-783.
74. Bourantas K. Cutaneous Vasculitis as the Initial Manifestation in Acute Myelomonocytic Leukemia. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):942.
75. Cohen PR. Sweet’s syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):34.
76. Menasce. Banerjee. Beckett. Harris. Extra- medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. *Histopathology.* 1999;34(5):391–8.
77. Levine EG. Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol.* 1992;19(1):47–84.
78. Little JB. Cellular, molecular, and carcinogenic effects of radiation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7(2):337–52.
79. Blum W. Mrózek K. Ruppert AS. Carroll AJ. Rao KW. Pettenati MJ. et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t.. 2004;101(6):1420–7.
80. Lauque. S.. Rolland. Y.. de Souto Barreto. P.. & Vellas. B. (2021). Malnutrition in older adults: screening and management strategies. *Clinical Geriatric Medicine.* 37(2). 257-269.
81. Cassileth PA. Sylvester LS. Bennett JM. Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6(3):495–8.
82. Dekker AW. Elderson A. Punt K. Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia incidence, management, and predictive factors. *Cancer.* 1985;56(8):2078–82.
83. Shihadeh F. Reed V. Faderl S. Medeiros LJ. Mazloom A. Hadziahmetovic M. et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer.* 2012;118(1):112–7.

84. Pavlovsky S. Eppinger-Helft M. Sackmann Muriel F. Factors that influence the appearance of central nervous system leukemia. *Blood*. 1973;42(6):935–8.
85. Tsokos GC. Balow JE. Spiegel RJ. Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(3):218–29.
86. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27(3):322–34.
87. Montesinos P. Lorenzo I. Martin G. Sanz J. Perez-Sirvent ML. Martinez D. et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93(1):67–74.
88. The New WHO Classification 2022. (n.d.). MLL.
89. Daly PA. Schiffer CA. Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia—clinical management of 15 patients. *Am J Hematol*. 1980;8(4):347– 59.
90. Woodcock BE. Cooper PC. Brown PR. Pickering C. Winfield DA. Preston FE. The platelet defect in acute myeloid leukaemia. *J Clin Pathol*. 1984;37(12):1339–42.
91. Schiffer CA. Bohlke K. Delaney M. Hume H. Magdalinski AJ. McCullough JJ. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):283–99.
92. Yanada M. Matsushita T. Suzuki M. Kiyoi H. Yamamoto K. Kinoshita T. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol*. 2006;77(4):282–7.
93. Weltermann A. Pabinger I. Geissler K. Jäger U. Gisslinger H. Knöbl P. et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia*. 1998;12(8):1182–6.
94. Suda T. Onai T. Maekawa T. Studies on abnormal polymorphonuclear neutrophils in acute myelogenous leukemia: Clinical significance and changes after chemotherapy. *Am J Hematol*. 1983;15(1):45–56.
95. Hofmann WK. Stauch M. Höffken K. Impaired granulocytic function in patients with acute leukaemia: only partial normalisation after successful remissioninducing treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(2):113–6.
96. O'Regan S. Carson S. Chesney RW. Drummond KN. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood*. 1977;49(3):345–53.

97. Palva IP. Salokannel SJ. Bremer K. Hypercalcaemia in acute leukaemia. *Blut Zeitschrift für die Gesamte Blutforsch.* 1972;24(4):209–25.
98. Saultz J. Garzon R. Acute myeloid leukemia: A Concise Review. *J Clin Med.* 2016;5(3):33.
99. Chen X. Cherian S. Acute myeloid leukemia immunophenotyping by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med.* 2017;37(4):753–69.
100. Klepin. H. D. Definition of Unfit for Standard Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:537–544.
101. Vakiti. A. & Mewawalla. P. Acute Myeloid Leukemia. *StatPearls.* 2021.
102. Medeiros. B. C.. Chan. S. M.. Daver. N. G.. Jonas. B. A. & Pollyea. D. A. Optimizing survival outcomes with post- remission therapy in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2019;94:803.
103. Kantarjian. H. Acute myeloid leukemia—Major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol.* 2016;91: 131–145.
104. 段文冰, 宫立众, 贾晋松, 主鸿鹄, 赵晓甦, 江倩, 赵婷, 王婧, 秦亚溱, 黄晓军, 江浩 et al. 伴EVI1高表达的中高危急性髓系白血病临床特点及早期治疗效果. *北京大学学报 (医学版)* 2017;49:990–995.
105. Appelbaum. F. R. Impact of allogeneic hematopoietic cell transplantation on the outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30: 320–326.
106. Appelbaum. F. R. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107:3481–3485.
107. Almeida. A. M. & Ramos. F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep* 2006;6:1–7.
108. Laribi. K.. Sobh. M.. Ghez. D. & Baugier de Materre. A. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. *Ann Hematol* 2021;100:1359–1376.
109. Pollyea DA. Altman JK. Assi R. Bixby D. Fathi AT. Foran JM. et al. Acute myeloid leukemia. Version 3.2023. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw.* 2023;21(5):503–13.
110. Poon Z. Dighe N. Venkatesan SS. Cheung AMS. Fan X. Bari S. et al. Bone marrow MSCs in MDS: contribution towards dysfunctional hematopoiesis and

- potential targets for disease response to hypomethylating therapy. *Leukemia*. 2019;33(6):1487–500.
111. Quintás-Cardama A. Ravandi F. Liu-Dumlao T. Brandt M. Faderl S. Pierce S. et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(24):4840–5.
 112. DiNardo CD. Pratz K. Pullarkat V. Jonas BA. Arellano M. Becker PS. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7– 17.
 113. Wei AH. Strickland SA. Hou JZ. Fiedler W. Lin TL. Walter RB. et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277–84.
 114. McDonald GB. Sandmaier BM. Mielcarek M. Sorrow M. Pergam SA. Cheng GS. et al. Survival, Nonrelapse Mortality, and Relapse-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing 2003–2007 Versus 2013–2017 Cohorts. *Ann Intern Med*. 2020;172(4):229.
 115. Koreth J. Schlenk R. Kopecky KJ. Honda S. Sierra J. Djulbegovic BJ. et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *JAMA*. 2009;301(22):2349.
 116. Niederwieser D. Baldomero H. Bazuaye N. Bupp C. Chaudhri N. Corbacioglu S. et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2021;107(5):1045–53.
 117. D’Souza A. Fretham C. Lee SJ. Arora M. Brunner J. Chhabra S. et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the united states. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):e177–82.
 118. Zeiser R. & Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2565–2579.
 119. Gyurkocza B. Storb R. & Sandmaier B.M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood*. 2010;115(16):3517–3524.

120. McCurdy S.R. Kanakry C.G. et al. Safety and efficacy of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for older adults with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3437-3444.
121. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, et al. AML ve MDS'de miyeloablatif ve düşük yoğunluklu koşullandırma kullanılarak allojenik hematopoetik kök hücre nakli: doz yoğunluğunun rolü. *Lösemi*. 2006;20:322-8.
122. Shimoni A, Labopin M, Savani B, et al. İntravenöz busulfan ile karşılaştırıldığında Akut miyeloid lösemide allojenik kök hücre nakli için treosulfan bazlı koşullandırma ile: Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği Akut Lösemi Çalışma Grubu adına bir çalışma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:751-7.
123. Luger SM, Ringdén O, Zhang M-J, ve ark. AML veya MDS için miyeloablatif ve düşük yoğunluklu allojenik nakil hazırlık rejimleri kullanılarak benzer sonuçlar. *Kemik İliği Nakli*. 2012;47:203-11.
124. Beelen DW, Trensche R, Stelljes M, et al. Akut miyeloid lösemili veya miyelodisplastik sendromlu yaşlı hastalarda allojeneik hemopoetik kök hücre nakli öncesinde kondisyonlama tedavisi olarak treosulfan veya busulfan artı fludarabin (MC-FludT. 14/L): Randomize, üstünlüğü olmayan, faz 3 bir çalışma. *Lancet Haematol*. 2020;7:e28-e39.
125. Shimoni A, Shem-Tov N, Volchek Y, ve ark. AML ve MDS için treosulfan ile Allo-SCT, BU bazlı rejimlerle karşılaştırıldığında: azaltılmış toksisiteye karşı azaltılmış yoğunluk. *Kemik İliği Nakli*. 2012;47:1274-82.
126. Slatter MA, Rao K, Amrolia P, et al. Primer immün yetmezliği olan çocuklarda hematopoetik kök hücre transplantasyonu için Treosulfan bazlı kondisyonlama rejimleri: Birleşik Krallık deneyimi. *Blood*. 2011;117:4367-75.
127. Saraceni F, Labopin M, Brecht A, et al. Primer refrakter veya relaps akut miyeloid lösemili hastalarda kondisyonlama rejimi olarak tiyotepa-busulfan-fludarabin veya FLAMSA ile karşılaştırıldığında fludarabin-treosulfan: Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT) Akut Lösemi Çalışma Grubu'nun bir çalışması. *J Hematol Oncol*. 2019;12:1-10.
128. Shimoni A, Shem-Tov N, Rand A, et al. AML ve MDS hastalarında fludarabin/treosulfan kondisyonlama rejimi kullanılarak yapılan allojenik hematopoetik kök hücre nakli (SCT) ile busulfan bazlı miyeloablatif ve düşük

yoğunluklu kondisyonlama rejimi karşılaştırıldığında; göreceli sonuçlar SCT sırasındaki hastalık durumuna bağlıdır. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:231.

129. Casper J, Wolff D, Knauf W, et al. Doz artırımlı treosülfan/fludarabin şartlandırması sonrası hematolojik maligniteli hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli. J Clin Oncol. 2010;28:3344- 51.
130. Slavin S, Nagler A, Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 1998;91(3):756-763.
131. Gyurkocza, B., Storb, R., & Sandmaier, B. M. (2010). Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood*, 115(16), 3517-3524. DOI:10.1182/blood-2009-12-234880.
132. Armand P, Gibson C.J, Cutler C. et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012;120(4):905-913.
133. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendromlar için miyeloablatif ve düşük yoğunluklu hematopoetik hücre nakli. J Clin Oncol. 2017;35:1154.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

